



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO

FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD PULMONAR
INTERSTICIAL ASOCIADA A INHIBIDORES DE LA TIROSIN QUINASA EN
ADULTOS CON CÁNCER DE PULMÓN CLÍNICA ONCOSALUD 2016-2022

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA
PRESENTADO POR
DALIA ISABEL JUAREZ CHOQQUE

ASESOR
HENRY NELSON MORMONTOY CALVO

LIMA- PERÚ

2022



Reconocimiento - No comercial

CC BY-NC

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, y aunque en las nuevas creaciones deban reconocerse la autoría y no puedan ser utilizadas de manera comercial, no tienen que estar bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



USMP
UNIVERSIDAD DE
SAN MARTÍN DE PORRES

Unidad de Posgrado
Facultad de
Medicina Humana

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD PULMONAR
INTERSTICIAL ASOCIADA A INHIBIDORES DE LA TIROSIN
QUINASA EN ADULTOS CON CÁNCER DE PULMÓN CLÍNICA
ONCOSALUD 2016-2022**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTADO POR
DALIA ISABEL JUAREZ CHOQUE**

**ASESOR
DR. HENRY NELSON MORMONTOY CALVO**

LIMA, PERÚ

2022

PAPER NAME	AUTHOR
Dalia_Juarez_Choqqe_Proyp_CTP%281%29.docx	DALIA ISABEL JUAREZ CHOQQE

WORD COUNT	CHARACTER COUNT
9699 Words	52446 Characters

PAGE COUNT	FILE SIZE
43 Pages	279.9KB

SUBMISSION DATE	REPORT DATE
Dec 14, 2022 5:54 PM GMT-5	Dec 14, 2022 5:54 PM GMT-5

● **11% Overall Similarity**

The combined total of all matches, including overlapping sources, for each database.

- 7% Internet database
- 1% Publications database
- Crossref database
- Crossref Posted Content database
- 9% Submitted Works database

● **Excluded from Similarity Report**

- Bibliographic material
- Quoted material
- Manually excluded sources
- Manually excluded text blocks



Henry N. Mormontoy Calvo
Médico Cirujano
C.M.P. 44612

ASESOR
DR. HENRY NELSON MORMONTOY CALVO

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.3.1. Objetivo general	3
1.3.2. Objetivos específicos	3
1.4 Justificación	4
1.4.1. Importancia	4
1.4.2. Viabilidad y factibilidad.....	4
1.5 Limitaciones.....	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	6
2.1 Antecedentes.....	6
2.2 Bases teóricas	9
2.3 Definición de término básicos.....	14
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES.....	166
3.1 Formulación de hipótesis.....	166
3.2 Variables y su definición operacional	167
CAPÍTULO IV: METODOLOGIA	23
4.1 Diseño metodológico:	23
4.2 Diseño muestral:	23
4.2.1 Población universo	23
4.2.2 Población de estudio	23
4.2.3 Tamaño de la muestra	255
4.2.4 Muestreo o selección de la muestra.....	266
4.3 Técnica de recolección de datos	266
4.4 Procesamiento y análisis de datos.....	277
4.5 Aspectos éticos	277
CRONOGRAMA	28
PRESUPUESTO	299
FUENTES DE INFORMACIÓN	30
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS), la enfermedad neoplásica representó la causa de muerte durante el 2020 en aproximadamente 10 millones de personas, y de todos sus diversos tipos y localizaciones, la neoplasia de pulmón está en primer lugar en mortalidad siendo de 1.8 millones de muertes en todo el mundo(1); en el Perú, se encuentra en séptimo lugar de incidencia y un 7.4% de la población muere por esta causa, colocándolo en el segundo lugar de mortalidad, detrás del cáncer de estómago el cual representa el 14.2% (1).

Más del 80% diagnosticados con esta neoplasia son del tipo de cáncer de pulmón de Células no pequeñas (NSCLC por sus siglas en inglés) con un 50% de esta población diagnosticada en estadio clínico IV (2). Los pacientes con enfermedad metastásica pueden ser tributarios a inmunoterapia o a terapia dirigida lo que mejora notablemente la sobrevida de estos pacientes y mejora a los 5 años la tasa de supervivencia en 15% a 50% según el tipo de biomarcador que presente (3).

Estos biomarcadores son predictivos en su mayoría, ya que indican la interacción entre el biomarcador específico y su respectivo tratamiento, los cuales han demostrado mejorar la sobrevida de estos pacientes.

La familia del inhibidor de la tirosin quinasa (TKI por sus siglas en inglés) representan actualmente la terapia estándar para el NSCLC, tanto en adyuvancia como en pacientes con enfermedad en estadio IV que presenten mutaciones activadoras (3). Puede indicarse en monoterapia o asociado a algún anticuerpo monoclonal y la indicación de cada uno de ellos está asociada a la presencia de un biomarcador específico.

Sin embargo, al mismo tiempo en el que se han visto los beneficios de este tratamiento, también han aparecido diversos efectos adversos, que limitan su uso e interfieren con el tratamiento óptimo en los pacientes, como son la disminución de la dosis, continuidad del tratamiento hasta suspensión permanente de los mismos.

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) representa un importante efecto adverso ya que en muchas ocasiones se presenta la dificultad de diferenciarla de una recurrencia o progresión del cáncer de pulmón o de una neumonía infecciosa, incluida la producida por coronavirus(4), lo que retrasa el tratamiento adecuado para cada cuadro.

La EPI se ha revisado ampliamente en casos de pacientes con NSCLC con mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidermal (EGFR), por sus siglas en inglés, además de pacientes con rearrreglos de quinasa linfoma anaplásica (ALK por sus siglas en inglés).

Los factores que generan EPI, asociado al uso de TKI estudiados, han sido diversos e involucran factores clínicos, hallazgos de laboratorio y características moleculares de las mutaciones activadoras asociadas al NSCLC. Los factores clínicos, entre los que destacan la pre existencia de EPI (5) y el consumo de tabaco, hallazgos de laboratorio como el valor de la depuración de creatinina < 80mL/min y el nivel de albumina sérica(6), son los factores que están más frecuentemente relacionados a la EPI asociada a los TKI.

A pesar de todos estos factores estudiados, la mayoría se ha realizado en un tipo de TKI determinado como los dirigidos a mutaciones de EGFR y ALK, ya sea por su asociación más frecuente a EPI o por ser las mutaciones más frecuentes encontradas en los pacientes con NSCLC, por lo que es necesario, además, involucrar otros factores menos frecuentes pero importantes en esta población como el tipo específico de mutación activadora o la asociación de los mismos.

En la red Oncosalud-Auna, donde pertenece la clínica Oncosalud, el cáncer de pulmón tiene una tasa de incidencia de 7.9 por 100 000 personas, de los cuales, 77% son mayores de 60 años. La sobrevida global (SG) es de 12.9% a los 10 años y esta puede variar según el estadio clínico llegando a un 9.1% y 13.9% de sobrevida en pacientes con estadio clínico avanzado y localmente avanzado respectivamente (7).

No se tienen datos sobre la incidencia de EPI asociada a TKI en la institución, ni los factores de riesgo que podrían incidir en esta, siendo que el uso de TKI es frecuente en los pacientes con NSCLC en estadios clínicos localmente avanzados y avanzados con biomarcadores presentes y que la aparición de EPI puede incidir en su sobrevida.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son los factores de riesgo para enfermedad pulmonar intersticial asociada a inhibidores de la tirosin quinasa en adultos con cáncer pulmonar en la clínica Oncosalud 2016-2022?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Determinar aquellos factores de riesgo para enfermedad pulmonar intersticial asociada a inhibidores de la tirosin quinasa en adultos con cáncer pulmonar en la clínica Oncosalud 2016-2022.

1.3.2 Objetivos específicos

Identificar aquellos factores de riesgo clínico del paciente con la enfermedad pulmonar intersticial asociada a inhibidores de la tirosin quinasa en adultos con cáncer de pulmón.

Identificar aquellos factores de riesgo clínico del NSCLC con la enfermedad pulmonar intersticial asociada a inhibidores de la tirosin quinasa en adultos con cáncer de pulmón.

Identificar aquellos factores de riesgo laboratoriales con la enfermedad pulmonar intersticial asociada a inhibidores de la tirosin quinasa en adultos con cáncer de pulmón.

Identificar aquellos factores de riesgo moleculares con la enfermedad pulmonar intersticial asociada a inhibidores de la tirosin quinasa en adultos con cáncer de pulmón.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

Conocer los factores clínicos del paciente, clínicos del cáncer de pulmón, de laboratorio y moleculares para la aparición de EPI, nos ayuda a discriminar a aquellos pacientes con un mayor riesgo a la hora de elegir el tratamiento idóneo, pues la continuidad y el tratamiento regular nos brinda una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento, lo que se refleja en aumento de la sobrevida.

Reconocer los factores de riesgo nos permite además llevar un control más cercano en aquellos pacientes que presenten 1 o más de estos factores e identificar precozmente la EPI, de esta manera, poder instaurar el tratamiento adecuado para minimizar las secuelas pulmonares y minimizar el tiempo del paciente sin recibir el tratamiento oncológico.

Los datos que poseemos principalmente son de poblaciones caucásicas y asiáticas, por lo que un trabajo realizado en nuestra población nos brinda resultados que podemos extrapolar en nuestra práctica clínica.

1.4.2 Viabilidad y factibilidad

Ya que la institución brinda apoyo constante a la investigación y provee las instalaciones para recopilar la información necesaria, la ejecución del presente proyecto es viable.

El autor del proyecto cuenta con acceso al sistema HIS el cual contiene el archivo de historias clínicas que contienen y de las cuales obtendremos la información.

La institución presenta pruebas diagnósticas necesarias y los TKI específicos para el tratamiento del NSCLC que presentan mutaciones activadoras, lo que brinda la información requerida para el presente proyecto.

1.5 Limitaciones

No todos los pacientes con NSCLC se realizan la totalidad del panel para hallar

mutaciones activadoras, lo que podría ocultar datos de asociación de estas mismas. Sin embargo, la realización de paneles parciales, contemplan las mutaciones activadoras más frecuentes como EGFR y ALK (3). Adicionalmente, no se presentan otras limitaciones.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Koshikawa K et al., publicaron en 2020, un artículo retrospectivo con 56 pacientes durante 2012 y 2018, que se realizó en un hospital universitario de Japón, donde se estudió factores de riesgo y características clínicas de injuria pulmonar inducida por drogas tipo TKI-ALK. Los resultados sugirieron que aquellos pacientes con 64 años a más y aquellos con depuración de creatinina por debajo de 80mL/min al iniciar el tratamiento con TKI-ALK pueden incrementar el riesgo de injuria pulmonar inducida por drogas tipo TKI-ALK(6).

Oxnard G et al., presentaron en 2020, el estudio de fase Ib con 77 pacientes diagnosticados con cáncer pulmonar que presentaban mutación de EGFR, multicéntrico en 6 países de América, Asia y Reino Unido, de tres brazos donde se realizó la combinación de Osimertinib con Selumetinib, Savolitinib o Durvalumab. Se observó una mediana de edad de 65 años, 62.5 años y 59 años respectivamente, además el sexo femenino predominó en los tres grupos con un 52.8% en el grupo de Selumetinib, 77.8% en el de Savotinib y un 60.9% con Durvalumab. La raza negra o afroamericana no estuvo presente en el grupo de Savotinib y sólo en un 2.8% en el grupo de Selumetinib y un 8.7% del grupo de Durvalumab. El estudio concluyó que la combinación de Osimertinib más Durvalumab no es viable debido a que presentó un 30% de incidencia de EPI, cuando en los demás grupos no se presentó este efecto adverso. Esto sugeriría que la asociación con Durvalumab aumenta el riesgo de EPI (8).

Kang H, en 2020, realizó, en Korea, el estudio retrospectivo sobre factores de riesgo de neumonitis asociada con TKI, en una muestra de 1849 pacientes con NSCLC de los cuales 1103 fueron tratados con Gefitinib, 547 con Erlotinib y 199 con ambos. Hubo un total de 1.73% de pacientes que presentaron neumonitis dentro de los cuales el 75% fueron de sexo masculino, el 78.1% tuvieron historia de tabaco y el 6.2% tuvieron fibrosis pulmonar idiopática, con lo cual se concluyó que, frente a pacientes con estos factores de riesgo, el médico debe estar más alerta (9).

Gemma A et al., ejecutaron en 2020, el estudio prospectivo observacional, en Japón que evaluó factores para EPI en 3578 pacientes con EGFR T790M positivo con cáncer de pulmón NSCLC que recibieron Osimertinib y donde se observó la mediana de edad en 70 años y un 66% de mujeres. La EPI apareció en el 6.8% de todos los pacientes y entre los factores relacionados a EPI estuvieron la edad de 65 años a más con un Odds ratio (OR) de 1.37, el consumo de tabaco un OR en 1.2, historia de EPI un OR en 3.66, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) un OR de 2.08, desórdenes cardiacos un OR de 1.97, el tratamiento previo con Nivolumab un OR de 2.91(10).

Gemma A et al., publicaron, en Japón en 2019, el estudio retrospectivo donde participaron 2028 personas con NSCLC ALK-positivos que recibieron Crizotinib. Se observó una mediana de edad de 61 años, un 53.6% fueron del sexo femenino y el 46.2% el sexo masculino, además un 72.2% fueron pacientes con enfermedad avanzada. En el análisis multivariado, el rango de edad de 65 a menos de 75 años obtuvo un Hazard Ratio (HR) de 3.099 y un HR de 3.721 en el rango de 75 años a más. Otros factores considerados fueron el estado funcional reflejado mediante la escala de la cooperativa del este del grupo de oncología (ECOG por sus siglas en inglés) con un HR de 3.093 cuando hay un ECOG de 3-4, la historia de tabaquismo con un HR de 4.522, la concurrencia de EPI con un HR de 12.616 y el derramen pleural concurrente un HR de 2.415. El estudio concluye con la recomendación de un monitoreo cauteloso en pacientes que presenten estos factores de riesgo (11).

Tamura K et al., en 2019, publicaron un estudio prospectivo, observacional, con 1602 personas con NSCLC y mutación de EGFR en Japón, inoperable o recurrente que recibieron Afatinib. La población tenía una mediana de edad de 67 años que en un 97% tenía subtipo histológico de Adenocarcinoma. La aparición de EPI se observó en el 4% de pacientes. Se observó que las mujeres tenían menos riesgo que los varones con un HR de 0.54, un ECOG de 2-4 mostró mayor riesgo comparado con un ECOG de 0-1 con un HR de 2.74, la presencia de metástasis pulmonar contralateral también se consideró un factor de riesgo con un HR de 2.07 y haber recibido radioterapia previa dentro del último año un HR de 3.45. El estudio, en este aspecto concluyó que los pacientes con estos factores de riesgo necesitan un manejo cercano(12).

Saito H et al., desarrollaron en 2019, un estudio de fase 3, randomizado en 69 centros de Japón donde se comparó dos grupos de pacientes con NSCLC avanzado con EGFR mutado, el primer grupo de 114 pacientes recibió Erlotinib más Bevacizumab y presentó una mediana de edad en 67 años, frente al segundo grupo de 114 pacientes que solo recibió Erlotinib y 68 años como mediana de edad. El grupo de Erlotinib más Bevacizumab tuvo una sobrevida libre de progresión (SLP) en 16.9 meses comparado a 13.3 meses del grupo de Erlotinib. En cuanto a los efectos adversos el 88% del grupo de la combinación los presentó en grado 3 o más mientras que el 46% de pacientes del grupo de Erlotinib lo presentó, la EPI aparece en el 4% del grupo que sólo recibe Erlotinib frente al 0% del grupo de Erlotinib más Bevacizumab. En cuanto a esto último, se concluye que la asociación con Bevacizumab podría tener un rol protector frente al EPI (13).

Nakahawa K et al., realizaron en 2019, un estudio randomizado, multicéntrico, doble ciego, fase III que se realizó en 13 países de Europa, América y Asia donde se comparó dos grupos de pacientes con NSCLC avanzado y EGFR mutado, el grupo 1 con 224 pacientes y 65 años de mediana de edad, recibió Erlotinib más Ramucirumab y el grupo 2 con 225 pacientes y 64 años de mediana de edad, recibió Erlotinib solo. En ambos grupos los varones representan un 63% frente a las mujeres que representan un 37%. La EPI se presentó en mayor frecuencia en el grupo 2 con un 3% de incidencia frente al 1% en el grupo 1. Los investigadores sugieren un posible efecto protector por parte del Ramucirumab para la EPI (14).

Kawata T et al., realizaron en 2019, el estudio multicéntrico, prospectivo, cohorte de larga escala con un estudio caso-control anidado, en 50 centros de Japón entre 2003 y 2006, donde se estudió pacientes con NSCLC avanzado o recurrente EGFR mutado, que han recibido al menos un régimen de quimioterapia y que están recibiendo Gefitinib y la ocurrencia de EPI después de 12 semanas del inicio del tratamiento. De los 336 pacientes, 51 desarrolló EPI quienes fueron incluidos como casos en el estudio. De los 285 pacientes restantes que no desarrollaron EPI, 116 fueron incluidos en el grupo de control. De toda la cohorte, 184 fueron varones y 152 mujeres, 180 pacientes tenían 65 años o más. Además, se calculó la concentración mínima y máxima plasmática de Gefitinib al estado estacionario y a la presentación

de EPI. Se observó que la concentración de Gefitinib en la primera dosis de los pacientes que desarrollaron EPI, fue más alta que en aquellos que no desarrollaron EPI, y esta concentración era más elevada aún, durante la evolución de la EPI. También se observaron otros factores de riesgo asociado a la presencia de EPI, como la historia de tabaco que tuvo un OR de 4.59 y la pre existencia de EPI un OR de 3.56 (15).

Oshima Y et al., elaboraron en 2018, en Estados Unidos, el estudio retrospectivo en una población de 20516 pacientes, acerca de la Neumonitis intersticial (NI) asociada a EGFR-TKI tratados con y sin Nivolumab en pacientes con NSCLC, se observó un promedio de edad de 64.4 años en el brazo de Nivolumab y de 68.9 años en el brazo sin Nivolumab, y la proporción de hombres fue de 40% en el grupo con Nivolumab y de 53.8% en el brazo sin Nivolumab. Se observó que el grupo que recibió EGFR-TKI solo, desarrolló NI en un 4.59%, mientras que el grupo que recibió EGFR-TKI más Nivolumab desarrolló NI en un 25.7%. Esto nos indicaría que la asociación con Nivolumab es importante para el desarrollo de EPI (16).

Suh C et al., en 2018, publicaron un metanálisis sobre la incidencia y factores de riesgo de neumonitis en adultos con NSCLC avanzado que reciben tratamiento con EGFR-TKI. Se estudiaron 153 cohortes que incluyó 15730 pacientes. Se observó que la incidencia de neumonitis fue más alta en población japonesa frente a la no japonesa con 4.77% y 0.55% respectivamente, lo que indica que la población japonesa tiene más riesgo de desarrollar EPI (17).

2.2 Bases teóricas

El cáncer pulmonar representa una neoplasia muy heterogénea, con una mortalidad elevada a nivel mundial. La historia de consumo de tabaco es el mejor estudiado factor asociado a esta enfermedad y punto clave en las estrategias de salud de muchos países, donde se ha visto como resultados de éstas, la reducción del diagnóstico del cáncer de pulmón. Según la OMS 2020, tanto incidencia como la mortalidad es mayor en varones (18). Otras causas son exposición a radón, asbesto, arsénico e hidrocarburos aromáticos policíclicos no relacionados con el tabaco. La polución en el aire ambiental como factor de riesgo se ha asociado con una alta

incidencia de cáncer pulmonar no relacionado a tabaco, en lugares donde existe cocinas con carbón y la presencia de humo en las cocinas. El cáncer de pulmón, en personas sin historial de tabaco, se observa principalmente en mujeres con el 19% de la población que en varones, donde la incidencia es del 9% de la población (19).

La detección de la enfermedad de forma temprana es un reto permanente, ya que la radiografía de tórax asociada o no a citología de esputo no ha demostrado disminuir la mortalidad asociada a la enfermedad (20). Sin embargo, se recomienda para el screening de esta neoplasia, la tomografía computarizada de baja dosis en pacientes fumadores que presentan alto riesgo lo que se traduce en 30 o más paquetes-año de historia de fumador y que se encuentren entre 55 a 74 años(3). Otra limitación es el alto costo que genera la realización de la tomografía en países en desarrollo.

Esta neoplasia se clasifica principalmente en dos tipos histológicos: El NSCLC que representa al 85% de todos los pacientes diagnosticados y el cáncer de pulmón de células pequeñas el 15% de todos los pacientes (22). El NSCLC es más frecuentemente diagnosticado en estadios clínicos avanzados con el 57% de todos los pacientes diagnosticados de NSCLC (23). El NSCLC es el subtipo más frecuente en no fumadores(3).

El NSCLC se divide en subtipos, los principales son el Adenocarcinoma que representa el 78% de todos los NSCLC, el carcinoma escamoso que representa el 18% de los NSCLC y otros subtipos que representan el 4% de todos los casos diagnosticados con NSCLC (20). Otra característica que demuestra la heterogenicidad de esta enfermedad es la expresión de biomarcadores que tienen un papel tanto predictivo como pronóstico de la enfermedad.

La enfermedad localmente avanzada y avanzada de esta enfermedad ha sido tratada décadas atrás con quimioterapia, en la actualidad, gracias al descubrimiento de biomarcadores con valor predictivo, los pacientes se pueden beneficiar de terapias específicas, que incrementan significativamente la SG y SLP.

La determinación de los biomarcadores es crucial al momento de realizar el diagnóstico(21), ya que la presencia de cualquiera de ellas nos ayuda a determinar

que tratamiento específico le corresponde. En la actualidad para los pacientes con NSCLC subtipo adenocarcinoma con enfermedad avanzada se ha planteado un mínimo de biomarcadores que deberían realizarse de forma rutinaria(3), las cuales son las mutaciones de EGFR, mutaciones del protooncogén B-raf (BRAF) , fusiones ALK, fusiones del oncogén c-ros 1 (ROS1), mutaciones del factor de transición mesenquimal-epitelial (MET por sus siglas en inglés), rearrreglos genéticos de reorganización durante transfección (RET por sus siglas en inglés) y los niveles del ligando 1 de muerte programada (PD L-1 por sus siglas en inglés). Estos biomarcadores en general son excluyentes entre sí (11).

Los TKI son medicamentos que revolucionaron el tratamiento, principalmente del cáncer, desde su aparición en el 2001 (22). Su mecanismo de acción es la de detener las vías de transducción, fosforilando aminoácidos específicos de enzimas, mediante múltiples modos de inhibición de las señales de las proteínas quinasas. Algunas alteraciones como las mutaciones, pueden originar cascadas de señales con desregularización, causando activación o inhibición de las proteínas quinasas, lo que puede ser causa de neoplasias. Los TKI, al bloquear estas señales pueden evitar la expresión de señales mutadas o aberrantes (23).

Entre los TKI y sus objetivos específicos tenemos al Dacomitinib, Osimertinib, Afatinib, Erlotinib, Gefitinib y Mobocertinib para el EGFR, el Lorlatinib, Brigatinib, Alectinib, Crizotinib y Ceritinib para el ALK, el Entrectinib, Crizotinib y Ceritinib para ROS1, el Capmatinib, Crizotinib y Tepotinib para el MET y el Selpercatinib, Pralsetinib y Cabozantinib para el RET. Además, mencionar que para la mutación BRAF el tratamiento con Dabrafenib y trametinib es el indicado (3).

Los TKI presentan múltiples efectos adversos y son dependientes de la dosis administrada variando ampliamente según el tipo de TKI donde se presentan. A pesar de esto, al tener objetivos comunes, los efectos adversos resultan similares (23).

El EGFR mutado se presenta más frecuentemente en pacientes con histología de adenocarcinoma (24) y siendo dentro de ellas las más frecuentes, las deleciones en el exón 19 que representan el 45% y también encontramos una mutación puntual del

L858R ubicado en el exón 21 que se encuentra en el 40% de pacientes con NSCLC subtipo adenocarcinoma con mutación de EGFR. Estas mutaciones son las consideradas sensibles a los EGFR-TKI como Dacomitinib, Gefitinib, Afatinib, Erlotinib y Osimertinib. Pacientes con inserciones del exón 20 son generalmente resistentes a los TKI mencionados anteriormente, además los pacientes sensibles a los TKI, pueden volverse resistentes, presentando un 60% la mutación T790M que está relacionada a resistencia adquirida. Estos pacientes muestran respuestas favorables al uso del Osimertinib (3).

Otro grupo de TKI son los dirigidos a los rearrreglos ALK los cuales se presentan en 5% de los pacientes con NSCLC, los rearrreglos ROS1 que se presentan en un 2%, las mutaciones MET en un 4% y los rearrreglos de RET en un 2%. Todos ellos son tributarios a TKI específicos (3).

Los EGFR-TKI presentan diversos efectos adversos, de los cuales la cutánea es la más frecuente con una presentación que llega al 80% de aquellos a los cuales se le ha administrado este tratamiento. Se presenta en forma de erupción papulopustular, xerosis, paroniquia, mucositis y fotosensibilidad (25).

Las toxicidades cardíacas también se presentan con estos medicamentos, más frecuente la hipertensión arterial, debido a que los TKI, inhiben los receptores de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), por sus siglas en inglés, los cuales son necesarios para una adecuada producción del óxido nítrico, resultando una elevación de la resistencia periférica. Otros efectos adversos son el daño renal, cerebral, trombosis, hemorragia intestinal, disfunción ventricular izquierda, la isquemia cardíaca entre otras (23). El más severo efecto adverso relacionado a los EGFR-TKI, es la EPI con una incidencia que va de 1.6% a 4.3% en Japón y 1%, en el mundo (4).

La EPI, asociada a TKI, puede presentarse según su gravedad, esto se realiza bajo los Criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE por sus siglas en inglés) versión 5.0 bajo el término de Neumonitis.

El diagnóstico de EPI asociada a TKI se apoya en hallazgos de la tomografía torácica. Podemos observar 4 patrones: opacidad en vidrio esmerilado inespecífica,

consolidaciones multifocales del espacio aéreo, opacidad de vidrio esmerilado en forma de parches con engrosamiento del tabique interlobular y áreas extensas bilaterales de opacidad en vidrio esmerilado o del espacio aéreo con presencia de bronquiectasias por tracción. La mediana del tiempo entre el inicio de tratamiento y el de la EPI es de 1 – 2 meses (4). Entre los EGFR-TKI, aquel que produce más EPI es el Gefitinib que ha mostrado un OR de 29.18, seguido por el Osimertinib con un OR de 18.20 (2).

Los factores de riesgo en esta población se han estudiado un poco mejor que con los ALK-TKI. La preexistencia de EPI por cualquier causa tiene un riesgo incrementado de 3.19 veces en la población japonesa para el desarrollo de EPI asociado a EGFR-TKI, asimismo también lo son la historia de tabaco, el sexo masculino, tener 55 años a más, escala ECOG de 2 o más, la existencia de metástasis pulmonar contralateral, EPOC, neumonía infecciosa, cardiopatía concomitante, un área pulmonar normal menor del 50% y el antecedente de radioterapia torácica dentro del 1er año. Por el contrario, el reinicio del tratamiento después de una EPI asociada a TKI con el mismo fármaco o uno similar, disminuye el riesgo de presentarlo nuevamente(26). La incidencia de EPI asociada a EGFR-TKI durante el retratamiento es de 1.13% con una mortalidad de 0.6% (19).

La incidencia más alta en la población japonesa(4), sugiere el factor genético como riesgo para EPI asociado a TKI. Administrar quimioterapia previo al tratamiento con TKI mostró un OR de 1.16 y el uso asociado con quimioterapia un OR de 1.59(19).

La toxicidad pulmonar por ALK-TKI tiene una incidencia que va de 1.1% a 2.6% dependiendo de tipo de ALK-TKI que sea. De estos pacientes, en un 25% es necesario suspender definitivamente el tratamiento(27). La mortalidad llega al 50% de los pacientes que desarrollan EPI asociado a ALK-TKI. El Crizotinib como factor que produce EPI tuvo factores asociados, como fueron la edad de 65 años o más con un HR de 3.099, el ECOG de 2 a más un HR 2.9, la historia de tabaco con un HR de 4.5, antecedente de EPI con un HR de 12.6 y la concomitancia con EPI por otras causas un HR de 6.05. Otro factor de riesgo que se observó fue la coexistencia con derrame pleural con HR de 2.4 (11).

Los factores para producir EPI en relación a otros TKI diferentes de EGFR y ALK no han sido bien estudiados, además de su baja incidencia.

2.3 Definición de término básicos

Factor de riesgo: Cualquier circunstancia que posibilita el aumento del desarrollo de una enfermedad (28).

Enfermedad pulmonar intersticial: Grupo de más de 200 desórdenes que producen cicatrices en los pulmones (29).

Inhibidor de la tirosin quinasa: Sustancia que bloquea a las enzimas tirosin quinasa, las cuales conforman muchas funciones celulares (30).

Cáncer de pulmón: Cáncer que inicia en células que revisten las vías aéreas pulmonares (31).

Cáncer de pulmón de células no pequeñas: Cualquier neoplasia de pulmón tipo epitelial que esté fuera del grupo del cáncer de pulmón de células pequeñas (32).

Cáncer localmente avanzado: Cáncer propagado fuera del lugar primario sin llegar a sitios distantes (33).

Cáncer avanzado: Llamado metastásico, es una neoplasia diseminada a otra parte del cuerpo diferente al sitio primario, ya sea por el sistema circulatorio como por el sistema linfático (33).

Biomarcador: Llamado también marcador biológico, es una medida objetiva que nos muestra lo que pasa con una célula u organismo en un momento determinado (34).

Reordenamiento genético: Alteración de la estructura del cromosoma que puede ser la rotura con o sin la reunión de un segmento con material cromosómico que resulta en una estructura anormal (35).

Efecto adverso: Problema médico no esperado por medicamentos u otro tratamiento (36).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Hipótesis

General

Los pacientes con NSCLC tratados con TKI que desarrollan EPI tendrán mayor probabilidad de exposición a factores de riesgo que aquellos con NSCLC tratados con TKI que no desarrollan EPI en la clínica Oncosalud entre 2016-2022.

Específicas

Los pacientes con NSCLC tratados con TKI que desarrollan EPI tendrán mayor probabilidad de exposición a factores de riesgo clínicos del paciente que aquellos que no desarrollan EPI.

Los pacientes con NSCLC tratados con TKI que desarrollan EPI tendrán mayor probabilidad de exposición a factores clínicos del cáncer de pulmón de riesgo que aquellos que no desarrollan EPI.

Los pacientes con NSCLC tratados con TKI que desarrollan EPI tendrán mayor probabilidad de exposición a factores de riesgo de laboratorio que aquellos que no desarrollan EPI.

Los pacientes con NSCLC tratados con TKI que desarrollan EPI tendrán mayor probabilidad de exposición a factores moleculares de riesgo que aquellos que no desarrollan EPI.

3.2 Variables y su definición operacional

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categoría y sus valores	Medio de verificación	
EPI asociada a TKI	Cicatrices en los pulmones producidas por TKI.	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Sí	Historia clínica	
					No		
Factores de riesgo clínico del paciente	Edad	Años a partir de nacer.	Cuantitativa	Años	De razón	1 a 100	Historia clínica
	Sexo femenino	Presentación genética que diferencia como mujer al momento del nacimiento.	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica
						No	
	Sexo masculino	Presentación genética que distingue como varón al momento del nacimiento.	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica
						No	
	Historia de consumo de tabaco	Antecedente del uso del tabaco (en todas sus modalidades), antes de inicio de TKI.	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Sí	Historia clínica
						No	
	Antecedente de EPI	Diagnóstico de EPI sin haber recibido ningún TKI.	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Sí	Historia clínica
						No	
	Antecedente de radioterapia torácica	Radioterapia torácica previa al inicio del TKI.	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Sí	Historia clínica
No							
Comorbilidades	Patologías diferentes al cáncer de pulmón.	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica	
					No		
ECOG 0	Escala del estado funcional del paciente asintomático	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica	
					No		
ECOG 1	Escala del estado funcional	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica	

		del paciente sintomático que no afecta sus actividades diarias.				No	
	ECOG 2	Escala del estado funcional del paciente con permanencia menos del 50% en cama en el día.	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si No	Historia clínica
	ECOG 3	Escala del estado funcional del paciente con permanencia más del 50% en cama en el día.	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si No	Historia clínica
	ECOG 4	Escala del estado funcional del paciente que se encuentra postrado 24 horas.	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si No	Historia clínica
Factores de riesgo clínico del cáncer de pulmón	Estadio clínico I	Extensión de enfermedad según última clasificación T(tumor)N(ganglio)M(metástasis) : T1-2bN0M0	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si No	Historia clínica
	Estadio clínico II	Extensión de enfermedad según última clasificación TNM: T2b-3N0M0 T1-2N0M0	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si No	Historia clínica
	Estadio clínico III	Extensión de enfermedad según última clasificación TNM: T4N0M0 T3-4N1M0 T1-4N2-3M0	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si No	Historia clínica
	Estadio clínico IV	Extensión de enfermedad según última	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica

		clasificación TNM: Cualquier T, N M1				No	
1 metástasis	1 órgano afectado por cáncer de pulmón distante al sitio primario	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica	
					No		
2 metástasis	2 órganos afectados por cáncer de pulmón distantes al sitio primario	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica	
					No		
3 a más metástasis	3 a más órganos afectados por cáncer de pulmón distantes al sitio primario	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica	
					No		
Metástasis en cerebro	Cerebro afectado por cáncer de pulmón	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica	
					No		
Derrame pleural metastásico	Líquido pleural afectado por cáncer de pulmón	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica	
					No		
Metástasis en glándula suprarrenal	Glándula suprarrenal afectado por cáncer de pulmón	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica	
					No		
Metástasis en pulmón contralateral	Pulmón contralateral afectado por cáncer de pulmón	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica	
					No		
Metástasis en hueso	Cualquier hueso afectado por cáncer de pulmón	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica	
					No		
Metástasis en hígado	Hígado afectado por cáncer de pulmón	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica	
					No		
Metástasis en sitio	Órgano distinto a los	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica	

	distinto a los anteriores	mencionados afectado por cáncer de pulmón				No	
	Subtipo histológico adenocarcinoma	NSCLC con células semejantes a células glandulares pulmonares.	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica
						No	
	Subtipo histológico escamoso	NSCLC con células semejantes a células planas de revestimiento pulmonar.	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica
						No	
	Otros subtipos histológicos	Tipos histológicos diferentes a adenocarcinoma o escamoso.	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica
						No	
	EGFR-TKI	TKI que el EGFR	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica
						No	
	ALK-TKI	TKI que inhibe ALK	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica
						No	
	ROS1-TKI	TKI que inhibe ROS1	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica
						No	
	MET	TKI que inhibe proteínas generadas por gen MET	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica
						No	
	RET	TKI que inhibe RET	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica
						No	
Factores-de riesgo de laboratorio	Creatinina baja	Nivel de creatinina sérica menor a 0.7mg/dL al inicio de tratamiento	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica
						No	
	Creatinina normal	Nivel de creatinina sérica entre 0.7 y 1.2 mg/dL al inicio de tratamiento	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica
No							
	Creatinina Alta	Nivel de creatinina sérica	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica

		mayor de 1.2 mg/dL al inicio de tratamiento				No	
	Albúmina baja	Nivel de albúmina sérica menor de 3.4 g/dL previo al inicio del tratamiento	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica
						No	
	Albúmina normal	Nivel de albúmina sérica entre 3.4 y 5.4 g/dL previo al inicio del tratamiento	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica
						No	
	Albúmina alto	Nivel de albúmina sérica mayor a 5.4 g/dL previo al inicio del tratamiento	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica
						No	
Factores de riesgo moleculares	Mutación activadora EGFR	Presentar al diagnóstico mutación en EGFR	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica
						No	
	Mutación activadora ALK	Presencia al diagnóstico de mutación en ALK	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica
						No	
	Mutación activadora ROS1	Presencia al diagnóstico de mutación en ROS1	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica
						No	
	Mutación activadora MET	Presencia al diagnóstico de mutación en MET	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica
No							
Mutación activadora RET	Presencia al diagnóstico de mutación en RET	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica	
					No		
Mutación G719X (Exón 18)	Mutación G719X (Exón 18) en pacientes con EGFR positivo	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica	
					No		
Deleción en el exón 19	Presencia de deleciones en el exón 19 en pacientes con EGFR positivo	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si	Historia clínica	
					No		

	Mutación S768I (Exón 20)	Mutación S768I (Exón 20) en pacientes con EGFR positivo	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si No	Historia clínica
	Inserciones del exón 20	Inserciones del exón 20 en pacientes con EGFR positivo	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si No	Historia clínica
	Mutación T719M (Exón 20)	Mutación T719M (Exón 20) en pacientes con EGFR positivo	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si No	Historia clínica
	Mutación L858R (Exón 21)	Mutación L858R (Exón 21) en pacientes con EGFR positivo	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal dicotómica	Si No	Historia clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGIA

4.1 Diseño metodológico

El enfoque del proyecto presentado es cuantitativo. Será analítico, observacional, retrospectivo y de casos y controles.

Será observacional debido a que se colectarán información de la historia clínica sin intervención durante el curso de la enfermedad.

Es analítico ya que se determinarán la causalidad entre las variables presentadas y la EPI asociada a TKI.

Es de casos y controles ya que se compararán dos grupos de pacientes con cáncer pulmonar y que recibieron tratamiento con TKI, el grupo de casos el cual desarrolló EPI asociado a TKI y el grupo de controles los cuales no lo desarrollaron, a fin de establecer una asociación entre los factores de riesgo propuestos con la manifestación de EPI en estos pacientes.

Es retrospectivo ya que los datos a obtener son de pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar tratados con TKI que presentaron EPI.

El diseño metodológico está basado en el proceso de investigación cuantitativa(37).

4.2 Diseño muestral

Población universo

Adultos diagnosticados de cáncer pulmonar tratados con TKI de la clínica Oncosalud.

Población de estudio

Todos los diagnosticados con cáncer pulmonar que tratados con TKI de la clínica Oncosalud entre 2016-2022.

Criterios de elegibilidad para casos:

De inclusión

- Pacientes con tomografía torácica con hallazgos de opacidad en vidrio esmerilado inespecífica, consolidaciones multifocales del espacio aéreo, opacidad de vidrio esmerilado en forma de parches con engrosamiento del tabique interlobular y áreas extensas bilaterales de opacidad en vidrio esmerilado o del espacio aéreo con presencia de bronquiectasias por tracción.
- Pacientes que hayan presentado los hallazgos de las lesiones tomográficas o empeoramiento de las mismas, posterior al uso de TKI.
- Adultos diagnosticados con cáncer pulmonar en estadios localmente avanzado o avanzado con cáncer de pulmón subtipo NSCLC confirmado con estudio patológico del tumor primario o de la metástasis.
- Pacientes con biomarcadores presentes para mutaciones del EGFR, ALK, ROS1, MET, RET realizadas por inmunohistoquímica o por panel genético en tejido de tumor primario o metastásico, también en muestra obtenida por biopsia líquida.
- Pacientes con cáncer de pulmón tratados con TKI para el mismo.
- Pacientes deben tener 18 años o más.

De exclusión

- Pacientes con prueba molecular o antígeno de SARS-COV2 positiva una vez iniciado el tratamiento con TKI.
- Pacientes con tratamiento de TKI no aprobados por DIGEMID para cáncer de pulmón.
- Pacientes que no hayan iniciado su tratamiento con TKI en la institución.
- Pacientes menores de 18 años.

Criterios de elegibilidad para controles:

De inclusión

- Adultos diagnosticados con cáncer pulmonar en estadios localmente avanzado

o avanzado con cáncer de pulmón subtipo NSCLC confirmado con estudio patológico del tumor primario o de la metástasis.

- Pacientes con biomarcadores presentes para mutaciones del EGFR, ALK, ROS1, MET, RET realizadas por inmunohistoquímica o por panel genético en tejido de tumor primario o metastásico, también en muestra obtenida por biopsia líquida.
- Pacientes con cáncer de pulmón tratados con TKI para el mismo.
- Pacientes deben tener 18 años o más.

De exclusión

- Pacientes con prueba molecular o antígeno de SARS-COV2 positiva una vez iniciado el tratamiento con TKI.
- Pacientes con tomografía torácica que cumpla con los hallazgos de opacidad en vidrio esmerilado inespecífica, consolidaciones multifocales del espacio aéreo, opacidad de vidrio esmerilado en forma de parches con engrosamiento del tabique interlobular y áreas extensas bilaterales de opacidad en vidrio esmerilado o del espacio aéreo con presencia de bronquiectasias por tracción.
- Pacientes que hayan presentado los hallazgos de las lesiones tomográficas o empeoramiento de las mismas, posterior al uso de TKI.
- Pacientes con tratamiento de TKI no aprobados por DIGEMID para cáncer de pulmón.
- Pacientes que no hayan iniciado su tratamiento con TKI en la institución.
- Pacientes con menos de 18 años.

Tamaño de la muestra

Para este proyecto, tenemos un tamaño de muestra calculado con una potencia del 80%, un nivel de confianza del 95%, el porcentaje de controles expuestos es de 40 (15), el OR de 4.5 y un porcentaje de casos con exposición de 97.59 (11), es de 64 pacientes con una razón de controles por caso de 1.

La fórmula de Fleiss fue la utilizada para este cálculo, mediante la calculadora OpenEpi versión 3 de código abierto SSCC.

Muestreo

La selección de los casos se realizará por muestreo probabilístico mediante la técnica de tipo aleatorio simple, a través del software SPSS mediante la técnica absoluta.

4.3 Técnica de recolección de datos

Un formato para recolectar datos fue creado a fin de colocar información de posibles factores que generen EPI asociada a TKI y los serán extraídos de una fuente primaria la cual es la historia clínica. La técnica a utilizar es el cuestionario, ver Anexo 2.

Se solicitará permiso a la dirección académica y administrativa de la Clínica Oncosalud y se realizará en las instalaciones de la misma a partir del equipo de cómputo disponible, que permite ingresar por el sistema HIS a las historias clínicas electrónicas. La recolección será realizada por una sola persona la cual es la investigadora en un tiempo de tres meses. Esta investigación se realizará durante el turno de la tarde donde la afluencia de pacientes es menor, lo que permite se disponga de más equipos de cómputo que son utilizadas para ubicar las historias clínicas, así como la velocidad de la red lan es mayor.

Los formatos de recolección se completarán en un intervalo de 30 minutos como máximo.

Instrumentos de recolección y medición de variables

La recolección de estos datos se hará a través del formato de Factores de riesgo de EPI asociada a TKI en adultos con cáncer de pulmón la cual se encuentra en el Anexo 2, contiene cinco secciones las cuales son los datos personales con seis items, los factores de riesgo clínico del paciente con cinco items, los factores de riesgo clínico del tumor con siete items, los factores de riesgo de laboratorio con dos items y el factor de riesgo molecular con dos items.

En cuanto a las preguntas consta de nueve preguntas abiertas y catorce cerradas.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

En una laptop HP se procesarán los datos recolectados. Se reunirá toda la información en una base creada del programa Excel, además del paquete estadístico SPSS versión 20.

Las variables continuas se mostrarán como mediana, valores mínimos y máximos y las variables categóricas como valores absolutos y relativos.

Los factores de riesgo para EPI asociado a TKI se determinarán primero, según el análisis bivariado a fin de obtener OR crudos y posteriormente OR ajustados; y segundo, según regresión logística obteniendo así el OR de cada factor de riesgo (codificados en el Anexo 3) la cual el valor de 1 indicará la no existencia de relación de los factores de riesgo estudiados con EPI asociada a TKI, los valores por debajo de 1 indican el factor de riesgo tiene un efecto protector y los valores por encima de 1 nos indica una relación positiva que es más fuerte según va aumentando. Para la significación estadística se intervalos de confianza al 95% (IC95%).

4.5 Aspectos éticos

La identidad de cada participante será mantenida en reserva siguiendo las recomendaciones del procedimiento de anonimización estipuladas en las normas establecida en el país (38), de modo que no perjudique a los mismos, además de que los resultados serán mostrados en conjunto.

Los resultados además quedarán a disposición de la institución para beneficiar a futuros pacientes que presenten NSCLC con riesgo de desarrollar EPI asociado a TKI y se tomen previamente, las medidas necesarias.

CRONOGRAMA

MESES	MARZO 2022	ABRIL A JUNIO 2022	JUNIO 2022	JULIO 2022
FASES				
Aprobación de proyecto de investigación	X			
Recolección de datos		X		
Procesamiento y análisis de datos			X	
Elaboración del informe				X

PRESUPUESTO

Para realizar el presente proyecto se necesitará los siguientes recursos:

PRESUPUESTO		
Personal	Costos	Costo total
Digitador	300	1200
Corrector	200	
Analista estadístico	700	
Servicios		
Transporte	300	700
Copias, impresiones, empastado	200	
Internet	200	
Insumos		
Hoja bond	40	110
Archivador	20	
USB	50	
Otros	200	200
TOTAL		2210

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. World Health Organization. World Source: Globocan 202 [Internet]. Cancer today. 2020 [citado 26 de enero de 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
2. Huang J, Meng L, Yang B, Sun S, Luo Z, Chen H. Safety Profile of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors: A Disproportionality Analysis of FDA Adverse Event Reporting System. *Sci Rep.* 16 de marzo de 2020;10(1):4803.
3. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2 de marzo de 2021;19(3):254-66.
4. Chang H-L, Chen Y-H, Taiwan H-C, Yang C-J. EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor-Associated Interstitial Lung Disease During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* agosto de 2020;15(8):129-31.
5. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, Oldroyd A, Johns C, Hayton C, et al. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *J Clin Med.* 15 de octubre de 2018;7(10):E356.
6. Koshikawa K, Terada J, Abe M, Iwasawa S, Sakayori M, Yoshioka K, et al. Clinical characteristics and risk factors of drug-induced lung injury by ALK tyrosine kinase inhibitors: A single center retrospective analysis. *Thorac Cancer.* junio de 2020;11(6):1495-502.
7. Manejo multidisciplinario del Cancer de Pulmon.pdf [Internet]. [citado 5 de abril de 2022]. Disponible en: <https://marketing.oncosalud.pe/hubfs/Manejo%20multidisciplinario%20del%20Cancer%20de%20Pulmon.pdf>
8. Oxnard GR, Yang JC-H, Yu H, Kim S-W, Saka H, Horn L, et al. TATTON: a multi-arm, phase Ib trial of osimertinib combined with selumetinib, savolitinib, or

- durvalumab in EGFR-mutant lung cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. abril de 2020;31(4):507-16.
9. Kang HJ. The prediction of risk factors of tyrosine kinase inhibitor-induced pneumonitis in non-small cell lung cancer. *Eur Respir J [Internet]*. 7 de septiembre de 2020 [citado 5 de abril de 2022];56(suppl 64). Disponible en: https://erj.ersjournals.com/content/56/suppl_64/1809
 10. Gemma A, Kusumoto M, Sakai F, Tamura R, Tokimoto T, Ohe Y et al. Real-World Evaluation of Factors for Interstitial Lung Disease Incidence and Radiologic Characteristics in Patients With EGFR T790M–positive NSCLC Treated With Osimertinib in Japan. *J. Thorac. Oncol*. 11 de setiembre 2020; 15 (12): 1893–906.
 11. Gemma A, Kusumoto M, Kurihara Y, Masuda N, Banno S, Endo Y, et al. Interstitial Lung Disease Onset and Its Risk Factors in Japanese Patients With ALK-Positive NSCLC After Treatment With Crizotinib. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. abril de 2019;14(4):672-82.
 12. Tamura K, Nukiwa T, Gemma A, Yamamoto N, Mizushima M, Ochai K, et al. Real-world treatment of over 1600 Japanese patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer with daily afatinib. *Int J Clin Oncol*. agosto de 2019;24(8):917-26.
 13. Saito H, Fukuhara T, Furuya N, Watanabe K, Sugawara S, Iwasawa et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial - PubMed [Internet]. [citado 5 de abril de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30975627/>
 14. Nakagawa K, Garon EB, Seto T, Nishio M, Ponce Aix S, Paz-Ares L, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. diciembre de 2019;20(12):1655-69.

15. Kawata T, Higashimori M, Itoh Y, Tomkinson H, Johnson M, et al. Gefitinib exposure and occurrence of interstitial lung disease in Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 14 de febrero de 2019; 83:849–858.
16. Oshima Y, Tanimoto T, Yuji K, Tojo A. EGFR-TKI-Associated Interstitial Pneumonitis in Nivolumab-Treated Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 1 de agosto de 2018;4(8):1112-5.
17. Suh CH, Park HS, Kim KW, Pyo J, Hatabu H, Nishino M. Pneumonitis in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with EGFR tyrosine kinase inhibitor: Meta-analysis of 153 cohorts with 15,713 patients: Meta-analysis of incidence and risk factors of EGFR-TKI pneumonitis in NSCLC. *Lung Cancer Amst Neth*. septiembre de 2018;123:60-9.
18. 15-Lung-fact-sheet.pdf [Internet]. [citado 5 de abril de 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>
19. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 de octubre de 2018;29(Suppl 4):iv192-237.
20. Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, Gainor JF, Heist RS. Lung cancer. *Lancet Lond Engl*. 7 de agosto de 2021;398(10299):535-54.
21. Hanna NH, Robinson AG, Temin S, Baker S, Brahmer JR, Ellis PM, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de marzo de 2021;39(9):1040-91.
22. Cohen P, Cross D, Jänne PA. Kinase drug discovery 20 years after imatinib: progress and future directions. *Nat Rev Drug Discov*. julio de 2021;20(7):551-69.
23. Thomson RJ, Moshirfar M, Ronquillo Y. Tyrosine Kinase Inhibitors. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado

- 5 de abril de 2022]. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563322/>
24. Long K, Suresh K. Pulmonary toxicity of systemic lung cancer therapy. *Respirol Carlton Vic.* noviembre de 2020;25 Suppl 2:72-9.
 25. Ng CY, Chen C-B, Wu M-Y, Wu J, Yang C-H, Hui RC-Y, et al. Anticancer Drugs Induced Severe Adverse Cutaneous Drug Reactions: An Updated Review on the Risks Associated with Anticancer Targeted Therapy or Immunotherapies. *J Immunol Res* [Internet]. 17 de enero de 2018 [citado 5 de abril de 2022];2018:5376476. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5822766/>
 26. Ohmori T, Yamaoka T, Ando K, Kusumoto S, Kishino Y, Manabe R, et al. Molecular and Clinical Features of EGFR-TKI-Associated Lung Injury. *Int J Mol Sci.* 14 de enero de 2021;22(2):E792.
 27. Pellegrino B, Facchinetti F, Bordi P, Silva M, Gnetti L, Tiseo M. Lung Toxicity in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Exposed to ALK Inhibitors: Report of a Peculiar Case and Systematic Review of the Literature. *Clin Lung Cancer.* marzo de 2018;19(2):e151-61.
 28. Definition of risk factor - NCI Dictionary of Cancer Terms - National Cancer Institute [Internet]. 2011 [citado 5 de abril de 2022]. Disponible en:
<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/risk-factor>
 29. Interstitial Lung Diseases - What Are Interstitial Lung Diseases? | NHLBI, NIH [Internet]. [citado 5 de abril de 2022]. Disponible en:
<https://www.nhlbi.nih.gov/health/interstitial-lung-diseases>
 30. Definition of tyrosine kinase inhibitor - NCI Dictionary of Cancer Terms - National Cancer Institute [Internet]. 2011 [citado 5 de abril de 2022]. Disponible en:
<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/tyrosine-kinase-inhibitor>
 31. Definition of lung cancer - NCI Dictionary of Cancer Terms - National Cancer Institute [Internet]. 2011 [citado 5 de abril de 2022]. Disponible en:

- <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/lung-cancer>
32. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version - National Cancer Institute [Internet]. 2022 [citado 5 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq>
 33. Cómo entender el cáncer avanzado, el cáncer metastásico y la metástasis en los huesos [Internet]. [citado 5 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/cancer-avanzado/que-es.html>
 34. Biomarkers [Internet]. National Institute of Environmental Health Sciences. [citado 5 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.niehs.nih.gov/health/topics/science/biomarkers/index.cfm>
 35. Fundación Instituto Roche - Glosario de genética - reordenamiento [Internet]. [citado 5 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.institutoroche.es/recursos/glosario/reordenamiento>
 36. Definition of adverse effect - NCI Dictionary of Cancer Terms - National Cancer Institute [Internet]. 2011 [citado 5 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/adverse-effect>
 37. Lic. Silvia Beatriz D'Angelo - ppt descargar [Internet]. [citado 5 de abril de 2022]. Disponible en: <https://slideplayer.es/slide/32382/>
 38. Ministerio de Salud. Norma técnica de salud para la gestión de la historia clínica - NTS N°129-MINSA/2018/DGAIN. [Internet]. Perú. Ministerio de Salud. [Fecha de última actualización julio 2018]. [Citado el 20 de febrero 2022]. Disponible <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4379.pdf>.

ANEXOS

1: Matriz de consistencia

Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección de datos
<p>¿Cuáles son los factores de riesgo para enfermedad pulmonar intersticial asociada a inhibidores de la tirosin quinasa en adultos con cáncer pulmonar en la clínica Oncosalud 2016-2022?</p>	<p>General:</p> <p>Determinar aquellos factores de riesgo para enfermedad pulmonar intersticial asociada a inhibidores de la tirosin quinasa en adultos con cáncer pulmonar en la clínica Oncosalud 2016-2022.</p>	<p>General</p> <p>Los pacientes con NSCLC tratados con TKI que desarrollan EPI tendrán mayor probabilidad de exposición a factores de riesgo que aquellos con NSCLC tratados con TKI que no desarrollan EPI en la clínica Oncosalud entre 2016-2022.</p>	<p>El enfoque es cuantitativo.</p> <p>Se realizará un estudio de tipo, analítico, de casos y controles y retrospectivo.</p>	<p>Población de estudio</p> <p>Todos los diagnosticados con cáncer de pulmón que fueron tratados con TKI de la clínica Oncosalud entre 2016-2022. Para este proyecto, tenemos un tamaño de muestra calculado con un nivel de confianza del 95%, una potencia del 80%, el porcentaje de controles expuestos es de 40 (15), el OR de 4.5 y un porcentaje de casos con exposición de 97.59 (11), es de 64 pacientes con una razón de controles por caso de 1.</p> <p>Procesamiento de datos</p> <p>En una laptop HP se realizará el procesamiento de datos. Se reunirá la información en una base creada del programa Excel, además del paquete estadístico SPSS versión 20.</p> <p>Las variables continuas se mostrarán como mediana, valores mínimos y</p>	<p>La recolección de datos se hará a través del formato de Factores de riesgo de EPI asociada a TKI en adultos con cáncer de pulmón la cual se encuentra en el Anexo 2, contiene cinco secciones las cuales son los datos personales con seis items, los factores de riesgo clínico del paciente con cinco items, los factores de riesgo clínico del tumor con siete items, los factores de riesgo de laboratorio con dos items y el factor de riesgo molecular con dos items.</p> <p>En cuanto a las preguntas consta de nueve preguntas abiertas y catorce cerradas.</p>
	<p>Específicos:</p> <p>Identificar aquellos factores de riesgo clínico del paciente con la enfermedad pulmonar intersticial asociada a inhibidores de la tirosin quinasa en adultos con cáncer de pulmón.</p>	<p>Específicas</p> <p>Los pacientes con NSCLC tratados con TKI que desarrollan EPI tendrán mayor probabilidad de exposición a factores de riesgo clínicos del paciente que aquellos que no desarrollan EPI.</p>			
	<p>Identificar aquellos factores de riesgo clínico del NSCLC con la enfermedad pulmonar intersticial asociada a inhibidores de la tirosin quinasa en adultos con cáncer de pulmón.</p>	<p>Los pacientes con NSCLC tratados con TKI que desarrollan EPI tendrán mayor probabilidad de exposición a factores clínicos del cáncer de pulmón de riesgo que aquellos que no desarrollan EPI.</p>			

	<p>Identificar aquellos factores de riesgo laboratoriales con la enfermedad pulmonar intersticial asociada a inhibidores de la tirosin quinasa en adultos con cáncer de pulmón.</p> <p>Identificar aquellos factores de riesgo moleculares con la enfermedad pulmonar intersticial asociada a inhibidores de la tirosin quinasa en adultos con cáncer de pulmón.</p>	<p>Los pacientes con NSCLC tratados con TKI que desarrollan EPI tendrán mayor probabilidad de exposición a factores de riesgo de laboratorio que aquellos que no desarrollan EPI.</p> <p>Los pacientes con NSCLC tratados con TKI que desarrollan EPI tendrán mayor probabilidad de exposición a factores moleculares de riesgo que aquellos que no desarrollan EPI.</p>		<p>máximos y las variables categóricas como valores absolutos y relativos.</p> <p>Los factores de riesgo para EPI asociado a TKI se determinarán primero, según el análisis bivariado a fin de obtener OR crudos y posteriormente OR ajustados; y segundo, según regresión logística obteniendo así el OR de cada factor de riesgo (codificados en el Anexo 3) la cual el valor de 1 indicará la no existencia de asociación de los diversos factores de riesgo estudiados con la EPI asociada a TKI, los valores por debajo de 1 indican el factor de riesgo tiene un efecto protector y los valores por encima de 1 nos indica una relación positiva que es más fuerte según va aumentando. Para la significación estadística se intervalos de confianza al 95% (IC95%).</p>	
--	--	--	--	--	--

2. Instrumento de recolección de datos

FACTORES DE RIESGO DE EPI ASOCIADA A TKI EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN

1. Datos personales

Iniciales de apellidos y nombres: _____

Historia clínica: _____ Documento de identidad (DNI o CE): _____

dd/mm/aa Nacimiento: __/__/____.

Sexo: Masculino Femenino

dd/mm/aa diagnóstico: __/__/____.

2. Factores de riesgo clínico del paciente:

	SÍ	NO	
Tabaco	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
EPI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Radioterapia torácica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Otras comorbilidades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cuántas: _____
ECOG al inicio de tratamiento:	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>

3. Factores de riesgo clínico del cáncer pulmonar:

Estadio clínico: I II III IV

Si estadio clínico IV indicar número de metástasis:

1 2 3 4 5 ó más

Lugar de metástasis:

Cerebro	<input type="checkbox"/>	Plumón contralateral	<input type="checkbox"/>
Derrame pleural	<input type="checkbox"/>	Hueso	<input type="checkbox"/>
Suprarrenal	<input type="checkbox"/>	Hígado	<input type="checkbox"/>
Otros	<input type="checkbox"/>	Especificar: _____	

Subtipo histológico de NSCLC:

Adenocarcinoma

Escamoso

Otros

Tipo de TKI en el tratamiento:

EGFR

Especificar: _____

ALK

Especificar: _____

ROS1

Especificar: _____

MET

Especificar: _____

RET

Especificar: _____

Inicio de tratamiento: __/__/__.

Diagnóstico de EPI asociado a TKI: __/__/__.

4. Factores de riesgo de laboratorio:

Nivel de albúmina: Bajo Normal Alto

Creatinina sérica: Bajo Normal Alto

5. Factores de riesgo moleculares:

Biomarcador presente:

EGFR

MET

ALK

RET

ROS1

Si tiene biomarcador positivo de EGFR marcar el tipo:

Mutación G719X (Exón 18)

Inserciones del exón 20

Deleciones en el exón 19

Mutación T719M (Exón 20)

Mutación S768I (Exón 20)

Mutación L858R (Exón 21)

3. Matriz de codificación de variables

Variable		Categorías	Códigos para base de datos
EPI asociado a TKI		Si No	1 2
Factores de riesgo clínico del paciente	Edad	Años cumplidos	1 al 100
	Sexo femenino	Si	1
		No	2
	Sexo masculino	Si	1
		No	2
	Historia de consumo de tabaco	Si	1
		No	2
	Antecedente de EPI	Si	1
		No	2
	Antecedente de radioterapia torácica	Si	1
		No	2
	Comorbilidades	Si	1
		No	2
ECOG 0	Si	1	
	No	2	
ECOG 1	Si	1	
	No	2	
ECOG 2	Si	1	
	No	2	
ECOG 3	Si	1	
	No	2	
ECOG 4	Si	1	
	No	2	
Factores de riesgo clínico del cáncer pulmonar	Estadío clínico I	Si	1
		No	2
	Estadío clínico II	Si	1
		No	2
	Estadío clínico III	Si	1
		No	2
	Estadío clínico IV	Si	1
		No	2
	1 metástasis	Si	1
		No	2
	2 metástasis	Si	1
No		2	
3 a más metástasis	Si	1	
	No	2	
Metástasis en cerebro	Si	1	
	No	2	
Metástasis en espacio pleural	Si	1	
	No	2	
Metástasis en suprarrenal	Si	1	
	No	2	

	Metástasis en pulmón contralateral	Si	1
		No	2
	Metástasis en hueso	Si	1
		No	2
	Metástasis en hígados	Si	1
		No	2
	Metástasis en otros sitios	Si	1
		No	2
	Adenocarcinoma	Si	1
		No	2
	Escamoso	Si	1
		No	2
	Otra histología	Si	1
No		2	
EGFR-TKI	Si	1	
	No	2	
ALK-TKI	Si	1	
	No	2	
ROS1-TKI	Si	1	
	No	2	
MET-TKI	Si	1	
	No	2	
RET-TKI	Si	1	
	No	2	
Factores de riesgo de laboratorio	Creatinina Bajo	Si	1
		No	2
	Creatinina Normal	Si	1
		No	2
	Creatinina Alto	Si	1
		No	2
Albúmina bajo	Si	1	
	No	2	
Albúmina normal	Si	1	
	No	2	
Albúmina alta	Si	1	
	No	2	
Factores de riesgo moleculares	Biomarcador EGFR	Si	1
		No	2
	Biomarcador ALK	Si	1
		No	2
	Biomarcador ROS1	Si	1
		No	2
	Biomarcador MET	Si	1
No		2	
Biomarcador RET	Si	1	
	No	2	
Mutación G719X (Exón 18)	Si	1	
	No	2	
Inserciones del exón 20	Si	1	
	No	2	

	Deleciones en el exón 19	Si No	1 2
	Mutación T719M (Exón 20)	Si No	1 2
	Mutación S768I (Exón 20)	Si No	1 2
	Mutación L858R (Exón 21)	Si No	1 2