

20
24.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

"ESTUDIO DE REACCIONES ADVERSAS DE
MEDICAMENTOS CITOSTATICOS EMPLEADOS EN
EL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA DEL
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A:
ROXANA GALLEGOS CRUZ

ASESORES :
Q. F. B. MA. EUGENIA ROSALIA POSADA GALARZA
DR. JOSE E. GONZALEZ LLAVEN

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE
MEXICO

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

UNIDAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES
Cuarto de Estudios de Exámenes Profesionales

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos -
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

Estudio de Reacciones Adversas de Medicamentos
citostáticos empleados en el Departamento de Hematología
del Centro Médico Nacional La Raza.

que presenta la pasante: Roxana Gallegos Cruz
con número de cuenta: 8712490-5 para obtener el TITULO de:
Química Farmacéutica Biológica

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
Cuautitlan Izcalli, Edo. de Méx., a 25 de Febrero de 1977

PRESIDENTE O.F.B. Isidoro Muñoz Román
VOCAL O.F.B. M. Bernal R. De la Cruz
SECRETARIO O.F.B. Ortilia Hernández Berta
PRIMER SUPLENTE O.F.B. Ricardo Ortiz Guzmán
SEGUNDO SUPLENTE O.F.B. Dulcir Niza Murry

Isidoro Muñoz Román
[Firma]
[Firma]

DENTRO DE TI ESTA EL SECRETO

Busca dentro de tí la solución de todos los problemas, hasta de aquellos que crees más exteriores y materiales.

Dentro de tí está siempre el secreto: Dentro de tí están todos los secretos.

Aún para abrirte camino en la selva virgen, aún para levantar un muro, aún para tender un puente, has de buscar antes en tí el secreto.

Dentro de tí hay tendidos ya todos los puentes.

Están cortadas dentro de tí las malezas y lianas que cierran los caminos.

Todas las arquitecturas están levantadas dentro de tí.

Pregunta al arquitecto escondido: él te dará sus fórmulas.

Antes de ir a buscar el hacha de más filo, la piqueta más dura, la pala más resistente entra en tu interior y pregunta...

Y sabrás lo esencial de todos los problemas y se te enseñará la mejor de todas las fórmulas, y se te dará la más sólida de todas las herramientas.

Y acertarás constantemente, pues que dentro de tí llevas la luz misteriosa de todos los secretos.

DIOS

Gracias por permitirme vivir. Por darme la mejor de las dichas ya que cuento con amigos sinceros que me quieren.

Porque me has enseñado que la vida no está difícil, sólo que hay que luchar para alcanzar lo que anhelamos.

Porque aunque muchas veces tenemos tropiezos y caemos lo importante es levantarse y llevar siempre con nosotros una sonrisa que demostró que aún no nos damos por vencidos.

Porque a pesar de que existe gente adversa no has permitido que mi confianza desaparezca, ya que creo y seguiré creyendo que la confianza en la gente que queremos es lo mejor que tu nos has regalado.

CON GRATITUD Y CARÍO

A mis Padres

Por su apoyo , ya que sin él no hubiera sido posible seguir y terminar esto que empece.

A mis Hermanas

Ersila y Briseida

Por ayudarme a realizar este anhelo.

Maestra Haró

Por ser una persona de firmes convicciones , que me ha enseñado que con dedicación y trabajo se puede alcanzar una meta. Gracias por compartir conmigo ese cariño.

Dr. González

Por permitir llevar a cabo este trabajo, ya que sin su ayuda no hubiera sido posible su realización.

A Sergio, Moi, Sadi, Pepe los quiero mucho

A Chela, Faby e Isa

Con cariño por que el trabajar en equipo no es muy fácil, pero con dedicación todo se puede.

Gracias

A la Generación 17ava de Q.F.B.

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán y a todos aquellos que de alguna u otra manera hicieron posible la realización de este trabajo.

Gracias

VERO Y FELIPE

Por estar conmigo en los momentos más difíciles, porque me han aceptado tal y como soy, ya que sólo nos exigimos aquellos que damos, porque me han enseñado que la vida es hermosa y por lo tanto hay que vivirla.

Porque con ustedes sé que la comunicación es el mejor medio para solucionar nuestros problemas, por muy simples que parezcan

Betsy, Mamá Lupita, Sr. Miguel que Dios los Bendiga.

Mamá Vero no hay palabras para explicar lo que siento, pero sé que tu y yo no las necesitamos por que las sentimos.

SONY Y EDUARDO

A pesar de estar muchas veces separados han estado ahí para ayudarme, ya que la distancia es relativa porque cuando hay cariño no hay límites ni distancias. Me considero muy afortunada por contar con Amigos como ustedes.

Sony ojalá la vida nos siga regalando esa confianza que sentimos sin importar cuantas veces pueda desfallecer, porque el Amor hace que esta sea sincera.

Los quiero Andy, Lalo, y a la personita que viene.

CLAUDIA Y ALEJANDRA

Porque aunque no nos vemos frecuentemente las recuerdo con cariño. Claudia gracias por tu Amistad y por transmitirme y demostrarme que en la vida siempre se lucha.

INDICE

| | pag |
|---|-----|
| 1. Índice de Cuadros..... | 1 |
| 2. Índice de tablas..... | 2 |
| 3. Abreviaturas..... | 6 |
| 4. Resumen..... | 7 |
| I. Antecedentes..... | 8 |
| II. Generalidades..... | 10 |
| 2.1. Farmacoepidemiología..... | 10 |
| 2.1.1 Metodología..... | 11 |
| 2.1.2 Estudios descriptivos..... | 14 |
| 2.1.3 Estudios analíticos..... | 15 |
| 2.1.4 Estudios de cohorte o prospectivos..... | 15 |
| 2.1.5 Estudios de casos y controles..... | 16 |
| 2.1.6 Estudios experimentales..... | 17 |
| 2.2. Panorama General de los Padecimientos Oncohematológicos..... | 18 |
| 2.2.1 Leucemia Linfoblástica Aguda..... | 18 |
| 2.2.2 Leucemia Mieloblástica Aguda..... | 22 |
| 2.2.3 Linfoma No Hodgkin..... | 26 |
| 2.2.4 Enfermedad de Hodgkin..... | 29 |
| 2.2.5 Mieloma Múltiple..... | 31 |
| 2.3 Farmacovigilancia..... | 33 |
| 2.3.1 Reacciones Adversas A Medicamentos (RAM)..... | 34 |
| 2.3.1.1. Definición, mecanismos y factores asociados..... | 34 |
| 2.3.2 Metodología..... | 39 |
| 2.3.2.1 Comunicación voluntaria y espontánea..... | 39 |
| 2.3.2.2 Seguimiento intensivo..... | 42 |
| 2.3.2.3 Evaluación de la causalidad de la RAM..... | 45 |

| | pag. |
|---|------|
| 2.4 Quimioterapia de los Padecimientos Oncohematológicos | 49 |
| 2.4.1. Mecanismo de Acción..... | 50 |
| 2.4.2. Medicamentos Específicos y No Específicos..... | 52 |
| 2.4.3. Clasificación de los Medicamentos Citostáticos..... | 53 |
| 2.4.3.1. Agentes Alquilantes..... | 53 |
| 2.4.3.2. Metales Pesados..... | 58 |
| 2.4.3.3. Metil-Hidracinas..... | 60 |
| 2.4.3.4. Antimetabolitos..... | 62 |
| 2.4.3.5. Antibióticos Antineoplásicos..... | 65 |
| 2.4.3.6. Alcaloides Vegetales y Afines..... | 68 |
| 2.4.3.7. Enzimas: L-Asparaginasa..... | 71 |
| 2.4.4. Asociación de medicamentos antineoplásicos (Quimioterapia combinada)..... | 84 |
| 2.4.5. Medicamentos coadyuvantes a la Quimioterapia Antineoplásica..... | 86 |
| 2.4.5.1. Antagonistas de los Antifólicos: Acido Fólinico..... | 86 |
| 2.4.5.2. Corticosteroides..... | 88 |
| III. Objetivos..... | 91 |
| IV. Hipótesis..... | 92 |
| V. Planteamiento del problema..... | 93 |
| VI. Metodología y Pacientes..... | 94 |
| 6.1 Fase I. Estudio retrospectivo..... | 94 |
| - Diagrama de Flujo de la Fase I..... | 95 |
| 6.2 Fase II. Estudio prospectivo..... | 96 |
| - Diagrama de Flujo de la Fase II..... | 98 |

| | pag. |
|-----------------------------------|------|
| VII. Resultados..... | 99 |
| VIII. Análisis de Resultados..... | 142 |
| IX. Conclusiones..... | 146 |
| X. Bibliografía..... | 148 |

INDICE DE CUADROS

| | pag. |
|-------------------|------|
| Cuadro I..... | 40 |
| Cuadro II..... | 41 |
| Cuadro III..... | 43 |
| Cuadro IV..... | 44 |
| Cuadro V..... | 47 |
| Cuadro VI..... | 48 |
| Cuadro VII A..... | 73 |
| Cuadro VII B..... | 74 |
| Cuadro VII C..... | 75 |
| Cuadro VII D..... | 76 |
| Cuadro VII E..... | 77 |
| Cuadro VII F..... | 78 |
| Cuadro VII G..... | 79 |
| Cuadro VII H..... | 80 |
| Cuadro VII I..... | 81 |
| Cuadro VII J..... | 82 |
| Cuadro VII K..... | 83 |

INDICE DE TABLAS

| | pag. |
|--|-------------|
| ESTUDIO RETROSPECTIVO | |
| Tabla No. 1 Total de Expedientes revisados..... | 99 |
| Tabla No. 2 Frecuencia de pacientes que presentan RAM por padecimiento..... | 99 |
| Tabla No. 3 Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) por padecimiento..... | 100 |
| Tabla 3A LLA..... | 100 |
| Tabla 3B LMA..... | 100 |
| Tabla 3C LNH..... | 100 |
| Tabla 3D EH..... | 101 |
| Tabla 3E MM..... | 101 |
| Tabla No. 4 Principales RAM en los diferentes padecimientos..... | 102 |
| ESTUDIO PROSPECTIVO | |
| Tabla No. 5 Total de pacientes (Tanto de consulta externa como Hospitalizados)..... | 103 |
| Tabla No. 6 Total de pacientes en Consulta Externa..... | 103 |
| Tabla No. 7 Total de pacientes Hospitalizados..... | 103 |
| Tabla No. 8 Frecuencia de pacientes que presentan RAM tanto de consulta Externa como Hospitalizados..... | 104 |
| Tabla No. 9 Frecuencia de pacientes que presentan RAM por padecimiento en Consulta Externa..... | 104 |
| Tabla No. 10 Frecuencia de pacientes que presentan RAM por padecimiento Hospitalizados..... | 104 |

| | pag. |
|---|------|
| Tabla No. 11 Algoritmo de Naranjo realizado a pacientes de consulta Externa para cada padecimiento..... | 105 |
| Tabla No. 11 A LLA..... | 105 |
| Tabla No. 11 B LMA..... | 106 |
| Tabla No. 11 C LNH..... | 107 |
| Tabla No. 11 D EH..... | 109 |
| Tabla No. 11 E MM..... | 110 |
| Tabla No. 12 Principales RAM en los diferentes padecimientos..... | 111 |
| Tabla No. 13 Porcentaje de la Causalida de la RAM mediante el Algoritmo de Naranjo..... | 112 |
| Tabla No. 13 A LLA..... | 112 |
| Tabla No. 13 B LMA..... | 112 |
| Tabla No. 13 C LNH..... | 113 |
| Tabla No. 13 D EH..... | 113 |
| Tabla No. 13 E MM..... | 114 |
| Tabla No 14. Resumen. Esquemas terapéuticos que presentan mayor número de RAM en la Consulta Externa..... | 115 |
| Tabla No. 15 Resumen Esquemas terapéuticos que presentan mayor RAM..... | 116 |
| Tabla No. 16 Frecuencia de la Gravedad de la RAM presentados por Esquema de Acuerdo a la OMS..... | 117 |
| Tabla No. 16 A LLA..... | 117 |
| Tabla No. 16 B LMA..... | 118 |
| Tabla No. 16 C LNH..... | 119 |
| Tabla No. 16 D EH..... | 121 |
| Tabla No. 16 E MM..... | 122 |

| | pag. |
|---|------|
| Tabla No. 17 Resumen. Porcentaje de la Gravedad de la RAM por Esquema de acuerdo a la OMS..... | 123 |
| Tabla No.17 A LLA..... | 123 |
| Tabla No.17 B LMA..... | 123 |
| Tabla No.17 C LNH..... | 124 |
| Tabla No.17 D EH..... | 124 |
| Tabla No. 17 E MM..... | 125 |
| Tabla No. 18 Porcentaje de RAM por pacientes Consulta Externa..... | 126 |
| Tabla No. 19 Frecuencia de la RAM en pacientes Hospitalizados..... | 127 |
| Tabla No. 19 A LLA..... | 127 |
| Tabla No. 19 B LLA..... | 128 |
| Tabla No. 19 C LLA..... | 129 |
| Tabla No. 20 Frecuencia de RAM en pacientes Hospitalizados LMA..... | 130 |
| Tabla No. 21 Frecuencia de RAM en pacientes Hospitalizados LNH..... | 131 |
| Tabla No 22 Frecuencia de RAM en pacientes Hospitalizados EH..... | 131 |
| Tabla No. 23 Frecuencia de RAM en pacientes Hospitalizados MM..... | 132 |
| Tabla No. 24 Resumen. Principales RAM en los diferentes padecimientos..... | 133 |
| Tabla No. 25 Pacientes que ingresan por segunda ocasión al Hospital..... | 134 |
| Tabla No. 25 A LLA..... | 134 |
| Tabla No. 25 B LMA..... | 135 |
| Tabla No. 25 C MM..... | 136 |
| Tabla No. 26 Resumen. Principales RAM en los diferentes padecimientos (Pacientes que ingresan por 2a. ocasión)..... | 137 |

| | |
|---|------------|
| Tabla No. 27 Comparación de las RAM en pacientes que fueron estudiados por 2a. ocasión..... | 138 |
| Tabla No. 27 A LMA..... | 138 |
| Tabla No. 27 B MM..... | 139 |
| Tabla No. 28 Indica cual es el número de RAM más frecuentemente observadas por padecimiento..... | 140 |
| Tabla No. 28 A LLA..... | 140 |
| Tabla No. 28 B LMA..... | 140 |
| Tabla No. 28 C LNH..... | 140 |
| Tabla No. 28 D EH..... | 140 |
| Tabla No. 28 E MM..... | 140 |
| Tabla No. 29 Indica cual es el número de RAM más frecuentemente observadas por padecimiento de 2a.ocasión..... | 141 |
| Tabla No. 29 A LMA..... | 141 |
| Tabla No. 29 B MM..... | 141 |

ABREVIATURAS

| | |
|---------|-----------------------------|
| a.a. | aminoácidos |
| Ara-C | Citarabina |
| DXM | Dexametasona |
| MTX | Metotrexate |
| PDN | Prednisona |
| 6-MP | Mercaptopurina |
| IFN | Interferón |
| NV | Mitoxantrona (Novantrone) |
| VCR | Vincristina (Oncovorín) |
| CFM | Ciclofosfamida |
| Dauno | Daunorrubicina |
| Ida | Idarrubicina |
| VP-16 | Etóposido |
| Ac. | Acido |
| QT IT. | Quimioterapia Intratecal |
| ASP | Asparaginasa |
| S/QT | Sin Quimioterapia |
| PAC. | Pacientes |
| BCNU | Carmustina |
| Hidro | Hidrocortisona |
| CarboPt | Carboplatino |
| Vinbla | Vinblastina |
| Cloram | Clorambucilo |

RESUMEN

Toda que utilizamos un medicamento citostático se está expuesto el riesgo de que este provoque reacciones adversas en el usuario, que puede llegar desde pequeñas molestias hasta aquellas que ponen en peligro la vida del paciente.

La farmacovigilancia es la aplicación de los conocimientos y métodos epidemiológicos al estudio de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) en la población humana.

En el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, en el Departamento de Hematología se realizó un estudio que nos permitió la detección de Reacciones Adversas a Medicamentos.

Este estudio se realizó en dos Fases : la Fase I que consistió en un Estudio Retrospectivo el cuál nos permitió conocer el tipo de medicamentos, tratamientos, esquemas terapéuticos, así como los padecimientos (LLA, LMA, LNH, EH Y MM) del Departamento, a través de los expedientes. En la Fase II se llevó a cabo un seguimiento del paciente tanto de la Consulta Externa como Hospital, a través de entrevistas las cuales nos permitieron detectar posibles reacciones, para determinar si las reacciones observadas eran causadas por los medicamentos se utilizó el Algoritmo de Naranjo el cual nos va a clasificar si las reacciones observadas son probadas, probables, posibles o dudosas.

Los resultados obtenidos en la Fase I fueron que de 263 pacientes estudiados de 65 pacientes con LLA 28 presentaban RAM, con LMA de 24 pacientes 9 presentaban RAM, con LNH de 63 pacientes 8 presentaban RAM, con EH de 47 pacientes 19 presentaban RAM y para MM de 64 pacientes 37 presentaban RAM. Siendo las más frecuentes náusea, vómito, fiebre, cefalea.

En la Fase II se estudiaron 121 pacientes de los cuales 67 pacientes asistían a Consulta Externa y 56 a Hospital. De 39 pacientes con LLA 33 presentaban RAM, para LMA 18 pacientes 17 presentaban RAM, para LNH de 26 pacientes 25 presentaban RAM, EH de 12 pacientes 9 presentaban RAM y MM de 26 pacientes 25 presentaban RAM. Siendo más frecuentes náusea, vómito, mareo, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, cefalea, alopecia.

Se llegó a la conclusión que en ambos estudios se pueden determinar RAM, pero el estudio prospectivo mostró un mayor número de ellas. El Algoritmo de Naranjo sólo se realizó en pacientes de Consulta Externa ya que el número de medicamentos empleados es de 5 , lo que no ocurre con los pacientes hospitalizados donde su promedio es de 8 medicamentos, donde muchos de los cuales causan una misma reacción adversa.

ANTECEDENTES

A fines de 1960 comienza a hablarse de una nueva disciplina, la Farmacia Clínica. Esta nueva disciplina, muy mal definida en sus comienzos, permitiría a los farmacéuticos participar nuevamente en el equipo de salud, aportando sus conocimientos para mejorar el cuidado de los pacientes⁽¹⁾.

En la actualidad el Committee on Clinical Pharmacy, de la Asociación de Farmacéuticos del Hospital de los Estados Unidos, la define de la siguiente manera⁽¹⁾:

La Farmacia Clínica es una ciencia de la salud, cuya responsabilidad es asegurar, mediante la aplicación de conocimientos y funciones relacionados con el cuidado de los pacientes, que el uso de medicamentos sea seguro y apropiado, y que necesita de una educación especializada y/o adiestramiento estructurado. Requiere, además, que la recolección e interpretación de datos sean juiciosas, que exista motivación por el paciente y que existan interacciones profesionales⁽¹⁾.

Desde el momento en que la Farmacia Clínica se define como la ciencia de la salud, quienes la apliquen son profesionales de la salud, es decir, compartirán con los otros profesionales de esa área la responsabilidad del cuidado de la salud de la población⁽¹⁾.

En lo que respecta a la interacción con los profesionales de la salud, hay que tener presente que, para gran parte del trabajo relacionado con la asesoría puede presentar en la discusión de la racionalidad en las terapias prescritas, en el estudio de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) e interacciones farmacológicas (IF)⁽¹⁾.

Toda vez que se utiliza un medicamento para curar, atenuar o diagnósticar una patología, se está expuesto al riesgo de que este provoque una reacción no deseada en el usuario. Se sabe que todo medicamento tiene la capacidad de causar reacciones adversas, las cuales pueden variar desde pequeñas molestias hasta aquellos reacciones graves que ponen en peligro la vida del paciente⁽¹⁾.

Cuando un medicamento es lanzado al mercado, ya ha sido objeto de una evaluación de su seguridad mediante estudios en animales y en humanos, realizados antes del período de comercialización. La identificación de eventos adversos durante este período tiene el inconveniente de que la población incluida en estos estudios es reducida si se compara con aquella que efectivamente va a usar el medicamento (varios miles de personas) una vez que este ingrese al mercado farmacéutico. Por lo tanto, la identificación de efectos adversos poco frecuentes o de lento desarrollo es de ocurrencia más probable después del período de comercialización ⁽¹⁾.

En este contexto, la participación del farmacéutico tendrá como propósito asegurar que los tratamientos con medicamentos sean los más racionales posibles, o sea, eficaces, seguros y de costos razonables ⁽¹⁾.

Los cuidados farmacéuticos se pueden definir como la provisión responsable de un tratamiento medicamentoso con el fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente ⁽²⁾.

Estos resultados son de curar la enfermedad, eliminar o reducir la sintomatología del paciente, disminuir el progreso de la enfermedad, o prevenir la enfermedad o sintomatología ⁽²⁾.

La puesta en marcha y monitorización requieren que el farmacéutico identifique, resuelva y evite en la medida posible los problemas relacionados con los medicamentos ⁽²⁾.

Dentro del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, en el Departamento de Hematología, se vió la posibilidad de realizar un estudio sobre la detección de reacciones adversas a medicamentos, ya que en este Departamento el número de medicamentos empleados es elevado lo cual puede generar un mayor número de reacciones adversas, así como el de reportar reacciones que muchas veces no son descritas en los expedientes.

II. GENERALIDADES

2.1. Farmacoepidemiología

El problema de las enfermedades inducidas por los medicamentos queda definido por dos factores: a) el riesgo de padecer una enfermedad en condiciones basales en ausencia del medicamento, y b) el riesgo adicional de que la padezcan aquellas personas que utilizan dicho medicamento ⁽⁹⁾.

Según sea la proporción entre ambos factores, se producirán ciertas situaciones que definirán la facilidad con que se van a reconocer las reacciones adversas de los medicamentos ⁽⁹⁾:

a) El riesgo de padecer una enfermedad en ausencia del medicamento es alto, mientras que el riesgo de que el medicamento la produzca es bajo ⁽⁹⁾.

En estos casos, la proporción de casos iatrógenos es pequeña comparada con el total, por lo cual resulta muy difícil detectar esta situación, y casi siempre pasará inadvertida ⁽⁹⁾.

b) El riesgo de padecer una enfermedad en ausencia del medicamento es alto, y el riesgo de que el medicamento la produzca es también elevado. Para descubrir esta situación, es necesario llevar a cabo estudios epidemiológicos detallados, amplios y prolongados ⁽⁹⁾.

c) El riesgo de padecer una enfermedad en ausencia del medicamento es bajo, mientras que el riesgo de que el fármaco la produzca es alto. En estos casos, el problema suele distribuirse pronto, casi siempre antes de que el medicamento se comercialice, siendo muy poco probable que en la actualidad existan situaciones de este tipo ⁽⁹⁾.

d) El riesgo de padecer una enfermedad en ausencia del medicamento es bajo, y el riesgo de que el medicamento la produzca es también bajo. Esta situación suele pasar inadvertida durante la fase previa a la comercialización del medicamento, por lo que suele retrasarse su reconocimiento⁽⁹⁾.

e) Tanto el riesgo de padecer una enfermedad en ausencia del medicamento como el riesgo de que el medicamento la produzca, son intermedios. Para demostrar estos casos, es necesario llevar a cabo estudios formales, preconcebidos, declarando y siguiendo la evolución de aquellas personas que parece que cumplan estos requisitos⁽⁹⁾.

Definición

La Epidemiología es la ciencia que se ocupa del estudio de las enfermedades y de los factores que determinan su frecuencia y distribución en la población. Los medicamentos configuran uno de los factores que influyen en esta distribución⁽¹⁾.

La farmacoepidemiología denominada originalmente epidemiología de los medicamentos, puede definirse como la aplicación del conocimiento, métodos y razonamientos epidemiológicos al estudio de las reacciones (beneficas y adversas) y usos de los medicamentos en las poblaciones humanas⁽¹⁾.

2.1.1 Metodología

El seguimiento posmarketing de un medicamento se refiere a estudios farmacoepidemiológicos que emplean diversos diseños y la información que recogen procede de diversas fuentes⁽¹⁾.

Los diseños pueden dividirse en experimentales y observacionales⁽¹⁾.

La epidemiología tiene 3 propósitos fundamentales :

1.- Describir la magnitud y distribución de los problemas de salud o enfermedad en las poblaciones humanas (epidemiología descriptiva)⁽¹⁾,

2.- Identificar los factores de riesgo (FR) en la patogenia de las enfermedades (epidemiología analítica)⁽¹⁾;

3.- Proporcionar los datos esenciales para transformar la información en decisión y establecer así una planificación, ejecución y evaluación de los servicios de prevención, control y tratamiento de los principales centros de salud de la comunidad⁽¹⁾.

La función de estos tres objetivos, acostumbra dividir la epidemiología en :

- Epidemiología descriptiva
- Epidemiología analítica
- Epidemiología evaluativa o de intervención

En cualquier estudio epidemiológico es importante tener presente un organigrama de acción. El siguiente organigrama destaca las cuatro fases que se deben considerar en una investigación:

- 1) Etapa Descriptiva
- 2) Etapa Analítica
- 3) Etapa Experimental
- 4) Interpretación

La clasificación de los estudios epidemiológicos se puede realizar de dos formas : una conforme a si el o los factores en estudio son o no controlados por el investigador ,y la otra, considerando la variable tiempo⁽¹⁾.

Según la primera clasificación, tendríamos.

- a) Estudios Experimentales
- b) Estudios Observacionales⁽¹⁾.

A) Estudios Experimentales

Son aquellos en que el investigador introduce una variable o un tratamiento para verificar alguna hipótesis en un grupo en estudio y un grupo control, dividiéndose en forma aleatoria ⁽¹⁾.

Para evitar que psicológicamente los pacientes y los controles se ven afectados al saber que unos están siendo tratados y los otros no y esto repercute en la evaluación de los resultados, se ocupan las técnicas simples, doble, triple y ciego ⁽¹⁾.

Este tipo de estudio son una buena herramienta no sólo para evaluar la eficacia y riesgo de un tratamiento, sino también de cualquier prueba clínica. La principal desventaja es el problema ético que significa el hecho de que el grupo control se le estaría negando una terapia efectiva ⁽¹⁾.

B) Estudios Observacionales

La mayoría de los estudios farmacoepidemiológicos utilizan este tipo de diseño, y son aquellos en que el investigador no somete a control las variables de interés. Dentro de ellos se encuentran los estudios descriptivos de utilización de medicamentos y los estudios analíticos de cohorte tanto retrospectivos como prospectivos, y casos y controles ⁽¹⁾.

Según la variable tiempo, tenemos : a) Estudios retrospectivos y b) Estudios Prospectivos ⁽¹⁾.

Estudio Restrospectivo

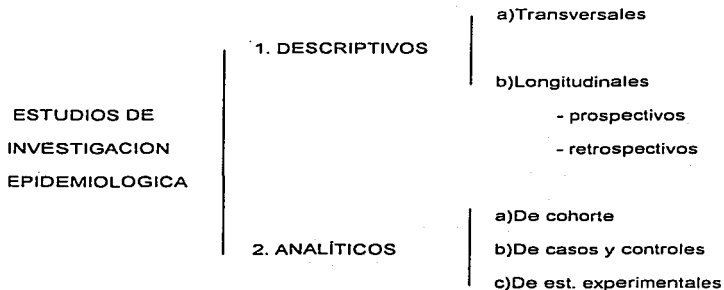
Los estudios retrospectivos que, si bien realizamos hoy, en el presente, son el resultado de un proceso que se gestó en el pasado.

Estudios Prospectivos

Son estudios en que se sigue a una población en el tiempo, hacia el futuro.

El siguiente esquema muestra los distintos diseños que existen para llevar a cabo la investigación epidemiológica. Con excepción de los estudios experimentales, todos son observacionales:

ESQUEMA



2.1.2. Estudios Descriptivos

Llamados también epidemiología descriptiva, estudian la frecuencia y distribución de una enfermedad o fenómeno epidemiológico en una población, lugar y tiempo. Aplicados a la farmacoepidemiología, dice, relación la venta, prescripción, dispensación, administración, uso y riesgos inherentes del medicamento, en un tiempo y lugar determinado, y otros factores que puedan contribuir (por ejemplo, estudio de utilización de medicamentos) ⁽¹⁾.

Los estudios descriptivos se dividen en estudios transversales o de corte y longitudinales. Los primeros describen la realidad en el presente, en un momento dado, los estudios longitudinales realizan el seguimiento en un lapso de tiempo y pueden ser retrospectivos o prospectivos⁽¹⁾.

2.1.3. Estudios Analíticos

Estos estudios sean retrospectivos o prospectivos buscan comprobar hipótesis, o sea, determinar causalidad entre dos variables⁽¹⁾.

Tenemos los siguientes estudios analíticos; cohorte, casos y controles, y estudios experimentales⁽¹⁾.

2.1.4 Estudios de Cohorte o Prospectivos

Se realizan en un grupo de personas que comparten una característica común o la exposición a determinados factores de riesgo. Por ejemplo, un grupo expuesto a un medicamento o a varios y otros grupos no expuestos, y que siguen en el tiempo⁽¹⁾.

Los estudios de cohorte permiten estudiar: a) La incidencia de una enfermedad o acontecimiento especial, b) la hipótesis de causalidad y c) la historia natural y social de la enfermedad⁽¹⁾.

Lo habitual en los estudios prospectivos es seguir la evolución de un cohorte, y cuando es posible, separada en dos, cohorte expuesta y cohorte de control⁽¹⁾.

Estudios Prospectivos Históricos

Son los mal llamados cohorte histórica y son similares a los estudios prospectivos de cohorte, a excepción de que estas cohortes son construidas retrospectivamente a partir de registros existentes⁽¹⁾.

Estudios de Dos Cohortes

Es aquel en que una cohorte se divide en dos grupos, uno formado por los expuestos a medicamentos o factor y otro por los no expuestos, y observamos a lo largo del tiempo con que frecuencia la enfermedad (que en nuestra hipótesis vinculamos al factor medicamento) aparece en uno y otro grupo⁽¹⁾.

Desde el punto de vista farmacoepidemiológico, los estudios de cohorte permiten determinar tasas de frecuencia de Reacciones Adversas y tasa de frecuencia de la enfermedad provocada por el medicamento⁽¹⁾.

Las desventajas que presenta son su alto costo y la dificultad para evitar sesgos inherentes al estudio, como son la selección de pacientes y de las opciones terapéuticas⁽¹⁾.

2.1.5 Estudios de casos y controles, o retrospectivos

Los individuos se dividen en enfermos (casos) y los que no padecen la enfermedad. Después de tener ambos grupos formados, se comienza a averiguar la frecuencia con que han sido expuestos a un factor o a un medicamento se sospecha sea la causa. Los dos grupos tienen que ser homogéneos en cuanto a edad, sexo y nivel socioeconómico.

Las ventajas que presenta es que estos estudios son adecuados para enfermedades o reacciones adversas raras, así como enfermedades o reacciones adversas con larga latencia, son menos costosos, requieren pocos sujetos, no hay riesgo para los participantes y permiten estudiar multicausalidad en las enfermedades.⁽¹⁾

La desventaja es que toda la información es recogida de las historias clínicas de los que estuvieron expuestos a otros medicamentos en el pasado, no se pueden estimar tasas de enfermedades en los expuestos y los no expuestos, es difícil medir el sesgo y elegir el grupo control⁽¹⁾.

Por entrevista a los pacientes y/o revisión de fichas clínicas se determina en ambos grupos la exposición en el pasado al factor riesgo (por ejemplo, uso de medicamentos)⁽¹⁾.

2.1.6 Estudios Experimentales

La metodología experimental supone que el investigador plantea una situación para verificar alguna hipótesis o factor de riesgo entre un grupo en estudio y un grupo control, dividiéndolos de una forma aleatoria. Al grupo de estudio se le asignan, por ejemplo, un tratamiento, y al control un placebo⁽¹⁾.

Se plantean tres hechos: 1) Cuánto beneficiará a la comunidad, y su aceptación, 2) cuánto riesgo supondrá para los sujetos y 3) relación costo eficacia⁽¹⁾.

Estos estudios se utilizan en a) estudios piloto, b) ensayos clínicos, y terapéuticos, c) ensayos preventivos y d) evaluación de programas y decisiones administrativas⁽¹⁾.

Uno de los problemas inherentes a cualquier estudio epidemiológico y al que el investigador se ve enfrentado son los sesgos, lo que podemos dividir en tres categorías:⁽¹⁾

1. Sesgos de selección
2. Sesgos de información
3. Factores de confusión

Los estudios epidemiológicos suelen resultar costosos por lo que es necesario controlar al máximo los sesgos y los errores⁽¹⁾.

2.2. PANORAMA GENERAL DE LOS PADECIMIENTOS ONCOHEMATOLOGICOS

2.2.1. Leucemia Aguda Linfoblástica (LLA).

Definición :

La Leucemia Aguda es una afección maligna de la célula progenitora hematopoyética. La célula maligna pierde su facultad para madurar y diferenciarse y finalmente sustituyen a los elementos normales de la médula ósea ⁽⁵⁾.

Signos y Síntomas :

La Leucemia Aguda es causada por la infiltración de células leucémicas normales. La infiltración en la médula ósea es de suma importancia y tiene como resultado la insuficiencia del proceso normal de hematopoyesis. Son habituales la fatiga, la debilidad, la palidez y la pérdida de peso. Los pacientes con trombocitopenia presentan fácilmente equimosis y hemorragia. Los enfermos con granulocitopenia padecen neumonía, infección de las vías urinarias y absceso perirrectal. Se produce con frecuencia un agrandamiento del bazo, del timo, del hígado y de los ganglios linfáticos. Se observa infiltración leucémica de las meninges con dolor de cabeza y disfunción nerviosa craneal en el 5-10% de los pacientes ^(5,6).

Diagnóstico

Datos del laboratorio :

La leucemia se diagnóstica basándose en exámenes de laboratorio más que en descubrimientos clínicos. El signo patognomónico de la Leucemia Aguda es la presencia de un aumento del porcentaje (por lo general un mínimo del 30%) de blastos en la médula ósea. En la mayoría de los pacientes con LLA el recuento de leucocitos periféricos supera los 10×10^9 / litro, pero se extiende desde 1 hasta 1000 ⁽⁵⁾.

Los blastos no tienden a agruparse, de forma que los recuentos elevados de leucocitos raramente están relacionados con pruebas de leucostasis. Son frecuentes la anemia, la granulopenia y la trombocitopenia ⁽⁵⁾.

Los linfoblastos no contienen mieloperoxidasa ni cuerpos de Auer. Esto significa que no se tiñan con la tinción lipofílica, el negro de Sudán. Es característico de los linfoblastos, pero no de los mieloblastos, que contengan aglomeraciones de materia que se tiñen con el reactivo ácido peryódico de Schiff (reacción de PAS) ⁽⁵⁾.

La LLA puede clasificarse posteriormente de acuerdo con la reactividad inmunológica, la presencia o ausencia de transferasa terminal y la ordenación de los genes de la inmunoglobulina ⁽⁵⁾.

Actualmente hay un sistema nuevo de clasificación de LLA, propuesto por un comité francoamericanobritánico (clasificación FAB) ⁽⁶⁾:

L₁ Leucemia Linfoblástica Aguda con blastos homogéneos comunmente observada en la infancia. La gran mayoría son células nulas y muchas del resto son células T ⁽⁶⁾.

L₂ Leucemia Linfoblástica Aguda con morfología heterogénea de los blastos, más comunmente observada en adultos. La mayoría son células nulas, algunas T y otras son células B ⁽⁶⁾.

L₃ Linfoma de Burkitt, un tipo no común de células B con una citomorfología específica ⁽⁶⁾.

La enzima transferasa desoxinucleotídica terminal ayuda a distinguir la Leucemia Linfoblástica. Se halla presente en muchos linfoblastos, aunque no en los mieloblastos ⁽⁶⁾.

Tratamiento :

El pensamiento actual acerca del tratamiento de la Leucemia Aguda conceptualiza varias fases u objetivos sucesivos del tratamiento. El objetivo inicial es lograr una remisión completa (inducción)⁽⁶⁾.

Esto puede o no ser seguido por un tratamiento tan intensivo como el inicial de inducción o poco menos (consolidación). Luego el paciente puede recibir un tratamiento continuo menos tóxico durante 1 a 3 años. Finalmente, el tratamiento puede intercalarse, con cursos repetidos intermitentemente del tratamiento de inducción inicial; incluyendo la profilaxis a SNC^(5,6).

Aproximadamente el 80% de los adultos logran una remisión completa, permaneciendo libres de la enfermedad a los 5 años cuando el tratamiento resulta óptimo. La recaída de la enfermedad indica un mal pronóstico, y fundamentalmente todos los adultos que experimentan una recidiva mueren de su enfermedad. La posibilidad de supervivencia es peor en pacientes por encima de los 35 años de edad, siendo especialmente escasa en los que tienen más de 60 años⁽⁶⁾.

El esquema terapéutico para LLA es el siguiente:

1. Etapa de inducción: La etapa de inducción se diseña para reducir la enfermedad a remisión completa (es decir, erradicar la población blástica leucémica). Los medicamentos empleados en esta etapa son Ciclofosfamida, Daunorrubicina o Idarrubicina, Vincristina y Prednisona⁽¹¹⁾.
2. Profilaxis a SNC: La infiltración de Leucemia a SNC se produce debido a que los medicamentos utilizados en el tratamiento sistémico de la enfermedad no penetran la barrera hematoencefálica en donde la profilaxis se logra con Metotrexate intratecal con una frecuencia de dos veces por semana hasta lograr que las células blásticas desaparezcan del LCR⁽¹¹⁾.

Como el paciente recibe una dosis alta de Metotrexate que pasa del SNC a la circulación periférica, presenta síntomas de toxicidad (úlceras) por lo que se recomienda dar Acido Fólico.

3. Mantenimiento a la remisión completa : Tiene por objeto destruir cualquier célula que se active del estado G_0 al mitótico. Debe iniciarse una vez que se obtenga la remisión completa con una médula ósea M₁. Dentro de esta etapa se da Mercaptopurina por VO diaria y/o Metotrexate semanal ⁽¹¹⁾.

4. Reinducción a la remisión Completa : Durante la etapa de mantenimiento o discontinuación del medicamento algunas ocasiones el paciente recae; en estos casos lo que se utiliza son tratamientos más agresivos con altas dosis de Citarabina y Mitoxantrone, en caso de que no halla éste último se darán altas dosis de Etopósido ⁽¹¹⁾.

2.2.2 Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA):

Definición :

Es una proliferación de células hematopoyéticas malignas, inmaduras e indiferenciadas que conducen a la muerte en el plazo medio de tres meses en los enfermos no tratados⁽⁵⁾.

La proliferación celular atípica invade la médula ósea haciendo que disminuya la producción de células nobles hematíes, leucocitos, plaquetas, y puede infiltrar también órganos extramedulares⁽⁵⁾.

La Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA), Leucemia no Linfocítica Aguda (LNLA) es principalmente una enfermedad de adultos con edad promedio de presentación a los 50 años y frecuencia creciente con el envejecimiento. Sin embargo, también se observa en adultos jóvenes y niños⁽⁵⁾.

Signos y Síntomas :

Las molestias más comunes al inicio de la enfermedad, son debidas a insuficiencia de la médula ósea : fatiga, hemorragias e infecciones. Las hemorragias (por lo general debidas a la trombocitopenia) suelen ser en piel y mucosas y manifestarse por hemorragias gingivales, epistaxis o menorragia⁽⁵⁾.

Las infecciones se deben a neutropenia, y existe el peligro de que se vuelvan muy graves si la cifra de neutrófilos disminuye a menos de 500/mcl casi de manera invariable se infectan en el transcurso de varios días. Patógenos más comunes son bacterias gramnegativas (E. coli, Klebsiella, Pseudomonas) u hongos (Candida, Aspergillus)^(5,6).

Los enfermos por lo general estan pálidos y tienen púrpura, petequias y diversos signos de infección. Hay crecimiento variable de hígado, bazo y ganglios linfáticos. Puede haber hipersensibilidad ósea, en particular en el esternón y la tibia⁽⁵⁾.

Diagnóstico

Datos de Laboratorio :

La característica de la LMA es la combinación de pancitopenia con blastos circulantes. Sin embargo, es posible que haya blastos en el frotis de sangre periférica hasta en 10 % de los casos (" leucemia aleucémica ") ⁽⁵⁾.

La médula ósea suele ser hiper celular y estar dominada por blastos. Se requiere más de 30 % de blastos para establecer un diagnóstico ⁽⁵⁾.

Puede haber diversas anomalías de laboratorio, es posible observar hiperuricemia . Si hay coagulación intravascular diseminada estará reducida la concentración de fibrinógeno, prolongado el tiempo de protrombina y habrá productos de degradación de la fibrina ⁽⁵⁾.

Las personas con LMA pueden tener gránulos visibles en los blastos. El bastoncillo de Auer es una inclusión eosinofílica en aguja en el citoplasma, y es patognomónico de LMA ⁽⁵⁾.

Para confirmar la naturaleza mielóide de la célula, pueden ser útiles las tinciones histoquímicas que demuestren enzimas mieloides como peroxidasa o cloroacetato esterasa ⁽⁵⁾.

La LMA suele categorizarse así según la base morfológica e histoquímica de la siguiente manera de acuerdo al comité francoamericano británico (clasificación FAB) ^(5,6).

M₁ Leucemia Mieloblástica indiferenciada que puede ser difícil de distinguir de LLA ⁽⁶⁾.

M₂ Leucemia Granulocítica Aguda, con clara evidencia de diferenciación hacia el estadio promielocítico ⁽⁶⁾.

M₃ Leucemia Promielocítica hipergranulocítica, una variante con células altamente anormales, con gránulos azurofílicos anormales, y frecuentemente con numerosos bastones de Auer ⁽⁶⁾.

M₄ Leucemia Mielomonocítica Aguda, un grupo mixto y heterogéneo ⁽⁶⁾.

M₅ Leucemia Monocítica Aguda que puede ser diferenciada o pobremente diferenciada.

M₆ Eritroleucemia (Mielosis eritrémica o Enfermedad de Di-Guglielmo), en la cual hay una gran proporción de eritroblastos en la médula, con una llamativa diseritropoyésis y a menudo con muchos eritroblastos en sangre periférica. La característica que diferencia la eritroleucemia de otras Leucemias Mieloblásticas agudas es la presencia de gránulos PAS-positivos en los eritroblastos ⁽⁶⁾.

Tratamiento :

Se trata al inicio con quimioterapia combinada intensiva . El tratamiento eficaz produce aplasia de la médula ósea que tarda dos o tres semanas en recuperarse. Durante este periodo se requieren cuidados intensivos de apoyo, incluyendo transfusiones y antibioticoterapia ⁽⁵⁾.

Una vez que se ha logrado la remisión completa, varios tipos diferentes de terapia posremisión pueden proporcionar la curación ⁽⁵⁾.

Las opciones incluyen quimioterapia intensiva repetida, quimiorradioterapia en dosis altas con trasplante alogénico de médula ósea y quimioterapia en dosis altas con trasplante autólogo de médula ósea ⁽⁵⁾.

Como ejemplo de protocolo para el tratamiento de LMA :

Inducción (3 a 4 semanas)

Citarabina 100 mg/m² por infusión continua por 7 días.
Daunorrubicina 45 mg/m² diarios por 3 días.

Se repite el estudio de médula ósea el día 14 si quedan algunas células, se repite el ciclo de inducción. Cuando la sangre periférica comienza a recuperarse, se repite el estudio de la médula ósea. Si se logra la remisión completa, se pasa a la consolidación ⁽⁶⁾.

Consolidación (cada 21 días por 3 días)

Citarabina En forma rápida cada 12 horas por 10 días.

Daunorrubicina En forma rápida diaria por 1 día

Mantenimiento (cada 13 semanas por 4 días)

Citarabina 100 mg/m² Infusión continua, diaria por 5 días

Daunorrubicina 45 mg/m² En forma rápida por 2 días

En algunos centros, actualmente la tasa de remisiones completas supera el 80 %. Las remisiones a largo plazo han sido infrecuentes, pero su número está en aumento ⁽⁶⁾.

2.2.3 Linfoma No Hodgkin (LNH)

Definición :

Los Linfomas No Hodgkin son un grupo heterogéneo de cánceres de los leucocitos. Los trastornos son variables en cuanto a presentación y evolución clínica, y varían desde la enfermedad indolente hasta las afecciones devastadoras rápidamente progresivas ⁽⁵⁾.

Signos y Síntomas :

Los pacientes con linfomas indolentes pueden presentarse con linfadenopatía indolora, que posiblemente sea aislada o diseminada. Pueden estar afectados ganglios linfáticos en retroperitoneo, mesenterio y pelvis ⁽⁵⁾.

Los pacientes con linfomas de grado pueden presentar adenopatía o síntomas constitucionales como fiebre, sudoraciones nocturnas abundantes o pérdida de peso. En el examen, la linfadenopatía puede ser aislada o es posible encontrar sitios extraganglionares de afección (piel, aparato digestivo). Los pacientes con linfoma de Burkitt se deterioran a menudo, y presentan dolor o plenitud abdominal por la predilección de la enfermedad por el abdomen ⁽⁵⁾.

Diagnóstico

Datos de laboratorio :

La sangre periférica suele ser normal, aunque diversos linfomas se presenten en una " fase leucémica ". En estas situaciones es arbitraria la diferenciación entre leucemia y linfoma, ya que la célula maligna tiene las mismas características ⁽⁵⁾.

La afección de la médula ósea puede manifestarse por los agregados linfoides paratrabeculares. En algunos linfomas de grado alto, quizás estén invadidas las meninges y el líquido cefalorraquídeo contenga células malignas. En el linfoma linfoblástico la radiografía de tórax puede mostrar una masa mediastínica ⁽⁵⁾.

La clasificación de los Linfomas es un área de controversia que aún está en evolución. En fecha reciente, el Instituto Nacional de Cáncer patrocinó una "formulación de trabajo" que caracteriza a estos linfomas según su conducta biológica o agresivas ⁽⁹⁾.

Clasificación de los Linfomas

Grado bajo

- Linfocítico pequeño
- Linfocítico pequeño, Plasmacitoide
- Folicular, Células Segmentadas
- Células mixtas foliculares

Grado intermedio

- Células foliculares grandes
- Célula pequeña segmentada difusa
- Célula mixta difusa
- Célula grande difusa

Grado alto

- Inmunoblástico
- No segmentado pequeño (Burkitt)
- No segmentado pequeño (No Burkitt)
- Linfoblástico
- Histiocítico verdadero

Otros

- Cutáneo de células T
- Leucemia de células T del adulto/linfoma
- Linfocitos T

El valor sérico de LDH es útil para evaluar la extensión de la enfermedad así como la agresividad de la conducta del tumor, los niveles mayores indican enfermedad diseminada ⁽⁵⁾.

Tratamiento :

Los linfomas indolentes no se curan y se manejan con tratamiento paliativo. Si los pacientes son asintomáticos, quizá no se requiera tratamiento inicial. Sin embargo, en 1 o 3 años la enfermedad por lo general habrá progresado y requerirá tratamiento. Las decisiones terapéuticas se individualizan según la edad del paciente y el estado de actividad y extensión de la enfermedad ⁽⁵⁾.

Los pacientes con Linfoma de grado alto deben tratarse con intentos curativos. En ocasiones se utiliza la radiación local (completamentada con quimioterapia intensiva) pero es más eficaz con quimioterapia de combinación agresiva ⁽⁵⁾.

Los pacientes que recaen después de la respuesta inicial, se han tratado exitosamente con quimioterapia intensiva y Transporte Autólogo de Médula Osea ⁽⁵⁾.

La quimioterapia reportada y que es una quimioterapia clásica para el LNH es la combinación de 4 medicamentos que han demostrado ser altamente efectivas ⁽¹¹⁾.

Se trata del esquema conocido como MOPP consiste en Melfalán, Vincristina (Oncovorín), Procarbicina y Prednisona , de este esquema se deriva con otras características de mayor efectividad con igual o menor toxicidad, y el más utilizado es CHOP que consiste Ciclofosfamida, Epirrubicina o Daunorrubicina, Vincristina (Oncovorín) y Prednisona ⁽¹¹⁾.

2.2.4 Enfermedad de Hodgkin (EH)

Definición.

La enfermedad de Hodgkin es un grupo de cánceres caracterizado por células de Reed- Sternberg en un fondo celular reactivo adecuado. No hay acuerdo general sobre la naturaleza de la célula maligna, pero pruebas recientes sugieren que se origina en los macrófagos ⁽⁵⁾.

Signos y síntomas.

Afecta primariamente a pacientes jóvenes que el linfoma maligno. la mayoría de los pacientes tienen entre 15 y 40 años, y existe un segundo pico a los 50 años aproximadamente. El síntoma de presentación suele ser un ganglio linfático agrandado, con frecuencia en la región cervical o supraclavicular. Los ganglios linfáticos son característicamente firmes, móviles y elásticos ⁽⁵⁾.

Los ganglios linfáticos de 2 cm. o mayores son sospechosos de diagnóstico de linfoma, particularmente cuando están localizados en la región axilar o supraclavicular⁽⁵⁾.

Diagnóstico.

Datos del laboratorio.

No hay anomalías de laboratorio específicas que estén asociadas con la Enfermedad de Hodgkin. El análisis sistemáticos de sangre periférica suele indicar una leucocitosis neutrofílica leve, un recuento plaquetario sutilmente incrementado y una anemia normocítica normocrómica leve ⁽⁵⁾.

Muy raramente se encuentra una anemia hemolítica Coombs- positiva. Hay numerosas alteraciones inespecíficas de las proteínas séricas que justifican la eritrosedimentación aumentada y el incremento de los niveles de ceruloplasmina y cobre ⁽⁵⁾.

Ninguna de estas alteraciones es diagnóstica o particularmente útil en el seguimiento de los pacientes, algunas veces se observan trastornos leves de la función hepática. Cuando la enfermedad está extendida, puede existir hiperuricemia⁽⁶⁾.

Diagnóstico Diferencial.

La Enfermedad de Hodgkin puede simular muchas enfermedades infecciosas. Además, otras neoplasias, entre las que se incluyen la leucemia y el carcinoma, se presentan a veces con linfadenopatías, y el diagnóstico puede establecerse sólo mediante la práctica de una biopsia y una revisión histológica. El diagnóstico diferencial más importante es entre enfermedad de Hodgkin y otros linfomas malignos⁽⁶⁾.

Tratamiento.

Los pacientes con enfermedad localizada (etapas IA,IIA) se tratan con radiación⁽⁶⁾. En pacientes que están en la etapa III o IV esta actualmente indicada la quimioterapia combinada. Los resultados han sido suficientemente prometedores para conducir o presentar ensayos de quimioterapia combinada junto con terapéutica de Rayos X en las etapas I y II⁽⁷⁾.

La forma más eficaz de quimioterapia es una combinación de 4 medicamentos conocida como MOPP que consiste en Mecloretamina, Vincristina (Oncovorin), Procarbicina y Prednisona⁽⁷⁾.

Más del 80 % de los pacientes con EH avanzada (III y IV) no tratados previamente, entran en completa remisión, desapareciendo todos los síntomas y evidencias objetivas del tumor⁽⁷⁾. Una alternativa sin resistencia cruzada para el régimen MOPP desarrollada por Bonadonna, consiste en Doxorubicina (Adriamicina), Vinblastina, Bleomicina y Dacarbicina (ABVD). El programa ABVD parece ser semejante en eficacia al MOPP y, lo que es de mayor importancia, ha tenido valor en el tratamiento de enfermos que no respondieron con el régimen MOPP⁽⁷⁾.

2.2.5 Mieloma Múltiple (MM)

Definición.

Es una afección maligna de células plasmáticas caracterizada por sustitución de la médula ósea, destrucción del hueso y formación de paraproteína ⁽⁵⁾.

Síntomas y Signos.

El Mieloma es una enfermedad de adultos mayores (edad promedio al inicio, 60 años). El cuadro clásico es anemia, dolor de espalda e índice de sedimentación elevado en varón de edad avanzada y las molestias más comunes son las relacionadas con la anemia, el dolor óseo e infecciones ⁽⁵⁾.

La sustitución de la médula ósea (y quizá la supresión humoral de la mielopoyesis) origina el inicio de anemia y más tarde insuficiencia general de la médula ósea ⁽⁵⁾.

El dolor óseo es más común en la espalda o las costillas o puede presentarse como una fractura patológica, en especial del cuello femoral. Es posible que los enfermos también busquen atención médica por insuficiencia renal, compresión de médula espinal o síndrome de hiperviscosidad (hemorragia de las mucosas, vértigo, náuseas, trastornos visuales y alteraciones del estado mental) ⁽⁵⁾.

Es posible que el exámen revele palidez, hipersensibilidad ósea y masas de tejidos blandos. Los enfermos pueden tener signos neurológicos relacionados con una neuropatía o compresión de la médula espinal ⁽⁵⁾.

Diagnóstico.

Datos de laboratorio

La anemia es prácticamente constante. La morfología de los eritrocitos es normal, pero a menudo hay formaciones en rollo notables ⁽⁵⁾.

La característica del mieloma es el hallazgo de una paraproteína en la electroforesis de proteínas séricas (EFPS). La mayoría de los pacientes tendrá un pico monoclonal visible en la región de la globulina beta o gamma. La inmunolectroforesis (IEF) revelará que se trata de una proteína monoclonal ⁽⁵⁾.

La médula ósea estará infiltrada por cifras variables de células plasmáticas que oscilan entre 5 a 100% ⁽⁵⁾. En otras ocasiones, sólo hay osteoporosis generalizada. Otras características del laboratorio incluyen hipercalcemia, insuficiencia renal e índice de sedimentación de eritrocitos elevados ⁽⁵⁾.

Tratamiento

Ha sido claro desde hace casi 10 años que los enfermos mejoran si se tratan con agentes alquilantes orales, como Melfalán o Ciclofosfamida, y que las dosis altas intermitentes de Prednisona también tienen efecto oncolítico. Por lo tanto, se elaboró una quimioterapia combinada relativamente simple, combinando Melfalán y Prednisona, administrando ambos medicamentos de 4 días cada 4 a 6 semanas ⁽⁶⁾.

2.3. FARMACOVIGILANCIA

Definición y objetivos

La farmacovigilancia es la aplicación de los conocimientos y métodos epidemiológicos al estudio de las reacciones adversas de los medicamentos en la población humana ⁽¹⁾.

La farmacovigilancia recolecta, registra y evalúa sistemáticamente información respecto a reacciones adversas de medicamentos (RAM) ⁽¹⁾.

Se exponen a continuación algunos de los objetivos de la farmacovigilancia o seguimiento de reacciones adversas ⁽¹⁾.

- Estudiar la frecuencia relativa de las reacciones adversas.
- Identificar los medicamentos que con mayor frecuencia causan reacciones adversas.
- Determinar las características principales de los pacientes que las sufren.
- Determinar las características de las reacciones adversas.
- Determinar la relación causal entre el medicamento y la reacción adversa.
- Identificar los factores que pueden predisponer al desarrollo de un reacción adversa ⁽¹⁾.

2.3.1. Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM)

2.3.1.1 Definición, mecanismos y factores asociados.

Una manera de estandarizar los criterios que permiten hacer comparables los resultados es utilizar una misma definición de una reacción adversa. Para ello, es conveniente emplear la utilizada por la Organización Mundial de la Salud, la cual ha definido como reacción adversa a un medicamento a " todo efecto no intentado o no deseado que se observa después de la administración de un fármaco, en las dosis comúnmente empleadas en el hombre, con fines de diagnóstico, profilaxis o tratamiento ⁽¹⁾.

La frecuencia de las reacciones adversas a los medicamentos encontrada en los diferentes estudios varía una gama amplia. Esta disparidad ocurre por causas diversas, a saber : 1) se utilizan diferentes metodologías para detectar las reacciones adversas a medicamentos, 2) las poblaciones estudiadas son diferentes, 3) se incluyen o se excluyen reacciones adversas de carácter leve y 4) existen diferentes estilos de prescripción de medicamentos en los distintos países donde se han realizado estos estudios ⁽¹⁾.

En el cálculo de la frecuencia de una reacción adversa a medicamentos es necesario conocer el número de pacientes que presentan la reacción y, además, el número de pacientes expuestos al medicamento ⁽¹⁾.

Para evaluar adecuadamente una reacción adversa es necesario conocer el mecanismo participante en el desarrollo de la misma. Desde el punto de vista del mecanismo involucrado se conocen dos tipos de reacciones ⁽¹⁾:

1. Reacciones dosis-dependientes (tipo I o A)
2. Reacciones dosis-independientes (tipo II o B)

En general, las reacciones dosis-dependientes son las más comunes, y pueden reproducirse mediante estudios en animales de experimentación, lo que hace posible su detección durante la etapa previa a la comercialización del medicamento. Debido a que la frecuencia y gravedad de los efectos dependen de la dosis administrada, estas reacciones se pueden evitar ajustando la dosis para cada paciente en particular ⁽¹⁾.

Las reacciones dosis-independientes son menos comunes y no están relacionadas con las dosis administradas. En la mayor parte de los casos, sólo pueden detectarse una vez que el medicamento ha sido utilizado por una alta proporción de individuos, lo que ocurre generalmente después del período de comercialización ⁽¹⁾.

Una manera de prevenir su aparición es evitar el uso del medicamento en el paciente que presenta la reacción, para ello, se requiere conocer la historia de exposiciones previas al mismo medicamento que tiene el paciente ⁽¹⁾.

Algunas variables correspondientes a los pacientes pueden modificar las características farmacológicas o la farmacocinética de los medicamentos, y con ello originar reacciones adversas. Los estudios realizados han logrado identificar algunos de estos factores ⁽¹⁾:

a) Edad

Las edades extremas, vale decir, individuos mayores de 60 años y los recién nacidos, presentan mayor probabilidad de sufrir reacciones adversas ^(1,9).

En la lactancia puede haber inmadurez de las funciones de absorción, metabolismo y excreción, como ocurre en el neonato (en particular el prematuro), disminución de tales funciones, como en el caso del anciano. Todavía más, la capacidad de algunos tejidos y mecanismos homeostáticos puede diferir de los del adulto y también disminuir la capacidad del organismo ⁽¹⁾.

Para todo lo expuesto, la administración de un fármaco basada en datos farmacocinéticos obtenidos del adulto, puede originar signos tóxicos inesperados ^(2,9).

En personas de 60 a 70 años se duplica el riesgo de que surga una reacción adversa, en comparación con el adulto joven. Esto es producto de la menor función de los órganos de absorción, metabolismo, excreción por el envejecimiento o padecimiento coexistente ^(2,9).

En comparación con los adultos, los niños tienen un tránsito intestinal más rápido, mayor contenido de agua en el cuerpo (70 a 75 / 100 en comparación con 60 /100), una superficie corporal relativamente mayor, diferencias en la distribución tisular de los medicamentos (por ejemplo, la permeabilidad relativa de la barrera hematoencefálica), filtración glomerular y flujo plasmático renal relativamente menores, proteínas plasmáticas que no ligan fármacos en forma apropiada, y problemas con la ingestión de los productos (y en consecuencia, poca predecibilidad en las reacciones)^(2,9).

b) Sexo

Se han descrito en animales diversas diferencias según los sexos, en la distribución, respuestas y metabolismo de fármacos, pero no son de gran importancia en el hombre (excepto las que se relacionan con el embarazo y la lactancia)⁽²⁾.

Estudios estadísticos han demostrado que el número de reacciones adversas es mayor en mujeres, en comparación con varones, como la frecuencia de discrasias sanguíneas con el consumo de fenilbutazona, aminoprima y cloranfenicol, que guardó una proporción inexplicada de 3:1 a favor de las mujeres⁽¹⁾.

La diferencia en cuanto al sexo influyen en la gravedad de algunas enfermedades en el hombre, como en el caso de la hipertensión arterial⁽²⁾.

El aumento tensional se acompaña de una lesión mayor en el órgano de "choque " o terminal, en los varones, en comparación con las mujeres, y por esta razón, en ellos hay una tendencia a utilizar fármacos más potentes^(2,9).

c) Peso y composición corporales

El peso, la composición corporal (grasa) y el grado de adecuación corporal influyen en la aparición de reacciones adversas. El pentobarbital, un fármaco no polar, se acumula rápidamente en el tejido adiposo, el cual se libera poco a poco para actuar en el SNC. Por lo expuesto, las pautas y las alteraciones de un efecto farmacológico pueden variar con la cantidad de grasa corporal⁽¹⁾.

d) Grupo sanguíneo

Desde hace años se han identificado relaciones entre el grupo sanguíneo, el estado secretor y diversos padecimientos, pero no se han podido explicar ⁽²⁾.

e) Color de la piel

La presencia de la melanina en la piel protege contra lesiones por agentes externos, como en el caso de la energía radiante. Por esta razón, es muy rara la fotodermatitis en personas de raza negra, pero es muy común en los de raza blanca, y en particular en los albinos de cualquier raza ^(2,9).

f) Polifarmacia

Los individuos que reciben un gran número de medicamentos en forma simultánea pueden desarrollar con mayor facilidad reacciones adversas, esto pudiera deberse a que se incrementa la posibilidad de interacciones entre los medicamentos ⁽¹⁾.

El uso irracional de las combinaciones de medicamentos exponen sin necesidad a los pacientes a varios compuestos, cada uno con posibilidad de producir toxicidad o reacciones adversas. Pero hay que mencionar que sólo unas cuantas combinaciones de fármacos han ganado un lugar legítimo en la medicina moderna ^(2,9).

g) Antecedentes de alergia y función renal ó hepática, o ambas alteradas

Los pacientes que presentan enfermedades alérgicas tienen mayor probabilidad de sufrir reacciones adversas. Del mismo modo, individuos que presentan alteraciones de las funciones renal o hepática tienen mayor posibilidad de sufrir reacciones adversas por los medicamentos que se eliminan por estas vías ⁽³⁾.

Ningún medicamento carece de reacciones adversas. Algunas reacciones perjudiciales de un medicamento durante el tratamiento a veces son triviales, pero pueden ser graves, incluso mortales. Las hay que aparecen rápidamente, y otro sólo después de larga administración del medicamento ⁽³⁾.

En otros casos las reacciones deseadas y las indeseables de un medicamento pueden ser manifestaciones de la misma acción primaria y son así inseparables. Muchas veces la reacción de un medicamento que conviene a un paciente es una reacción indeseable para otro cuando el medicamento se emplea con otro fin ⁽³⁾.

Desde hace mucho tiempo los clínicos han conocido enfermedades producidas por los medicamentos. Sin embargo al introducir en la terapéutica medicamentos de mayor y más amplia eficacia, el problema de reacciones adversas ha aumentado ⁽³⁾.

Se debe en lo posible, disminuir el uso de medicamentos concomitantes, pues uno de ellos puede influir en la toxicidad de otro ⁽³⁾.

2.3.2 Metodología

Existe una serie de métodos utilizados para recolectar información sobre reacciones adversas a medicamentos. Entre los más utilizados se incluyen los expuestos a continuación ⁽¹⁾:

2.3.2.1 Comunicación voluntaria y espontánea

Este método se basa en la cooperación voluntaria de médicos y otros profesionales de la salud, quienes, ante la sospecha de una reacción adversa sufrida por un paciente, comunican esta observación ⁽¹⁾.

Las reacciones adversas comunicadas son evaluadas por los profesionales del grupo de farmacovigilancia, procurando establecer la causalidad o asociación entre el evento observado y el o los fármacos sospechosos. Esta evaluación puede dar origen a medidas restrictivas, tales como limitar la prescripción de un fármaco en vigencia de determinadas circunstancias o bien sugerir el retiro de un medicamento del mercado ⁽¹⁾.

Entre las ventajas se incluyen las que permiten recolectar información sobre medicamentos usados por pacientes ambulatorios y hospitalizados, puede identificar reacciones adversas de lento desarrollo o infrecuentes, y presentan un bajo costo de operación ⁽¹⁾.

Algunas de las desventajas son la subidentificación de reacciones adversas y la imposibilidad de calcular la frecuencia de reacciones adversas, debido a que no es factible conocer el número total de usuarios de un determinado medicamento ⁽¹⁾.

En el presente estudio se realizó una entrevista en forma oral, utilizando el cuestionario que se presenta en el cuadro I, una vez entrevistado el paciente se vació la información en una hoja de Anamnesis Farmacológica que se presenta en el cuadro II como se vera más adelante en las páginas 35 y 36 de este documento.

CUADRO I

CUESTIONARIO REALIZADO EN FORMA ORAL A PACIENTES DE CONSULTA EXTERNA Y HOSPITALIZADOS EN EL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA.

1. ¿ Conoce los medicamentos que esta tomando ?
2. ¿ A qué hora se los toma ?
(antes o después de ingerir alimentos)
3. ¿ Con qué se los toma ? ¿ Juntos o separados?
(agua, leche, refresco)
4. ¿ Ha presentado alguna molestia al ingerir algún medicamento ?
5. ¿ Qué tipo de molestia presentó ?
6. ¿ En qué momento la presentó?
(antes, durante o después de ingerir el medicamento)
7. ¿ Con qué frecuencia presentó la molestia ?
8. ¿ Qué tan intensa es su molestia ?
9. ¿ Fuma ?
10. ¿ Ingiere alguna bebida alcohólica ?
11. ¿ Cuándo está en tratamiento fuma o toma ?
12. ¿ Qué hace, reduce o suspende el tratamiento ?
13. ¿ Cuando siente alguna molestia ingiere algún medicamento ?
(antibióticos, analgésicos, antiácidos, antigripales)
14. ¿ Qué otro tipo de medicamentos utiliza regularmente ?
15. ¿ Con qué frecuencia los ingiere ?
16. ¿ Siente mejoría al tomarlos ?

CUADRO II

HOJA DE ANAMNESIS FARMACOLÓGICA EN DONDE SE TRANSCRIBE EL INTERROGATORIO ORAL REALIZADO A LOS PACIENTES DE CONSULTA EXTERNA Y HOSPITALIZADOS EN EL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA.

Nombre _____ Historiá Clínica _____ Edad _____
 Fecha de Inicio de Diagnóstico _____ Sexo _____ Dx. _____

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

| Factores | Conc. paciente | Cumplimiento | Homeopatía |
|--------------------|----------------|--------------|------------|
| Control médico | _____ | _____ | _____ |
| Dieta | _____ | _____ | _____ |
| Alcohol | _____ | _____ | _____ |
| Tabaco | _____ | _____ | _____ |
| Grado de Actividad | _____ | _____ | _____ |
| Patología | _____ | _____ | _____ |
| Crónica | _____ | _____ | _____ |
| Hierbas | _____ | _____ | _____ |

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

| Medicamento | Conocimiento | | | | | Cumplimiento | | | | Efecto |
|-------------|--------------|-------|-------|-------|-------|--------------|-------|-------|-------|--------|
| | FF | Fr | Dr | AD | RAM | FF | Fr | Dr | AD | |
| 1. _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 2. _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |

Automedicación Causas de automedicacións

| | | | | | | | | | |
|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1. _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 2. _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |

CAUSAS DE NO CUMPLIMIENTO

| Medicamento | Causa |
|-------------|-------|
| 1. _____ | _____ |
| 2. _____ | _____ |

ANTECEDENTES DE REACCIONES ADVERSAS

| Medicamento | Manifestación |
|-------------|---------------|
| 1. _____ | _____ |
| 2. _____ | _____ |

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Percepción de la entrevista _____ Tiempo de entrevista _____

NOTA: FF. Forma Farmacéutica Fr. Frecuencia Dr. Dosis requerida
 AD. Administración RAM. Reacciones Adversas a Medicamentos

2.3.2.2 Seguimiento Intensivo

La farmacovigilancia intensiva puede dividirse en dos tipos, según si la recolección de los datos se hace de pacientes atendidos en el pasado - lo que se denomina farmacovigilancia intensiva retrospectiva - o bien de pacientes atendidos en el presente, que se conoce como farmacovigilancia intensiva prospectiva ⁽¹⁾.

La farmacovigilancia intensiva retrospectiva recolecta la información presente en las fichas clínicas de un grupo de pacientes; pero, como estos fueron atendidos en el pasado, puede haber datos incompletos, lo que dificulta la búsqueda de reacciones adversas ⁽¹⁾.

La farmacovigilancia intensiva prospectiva se realiza mediante un seguimiento, que en el caso de individuos hospitalizados es diario y por todo el tiempo que dure la hospitalización. Los datos recolectados deben incluir edad, sexo, patologías concomitantes, exámenes de laboratorio, medicamentos administrados - con dosis diarias y totales - tiempo de administración, razón de indicación, efectos adversos detectados (con signos y síntomas), modo de aparición, tratamiento, gravedad, resultado ⁽¹⁾.

Durante este seguimiento se utilizó la hoja de Perfil Terapéutico la cual contiene la identificación del paciente, así como los medicamentos prescritos con sus dosis, vía administración, horario, duración de terapia (cuadro III); ante la sospecha de alguna reacción adversa se utilizó la hoja de Reporte de la RAM en donde se anota el nombre del medicamento sospechoso y la reacción observada (cuadro IV).

Este método tiene las ventajas de que permite establecer frecuencia de las reacciones adversas, posibilita determinar factores que predisponen al desarrollo de los efectos adversos, además de permitir precisar el uso de medicamentos, y su eficacia ⁽¹⁾.

Entre las desventajas se puede citar que sólo permite estudiar efectos adversos presentados por una población pequeña de pacientes generalmente hospitalizados, es difícil detectar reacciones adversas de lento desarrollo o infrecuente, y su costo es elevado, ya que requiere de un gran número de profesionales que recolectan la información ⁽¹⁾.

CUADRO III**HOJA DE PERFIL TERAPEÚTICO PARA CONOCER MEDICAMENTOS
PRESCRITOS DURANTE LA TERAPIA DE LOS PACIENTES DE CONSULTA
EXTERNA Y HOSPITALIZADOS EN EL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA.**

Nombre _____ Edad _____ Sexo _____
No. afiliación _____ Cama _____ Diagnóstico _____
Fecha de ingreso _____ Alergias _____

Clave Medicamentos/horario/ Duración de la terapia
dosis/presentación/dosis (días)

=====

Clave Medicamentos sin horario Duración de la terapia

=====

Comentarios _____

CUADRO IV
HOJA DE REPORTE DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS
EMPLEADAS EN EL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA

DATOS DEL PACIENTE

Fecha _____ Nombre _____
No. Hospitalario _____ Cama _____ Edad _____
Grupo Etnico _____ Alergias _____
Diagnóstico del paciente _____ Fármaco (s) sospechoso(s) _____

Vía de administración y dosis

Otros medicamentos recibidos por el paciente y dosis

Descripción completa de la reacción observada

Tratamiento aplicado y respuesta observada

Gravedad de la reacción de acuerdo a la OMS

Grado 0 Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4

2.3.2.3 Evaluación de la Causalidad de la RAM

Uno de los objetivos de la farmacovigilancia es el de establecer si existe una asociación causal entre la reacción adversa y el medicamento sospechoso. Establecer esta asociación no siempre es fácil, sobre todo si se debe considerar que : 1) no todas las reacciones adversas son específicas ; 2) el paciente generalmente no recibe monoterapia, y en la mayor parte de los casos se administran varios fármacos en forma simultánea, lo que dificulta el análisis y 3) la reacción adversa cursa con sintomatología clínica muy parecida a la patología de base del paciente⁽¹⁾.

Por ello, a la hora de evaluar la relación causal entre el medicamento y un efecto adverso, se requiere la concurrencia de ciertas acciones y factores indispensables para una correcta evaluación . Estos son los siguientes⁽¹⁾:

1. Confirmar la administración del medicamento sospechoso antes del efecto adverso⁽¹⁾.
2. Conocer la dosis diaria y total del medicamento sospechoso usada⁽¹⁾.
3. Describir la reacción adversa; los signos y síntomas, pruebas de laboratorio anormales, hallazgos histológicos anormales, concentraciones plasmáticas anormales⁽¹⁾.
4. Conocer los tiempos transcurridos hasta la aparición de los signos y síntomas de la reacción adversa, los pruebas de laboratorio anormales, los hallazgos histológicos anormales, las concentraciones plasmáticas anormales⁽¹⁾.
5. Conocer las características de evaluación a partir de la suspensión del fármaco sospechoso, es importante conocer si la reacción adversa disminuyó o desapareció totalmente después de discontinuar el medicamento implicado⁽¹⁾.
6. Conocer las características de evolución después de la readministración del fármaco. Lo que requiere saber es si al exponer nuevamente al paciente al medicamento el efecto adverso reaparece. Esto no siempre es posible, ya que generalmente el fármaco no se readministra⁽¹⁾.

7. Estudiar otras posibles causas del efecto adverso, entre ellas otros fármacos que pudieran causar la misma reacción, y enfermedades concomitantes que puedan causar con la misma sintomatología⁽¹⁾.

8. Tener antecedentes sobre exposiciones previas al mismo fármaco⁽¹⁾.

En la actualidad existen diversos métodos para evaluar la causalidad de las reacciones adversas, los que se conocen como diagnóstico médico implícito (DMI), ayuda diagnóstica estandarizada (ADE) y, recientemente, el método denominado instrumento diagnóstico bayesiano para reacciones adversas (IDBRA)⁽¹⁾.

El diagnóstico médico implícito (DMI) se conoce también con el nombre de introspección global, en el, el evaluador del efecto adverso, una vez interiorizado de las características de la reacción y de las manifestaciones y curso de la misma experimentadas por el paciente debe decidir en cuál de las cuatro categorías preestablecidas para este método - por ejemplo, probada, probable, posible o dudosa, - puede incluir el evento analizado. Antes de comenzar el estudio, se requiere decidir según cuáles características se considerará que una reacción adversa debe ser catalogada en las categorías establecidas, y quienes evalúen deben ceñirse estrictamente a ellas. Desventajas : presenta una alta variabilidad inter e intra evaluadores, con un grado de concordancia de 50 % o menos, cuando existen distintos evaluadores para un mismo evento, tienen validez cuestionable, necesita evaluadores adiestrados e informados de igual manera, y además, categoriza a priori. Ventajas : método sencillo, ocupa poco tiempo y satisface a los evaluadores⁽¹⁾.

El método denominado ayuda diagnóstica estandarizada (ADE), en el que se incluyen algunos algoritmos y tablas de decisión. Estos consisten en una serie de preguntas ordenadas ya sea en ejes o en orden secuencial, a las cuales se debe responder con " Sí ", " No " o " No se sabe "⁽¹⁾.

Esto da origen a un puntaje, el que sumado permite tener un puntaje total (en algunos casos es la suma de los ejes), según el cuál se clasifica al evento analizado en las categorías de causalidad probada, probable, posible o dudosa. Entre los algoritmos más conocidos está el de Karsh y Lasagna, el de Kremer y colaboradores, y el de Naranjo y colaboradores (cuadro V). Desventajas : puntajes arbitrarios, alta proporción de desacuerdos entre los evaluadores en las preguntas de juicio, requiere evaluadores adiestrados e informados de la misma manera y algunos de sus pasos consumen mucho tiempo. Ventajas : son las de una mejor reproducibilidad, y ser didáctico y explícito⁽¹⁾.

CUADRO V

ALGORITMO DE PROBABILIDAD⁽¹⁸⁾ EMPLEADO A CADA UNO DE LOS ESQUEMAS TERAPEUTICOS DE LOS DIFERENTES PADECIMIENTOS, EN EL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA

ALGORITMO : PROBABILIDAD

| | SI | NO | NO SABE | PUNTAJE |
|--|----|----|---------|---------|
| 1. ¿ Se observó el efecto adverso después de la administración del medicamento ? | | | | |
| 2. ¿ Está la reacción descrita en la literatura ? | | | | |
| 3. ¿ La RAM se discontinúa o desaparece al suspender el medicamento ? | | | | |
| 4. ¿ Reaparece la RAM al readministrar el medicamento ? | | | | |
| 5. ¿ Existen otras causas ? | | | | |
| 6. ¿ La RAM reaparece al administrar un placebo ? | | | | |
| 7. ¿ Se detectaron niveles plasmáticos del medicamento | | | | |
| 8. ¿ La reacción es más o menos grave al aumentar o disminuir la dosis del medicamento ? | | | | |
| 9. ¿ Tiene el paciente antecedentes de RAM al mismo medicamento o similares ? | | | | |
| 10. ¿ Fue el efecto adverso confirmado por alguna prueba de laboratorio ? | | | | |

TOTAL PUNTAJE:

PROBADA +12 ---- +9
 PROBABLE + 8 ----+5
 POSIBLE +4 ---- +1
 DUDOSA 0

En la actualidad se ha desarrollado un método basado en el teorema de Bayes, denominado Bayesian adverse reactions diagnostic instrument (BARDI), el cuál evalúa , mediante probabilidades condicionales, cuán implicado, en términos de probabilidad, está el medicamento sospechoso en el efecto adverso. Este método ha sido aplicado para evaluar una variedad de reacciones adversas. Ventajas : no categoriza a priori, es altamente didáctico, identifica reacciones adversas no descritas anteriormente. Desventajas : consume mucho tiempo, requiere de gran cantidad de información, la cual en una gran proporción de los casos no está disponible, y no válida a las reacciones adversas⁽¹⁾.

Sin embargo, pese a las desventajas, el BARDI es el método que más perspectivas tiene en los estudios futuros tendientes a investigar la problemática del establecimiento de la causalidad de las reacciones adversas⁽¹⁾.

Para la determinación de la Gravedad de la RAM se aplicó la utilizada por la OMS la cual se muestra en el cuadro VI.

| CUADRO VI | | | | | | |
|--|--------|------------------|---------------------|-------------|--------------------|--------------------------|
| GRAVEDAD DE LA RAM DE ACUERDO A LA OMS ⁽¹⁸⁾ . | | | | | | |
| GRAVEDAD | MUERTE | RIESGO DE MUERTE | RIESGO DE INVALIDEZ | TRATAMIENTO | SUSPENCIÓN FARMACO | PROLONGACIÓN EN HOSPITAL |
| LETAL | + | - | - | - | - | - |
| GRAVE | - | + | + | + | + | + |
| MODERADA | - | - | + | + | + | + |
| LEVE | - | - | - | - | - | - |
| SIN RAM | - | - | - | - | - | - |

2.4. QUIMIOTERAPIA DE LAS ENFERMEDADES ONCOHEMATOLOGICAS

La última década ha sido testigo de una revolución silenciosa en el campo de la quimioterapia del cáncer. Aunque la mayor parte de los actuales medicamentos antineoplásicos se descubrieron empíricamente, se ha logrado una comprensión bastante del mecanismo por el cual muchos de estos compuestos afectan el crecimiento celular. Esto ha permitido una aplicación terapéutica racional de los productos más nuevos y más eficaces⁽³⁾. Los medicamentos antineoplásicos se usan para destruir células malignas o para controlar su crecimiento. Usualmente se administran cuando el proceso maligno se disemina y hay síntomas claros del progreso de la enfermedad⁽⁴⁾. También se han usado como una medida adyuvante para controlar la diseminación de células cancerosas después de haberse practicado una intervención quirúrgica o también en tratamientos combinados con irradiaciones⁽⁴⁾.

La duración de la regresión del tumor o de la mejoría sintomática depende del tipo de cáncer, del tratamiento presente y pasado, y del estado clínico del paciente al tiempo del tratamiento. En algunas circunstancias, varias clases de medicamentos son capaces de afectar favorablemente el curso clínico de la enfermedad del paciente y, en estos casos, se han hecho intentos de mejorar la eficacia de la terapéutica farmacológica mediante el uso simultáneo o secuencial de la quimioterapia combinada⁽⁴⁾.

Teniendo en cuenta que las células neoplásicas se comportan como parásitas del organismo, se ha tratado de aplicar los principios de la quimioterapia a los procesos malignos, buscando medicamentos que destruyen las células cancerosas, respetando las normales del organismo⁽⁴⁾.

Pero con la terapéutica antineoplásica las dificultades son mucho mayores que con la antiinfecciosa debido a que⁽⁴⁾:

a) el metabolismo de los microorganismos es muy distinto al de las células del huésped, mientras que las diferencias metabólicas y enzimáticas entre células malignas y normales no son muy acentuadas,

b) ya que todas las células del organismo pueden malignizarse y originar una gran variedad de tumores, los medicamentos quimioterapéuticos han de actuar sobre diversas neoplasias,

c) en las infecciones basta muchas veces detener la multiplicación de los gérmenes o aniquilar muchos de ellos para que las defensas del organismo de cuenta del proceso infeccioso, mientras que dichas defensas - factores inmunitarios - son mucho más débiles frente al cáncer, de manera que el medicamento quimioterapéutico para ser verdaderamente curativa debe destruir todas o casi todas las células malignas, lo que es sumamente difícil⁽²⁾.

Agentes antineoplásicos son medicamentos capaces de dañar las células malignas respetando al organismo, como dichos medicamentos son venenos celulares también se les denomina medicamentos citotóxicos y como su propiedad fundamental es la de inhibir el crecimiento de los tumores malignos, por analogía a los medicamentos bacteriostáticos se les denomina citostáticos u oncostáticos. En esta definición quedan excluidos: a) los isótopos radioactivos, que aunque poseen las acciones antes mencionadas, las ejercen por un mecanismo físico, emisión de radiaciones, b) las hormonas sexuales masculinas, femeninas y corticosteroides, que no son venenos celulares⁽²⁾.

Toda la formación de células neoplásicas tienen que erradicarse para obtener los resultados deseados. Muchos de los medicamentos antineoplásicos más poderosos actúan en fases específicas del ciclo celular, por lo tanto, sólo tienen actividad contra las células que están en procesos de división. En consecuencia, los procesos malignos del hombre actualmente más susceptibles para la quimioterapia son aquellos que tienen una fracción de crecimiento importante, o sea un porcentaje elevado de células en proceso de división. De manera similar, los tejidos normales que proliferan rápidamente (médula ósea, folículos pilosos y epitelio intestinal) muchas veces son lesionados por algunos de estos poderosos medicamentos antineoplásicos, de manera que tal toxicidad limita su utilidad⁽³⁾.

2.4.1 Mecanismo de acción

Los medicamentos citotóxicos actúan fundamentalmente sobre la biosíntesis de los ácidos nucleicos y en relación con el ciclo celular o mitótico, interfiriendo en algunos de sus pasos metabólicos, con lo que se produce el daño celular correspondiente⁽²⁾.

Se denomina ciclo celular o mitótico a los fenómenos que dan lugar a la división celular o mitosis, se ha podido dividir el ciclo en 4 fases ⁽²⁾:

a) Fase G₁. Es el intervalo posmitótico anterior a la síntesis del DNA y en esta fase prosigue la síntesis de RNA y de las proteínas y se forman las enzimas necesarias para la síntesis del DNA, debiendo señalarse que existen células en reposo que no pasan a dicha fase, que no se reproducen y se dice que están en la fase G₀;

b) Fase S. Es la fase de síntesis del DNA, mejor dicho de su duplicación o replicación;

c) Fase G₂, es el intervalo premitótico entre el final de la síntesis del DNA y el comienzo de la mitosis, y durante el mismo se produce la síntesis de RNA y de las proteínas necesarias del huso mitótico;

d) Fase M. Es el período de la mitosis - PROFASE, METAFASE, ANAFASE y TELOFASE - que da lugar a la división celular en dos células hijas, durante la misma se forma el aparato o huso mitótico, constituido por fibras tubulares de proteínas. Las fases previas a la M se denominan Interfase. Fig.1. ⁽²⁾

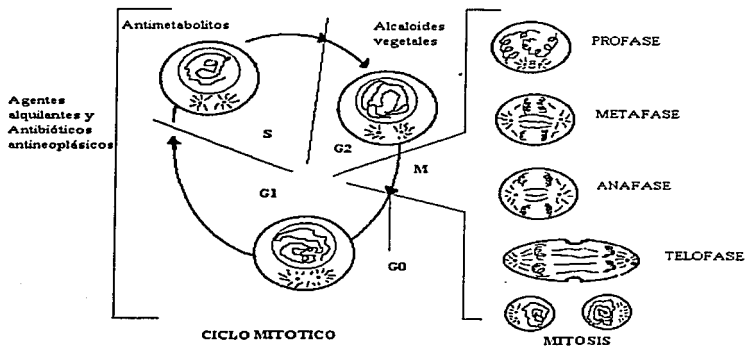


Fig.1 Acción y Mecanismo de los medicamentos Antineoplásicos

Aunque se observan diferencias en la duración del ciclo celular entre células de diversos tipos, todas las células muestran un tipo similar durante el proceso de división. Esto puede caracterizarse como ⁽¹⁾.

1) Inactivación o desnaturalización del DNA, como ocurre con los agentes alquilantes que fijan grupos alquilo en el mismo, el Cisplatino con un mecanismo semejante, y las metil-hidrazinas que despolimerizan al DNA,

2) Inhibición de la formación del RNA apartir del DNA - transcripción -, como sucede con los antibióticos antineoplásicos,

3) Inhibición de la biosíntesis de los ácidos nucleicos por competición con un metabolito esencial en la formación de los mismos, actuando así los llamados antimetabolitos,

d) Inhibición de la biosíntesis del RNA, lo que impide la síntesis proteíca, como es el caso de los alcaloides vegetales, que por otra parte actúan sobre el huso mitótico deteniendo la mitosis,

e) Inhibición de la síntesis proteíca .Fig 2 ⁽²⁾

2.4.2 Medicamentos Especificos y No Especificos

Los medicamentos antineoplásicos pueden clasificarse en dos grupos :
a) los especificos del ciclo celular o fase especifica, que actúan solamente en determinada fase del ciclo celular : en la fase S de síntesis de DNA - los antimetabolitos -, en la fase G2 - los alcaloides vegetales, que también actúan en la fase M, la mitosis (agentes antimicóticos) y en la fase G1 - la enzima Asparaginasa,-
b) los no especificos del ciclo celular o fase no especifica, que actúan en todas las fases, G₁, S y G₂ : los agentes alquilantes - también actúan sobre las células en fase de reposo o G₀, pudiendo incluirse el cisplatino y las metilhidrazinas - y los antibióticos antineoplásicos -no actúan en la fase G₀ ⁽²⁾. Fig 1.

2.4.3 Clasificación de los Medicamentos Citostáticos

2.4.3.1 Agentes Alquilantes

Son medicamentos cuyo mecanismo de acción es la unión de los radicales alquilo a grupos químicos esenciales del núcleo celular. Son sustancias sintéticas y comprenden 5 grupos ⁽²⁾:

1) Mostazas Nitrogenadas. Son sustancias análogas al gas mostaza (gas de guerra). Para que ejerzan acción antineoplásica es necesario que posean dos grupos alquilo - funcionales - bis (2-cloroetil)aminas - y correspondientes al grupo genérico de alquilantes polifuncionales. Las mostazas son cloroetilaminas - con radicales alquilo o sea el grupo alquilante, se encuentran unidas a un portador que pueda ser de cadena abierta o cerrada y da origen a mostazas nitrogenadas : a) Alifáticas: Mecloretamina, o clormetina, b) Heterocíclicas : Ciclofosfamida o CFM , con anillo fosforado, c) Aromáticas : Clorambucilo y Melfalán ⁽²⁾.

En soluciones acuosas y en medio neutro o alcalino, y por lo tanto en el organismo, las mostazas nitrogenadas se ciclizan, dando compuestos de etilammonio cuaternario que se ionizan y son las sustancias activas farmacológicamente, ya que el catión formado es muy reactivo y se combinan con los a. a. de las proteínas y con las bases del DNA uniéndoseles grupos alquilo, de donde han tomado el nombre de agentes alquilantes ⁽²⁾.

2) Etileniminas. Constituyen otro grupo de agentes alquilantes polifuncionales siendo el principal el Tiolepa. En medio ácido, forman el ión etilenimonio, la toxicidad sobre el organismo es algo menor que para las mostazas y disminuyen al reemplazar el núcleo heterocíclico de la trietilenmelamina ⁽²⁾. Actúan preferentemente sobre el tejido linfóide y son muy activas en la Leucemia linfocítica y Linfomas ⁽²⁾.

3) Alquilsulfonatos. Constituyen otro grupo de agentes alquilantes polifuncionales, siendo el principal el Busulfán o BSF, éster ácido disulfónico, de propiedades semejantes a las anteriores debido probablemente a sus grupos sulfónicos - es un compuesto bifuncional - y actúa farmacológicamente como los grupos anteriores ⁽²⁾.

4) Nitrosoureas. Se trata del cuarto grupo de agentes alquilantes, siendo los compuestos más utilizados la Carmustina o BCNU, con dos grupos cloroetilo y la Lomustina o CCNU con un grupo cloroetilo y un grupo ciclohexilo ⁽²⁾.

Las nitrosoureas son medicamentos muy potentes que por ser muy liposolubles atraviesan la barrera hematoencefálica, con los consiguientes beneficios en los procesos cerebrales ⁽²⁾.

La Carmustina sólo puede administrarse por vía IV - muy irritante - y la Lomustina puede administrarse por VO, con absorción conveniente ⁽²⁾.

5) Triazenos. Son medicamentos alquilantes y su exponente principal es la Dacarbazina o DTIC, triazeno o derivado del Imidazol, no se conoce el grupo que ejerce dicha acción. La Dacarbazina no es tan liposoluble como los anteriores y no atraviesa la barrera hematoencefálica ⁽²⁾.

Farmacodinamia

Los agentes alquilantes son capaces de inhibir la actividad mitótica y la división celular en la interfase, la mitosis no se produce o si aparece, los cromosomas se presentan fragmentadas y se llega a la alteración o destrucción nuclear y celular. Esta acción se realiza tanto en vivo como vitro, especialmente en los tejidos de proliferación intensa - médula ósea, tejido linfoide, epitelio gastrointestinal, gónadas y neoplasias ⁽²⁾.

Estos actúan en todas las fases del ciclo celular o mitótico de la interfase G₁, S y G₂ y aún sobre las células en fase de reposo o G₀, de manera que se consideran como medicamentos no específicos ⁽²⁾.

Mecanismo de acción

Los agentes alquilantes se transforman en compuestos de imonio cíclico, muy reactivos que unen grupos alquilos a las proteínas y a los ácidos nucleicos, dicha combinación se realiza por enlaces covalentes y es irreversible ⁽²⁾.

La acción principal debe ejercerse sobre el DNA, constituyente esencial de los cromosomas a nivel de la base púrica guanina en el Nitrógeno en la posición 7, y los compuestos bifuncionales producen derivados de la 7-alquilidiguanina. En esta forma se produce una unión cruzada entre las 2 cadenas de la doble hélice del DNA, esta unión impide la duplicación del DNA, que requieren la separación de las 2 cadenas para que cada una sirva de molde para la síntesis de la nueva, dicha separación no es posible por la alquilación que une ambas cadenas, de manera que interfiere en la replicación del DNA y por lo tanto, en la mitosis que sólo es posible si se ha efectuado previamente la duplicación ⁽²⁾.

La acción deletérea sobre el DNA es lo esencial y lleva a la falta de reproducción y finalmente a la muerte celular ⁽²⁾. Fig 2⁽²⁶⁾.

Farmacocinética

Los agentes alquilantes se absorben bien por todas las vías, pero la acción citotóxica local limita el uso de algunos de ellos ⁽²⁾.

Una vez absorbidas, los medicamentos pasan a la sangre, donde se combinan parcialmente con las proteínas plasmáticas y permanecen en ella muy poco tiempo, para pasar inmediatamente a todos los tejidos ⁽²⁾.

Los medicamentos sufren una extensa biotransformación, como en el caso de la Ciclofosfamida, la mejor estudiada :

a) en los microsomas hepáticos por acción de la oxidasa se transforma en el metabolito activo aldofosfamida, que a nivel de las células sensibles forman una mostaza de fosforamida - por pérdida de acroleína - y luego bis(cloroetil)amina debido a la fosforamidasa-

b) en el hígado, por intermedio de la aldehído oxidasa, la aldofosfamida se transforma en carboxifosfamida, metabolito irritante para la mucosa vesical - y también lo es la acroleína - ⁽²⁾.

La excreción de los medicamentos alquilantes se produce esencialmente por el riñón como metabolitos y fármaco libre ⁽²⁾.

Interacciones Farmacológicas

La Ciclofosfamida y el tiotepa pueden disminuir el nivel plasmático de la pseudocolinesterasa, enzima que metaboliza a la succinilcolina, de manera que puede aumentar la acción del medicamento curarizante ⁽²⁾.

Por un mecanismo no dilucidado, el alopurinol puede aumentar la toxicidad de la Ciclofosfamida, sobre todo la depresión de la médula ósea ⁽²⁾.

El cloranfenicol es capaz de deprimir el metabolismo de la Ciclofosfamida y como esta última actúa por sus metabolitos activos, aquel antibiótico puede disminuir su actividad antineoplásica.

Reacciones Adversas

Ver cuadro VII A (que se presenta en este documento en la página 73).

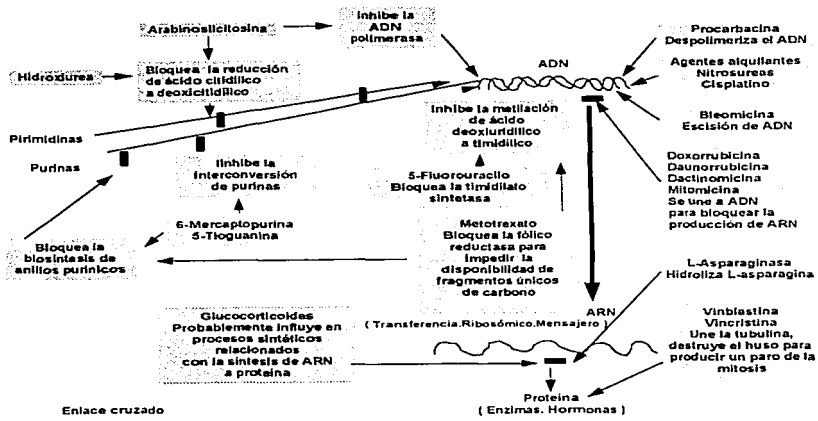


Fig. 2 Mecanismo de acción de los antineoplásicos

2.4.3.2 Metales Pesados

El Platino, en forma de compuesto cis- platino, posee un mecanismo de acción principal semejante al de los agentes alquilantes ⁽²⁾.

El cis-platino o DDP es un compuesto inorgánico sintético de coordinación, en que el metal se encuentra en estado de oxidación +2 o bivalente, el único activo correspondiente a la configuración cis, mientras que el isómero trans es inactivo y la presencia de dos átomos de cloro corresponde a una reminiscencia de los agentes alquilantes ⁽²⁾.

Farmacodinamia

El cis-platino posee una potente acción antineoplásica - muerte celular en todas las fases del ciclo celular (no específica del ciclo o fase no específica)-, con dosis subcurativas puede producirse resistencia tumoral ⁽²⁾.

Mecanismo de acción

Al igual que los agentes alquilantes bifuncionales, el cis-platino actúa sobre el DNA, produciendo una unión cruzada (inter-strand cross-linking) entre las 2 cadenas de la doble hélice del DNA, en la base de la guanina o adenina, lo que impide la replicación del DNA ⁽²⁾. Fig. 2 ⁽²⁶⁾.

Farmacocinética

El cis-platino debe administrarse por vía IV, generalmente por infusión. Se combina extensamente con las proteínas plasmáticas, más del 90 %, y la concentración del Platino plasmático desciende primero en forma rápida y luego mucha más lenta, manteniéndose durante muchas horas, se acumula especialmente en hígado, riñones, músculo y piel, pero no existe una captación selectiva del fármaco a nivel de tumores ⁽²⁾.

Se excreta sobre todo en el riñón en forma lenta - apenas un 24 % en 24 horas y algo por el intestino ⁽²⁾.

Interacciones Farmacológicas

El Cis-platino disminuye la excreción de la bleomicina⁽²⁾.

El incremento de la ototoxicidad se observa en pacientes con quimioterapia combinada con Cis-platino y altas dosis de Citarabina (ARAC)⁽²⁾.

Reacciones Adversas

Ver cuadro VII B. (que se presenta en este documento en la página 73).

2.4.3. 3 Metil-Hidracinas

Las metil-hidrazinas constituyen un grupo de medicamentos antineoplásicos con un mecanismo de acción distinto a todas las demás ⁽²⁾.

Las metil-hidrazinas son sustancias de origen sintético, y la más importante y única utilizada como citotóxica es el Clorhidrato de Procarbazina o PC2 ⁽²⁾.

Farmacodinamia

La Procarbazina ejerce una potente acción antineoplásica semejante a la de los agentes alquilantes, con supresión de la mitosis, por prolongación de la interfase, y se considera un medicamento no específico del ciclo o fase no específica. Con dosis subcurativas puede aparecer resistencia tumoral ⁽²⁾.

Mecanismo de acción

Es seguro que el medicamento actúa sobre el DNA, se ha demostrado in vitro que el DNA es fragmentado o despolimerizado por la Procarbazina, pero sólo en presencia de oxígeno dicho medicamento sufre en el organismo una oxidación con formación de H₂O₂, sustancia capaz de oxidar al DNA probablemente a nivel de azúcar desoxirribosa, esta transformación del DNA es impedida por adición de catalasa, enzima que desdobra el H₂O₂ con liberación de oxígeno no activo ⁽²⁾, Fig 2 ⁽²⁶⁾.

Farmacocinética

La Procarbazina se absorbe por todas las vías, una vez absorbida, pasa a la sangre que se distribuye por todos los órganos, donde sufre primero una oxidación para formar el derivado azoico y H₂O₂, dicho derivado se isomeriza y luego se desdobra por hidrólisis para dar metil-hidrazina y el aldehído correspondiente, que se oxida a su vez produciendo ácido N-isopropilteftálico, metabolito principal de la Procarbazina que se excreta en orina, así como una pequeña cantidad de fármaco libre ⁽²⁾.

Interacciones Farmacológicas

La administración simultánea de etanol y Procarbacina puede precipitar la reacción del disulfiram⁽¹²⁾.

La procarbacina es un inhibidor de la MAO, el uso combinado de antidepresivos , simpaticomiméticos incrementa la presión de la sangre⁽¹²⁾.

Reacciones Adversas

Ver cuadro VII C (que se presenta en este documento en la página 73).

4.3.4 Antimetabolitos o Antagonistas Metabólicos

Con el nombre de antimetabolitos o antagonistas metabólicos se designan a los medicamentos que interfieren en la función de un metabolito esencial por un mecanismo de competición debido a que son análogos químicos, por lo que también se le denomina análogos ⁽²⁾.

Los antimetabolitos empleados corresponden a 3 grupos :

a) Antagonistas o análogos del ácido fólico o antifólicos. Son sustancias sintéticas, de estructura química semejante a la del ácido fólico. De todas las sustancias empleadas, la más potente es el Metotrexate o MTX, derivado del ácido fólico o ácido pteroilglutámico, que se utiliza como tal por VO y como sal sódica por Vía parenteral ⁽²⁾.

b) Antagonistas o análogos de las purinas. Estos comprenden dos subgrupos : 1) análogos de la hipoxantina como la Mercaptopurina o 6-MP, que es una sustancia que sólo difiere de la base púrica hipoxantina y 2) análogos de la guanina como la Tioguanina o G-TG que se diferencia en el reemplazo del oxígeno en posición 6 por azufre ⁽²⁾.

c) Antagonistas o análogos de las pirimidinas. Como las bases pirimídicas son componentes e intervienen en la biosíntesis de las ácidos nucleicos, se buscan compuestos de estructura semejante a la pirimidinas y que corresponden a dos subgrupos: 1) análogos del uracilo como el Fluorouracilo o 5-CFU es una sustancia sintética semejante a la base pirimídica y 2) análogos de la citidina en cuyo caso los medicamentos son análogos químicos de los nucleósidos - unión de la base con un azúcar -, no de las bases pirimídicas directamente.

La Citarabina o Ara-C, es químicamente semejante al nucleósido citidina, formado por la base citosina y el azúcar D-ribosa, en que se ha cambiado este último por el azúcar D-arabinosa, muy semejante ⁽²⁾.

Farmacodinamia

Estos medicamentos son citostáticos, llegando luego a la muerte celular, acción citotóxica. La acción citotóxica de los antimetabólitos se ejerce sobre el núcleo celular inhibiendo la mitosis. Se ha demostrado que todos los antimetabólitos actúan solamente en la fase S del ciclo celular o mitótico, impidiendo la síntesis del DNA, de modo que se les considera medicamentos específicos del ciclo o fase específicas, actúan solamente en células de proliferación activa y no sobre las células no proliferantes ⁽²⁾.

De ahí el empleo de la quimioterapia combinada medicamentos fase específica como los antimetabólitos y fase no específica del ciclo como los agentes alquilantes ⁽²⁾.

Mecanismo de acción

Estos medicamentos actúan como antagonistas metabólicos por el mecanismo de competición, debido a la semejanza de su estructura química con la de los metabolitos, a los que reemplazan, frente a las enzimas correspondientes, interfiriendo en su función ⁽²⁾. Fig 2 ^(2b).

Farmacocinética

Se absorben fácilmente en el tracto gastrointestinal - no así, la Tioguanina - y vías parenterales - siendo muy activos por VO, no así la citarabina, cuya absorción es muy irregular. Una vez absorbidas pasan a sangre, donde se combinan con las proteínas plasmáticas y se distribuyen por todos los tejidos, en el líquido extracelular y luego por el intracelular, sin embargo pasan muy poco al líquido cefalorraquídeo ⁽²⁾.

El metabolismo de los 5 medicamentos es diferente : a) El MTX no sufre prácticamente ninguna biotransformación y se excreta en la orina como tal casi toda su totalidad, pudiendo precipitar en la orina, b) La 6-MP se transforma en ácido tiouinosínico y en ácido tioguanílico, que intervienen en el mecanismo de acción del medicamento, pero una parte importante de la misma se transforma en ácido tiúrico, por la enzima xantinaoxidasa, metabolito inactivo que se excreta así como 6-MP no modificada en orina ⁽²⁾.

c) Tioguanina se transforma en ácido tioguanílico, que asimismo interviene en el mecanismo de acción del medicamento, parte no muy importante en ácido tiourico, pero el metabolito principal es la 2-amino-6-metilpurina y ambos metabolitos se excretan en la orina, d) Fluorouracilo aparte de su transformación en ácido fluorodesoxiuridílico que interviene en el mecanismo de acción, pasa a dihidrofluorouracilo que se degrada, dando lugar a urea, que se excreta en orina como fármaco libre y CO₂, que se elimina en el aire aspirado, e) Citarabina sufre una desaminación en el hígado a nivel de la base citosina por la enzima desaminasa, para transformarse en uracilo, dando el metabolito arabinosiluracilo, que se excreta en orina⁽²⁾.

Interacciones Farmacológicas

La ingestión prolongada de Alcohol junto con Metotrexate es capaz de provocar cirrosis hepática⁽²⁾.

Ya que la Mercaptopurina es metabolizada por la enzima xantinaoxidasa, un inhibidor de la misma, el alopurinol, puede disminuir la biotransformación de la Mercaptopurina, con aumento de su toxicidad⁽²⁾.

Los salicilatos pueden desplazar el Metotrexate de su combinación con las proteínas plasmáticas, y además pueden disminuir su excreción renal, de manera que son capaces de aumentar el nivel del antimetabolito en el plasma, con incremento de su toxicidad⁽²⁾.

La Mercaptopurina es capaz de aumentar la síntesis de la protrombina, con disminución de la acción de los anticoagulantes sintéticos⁽²⁾.

La Neomicina por vía oral puede disminuir la absorción gastrointestinal del Metotrexate y del Fluorouracilo y sus efectos⁽²⁾.

Los medicamentos nefrotóxicos pueden disminuir la eliminación del trifosfato citosina arabinósido⁽¹²⁾.

Reacciones Adversas

Ver cuadro VII D (que se presenta en este documento en la página 73).

2.4.3.5. Antibióticos antineoplásicos

Desde el punto de vista químico, se dividen en 5 grupos :

a) Antraciclinas: De los antibióticos que poseen el grupo químico del antraceno, con el agregado de un cuarto de anillo que origina el núcleo del nafteno - dos son los más importantes : la Daunorrubicina o Daunomicina y la Doxorrubicina o Adriamicina, ambas extraídas de cultivos de *Streptomyces peucetius* ⁽²⁾.

Ambos antibióticos son glucósidos cuya aglaucoma pigmentada o cromóforo es la daunomicinona y la adriamicinona, respectivamente, ambos se unen con el mismo azúcar, la daunosamina ⁽²⁾.

b) Cromomicinas: Se denominan así por ser coloreadas, la Mitramicina , que se extrae del *Streptomyces argelleceus* y del *Streptomyces tanashiensis*, es un glucósido también llamado ácido aureólico ⁽²⁾.

c) Glucopéptidos: La Bleomicina que se extrae del *Streptomyces verticillius*, es un glucósido constituido por un complejo polipéptido, formado por a.a. no comunes sino propios de dicho antibiótico, unido a un disacárido, uno de cuyos azúcares es la L-gulosa ⁽²⁾.

d) Cromopéptidos: Son péptidos coloreados que pertenecen al subgrupo de las actinomicetinas. De ellos se emplea la Actinomicina D o Dactinomicina - el *Streptomyces parvulus*, de donde se extrae, tiene la propiedad de elaboración casi pura ⁽²⁾.

e) Mitozanos: La Mitomicina o Mitomicina C, que se extrae del *Streptomyces caespitosus* tiene la estructura química distinta a todos los otros antibióticos antineoplásicos ⁽²⁾.

Farmacodinamia

Estos antibióticos ejercen su acción citotóxica, actuando sobre el núcleo celular, con inhibición manifiesta de la mitosis, como actúan en todas las fases del ciclo celular, G₁, S y G₂ son medicamentos no específicos del ciclo o fase -no específica -, pero no actúan en la fase G₀⁽²⁾.

Farmacocinética

La Daunorrubicina y Doxorrubicina. Se absorben poco en el tubo digestivo y mejor por Vía Parenteral, pero por ser muy irritantes debe emplearse la vía IV. De la sangre se distribuyen por todos los órganos, especialmente pulmón, riñón, hígado y músculo cardíaco. En el organismo, sobre todo en el hígado y el riñón, sufren las biotransformaciones siguientes: a) La daunorrubicina (D₁) y la Doxorrubicina o Adriamicina (A₁) se reducen, dando daunorrubicinol (D₂) y adriamicinol (A₂) respectivamente activos; b) por hidrólisis, estos 4 glucósidos dan lugar a las agluconadas correspondientes (D₃, A₃, D₄ y A₄) inactivas; c) se forman además otros metabolitos que poseen hidrógeno en vez de oxígeno en la posición 7 de las agluconadas (Dy, Ay, Dx y Ax); d) los metabolitos Dx y Ax se conjugan en el ácido glucurónico en la posición 13⁽²⁾.

Los glucósidos y los metabolitos se excretan en la orina y en la bilis lentamente en varios días, y las antraciclinas pueden impartir un color rojo a la orina⁽²⁾.

La Bleomicina : aunque con rasgos farmacocinéticos semejantes a los de las antraciclinas, puede emplearse por vía IM. Pasa a todos los órganos, pero se concentra y se acumula en la piel. La biotransformación se desconoce, pero la excreción se efectúa especialmente en la orina⁽²⁾.

Mecanismo de acción

Los antibióticos antineoplásicos, excepto la Mitomicina, que parece que actúa como agente alquilante a partir del grupo aziridina por unión cruzada entre las 2 cadenas del DNA, y la Bleomicina, que produce la escisión de la cadena del DNA, pero también impide la transcripción fijándose en el DNA, actúan inhibiendo la producción del RNA a partir del DNA que le sirve de molde - interfieren con la transcripción -⁽²⁾. Fig 2⁽²⁾.

La Daunorrubicina y la Doxorrubicina se unen al DNA y forman un complejo, que impide la acción enzimática de la RNA polimerasa, que normalmente produce la síntesis, sobre todo del Rna mensajero, se impide la síntesis proteica con la consiguiente lesión y muerte celular. Para la Daunorrubicina, la unión se realiza intercalándose el núcleo policíclico entre los pares de bases adyacentes que constituyen la doble hélice del DNA por combinación con las bases púricas⁽²⁶⁾.

Interacciones Farmacológicas

La terapia combinada que incluye bleomicina puede conducir a una disminución de valores séricos de Digoxina⁽²⁶⁾.

La Bleomicina disminuye la entrada a las células de Metotrexate⁽²⁶⁾.

La Bleomicina aumenta la toxicidad renal del Cis-platino⁽²⁶⁾.

La Dactinomicina interactúa con Amikacina y Gentamicina disminuyendo su actividad " in vitro " frente algunas cepas de Staphylococcus aureus⁽²⁶⁾.

La Dactinomicina inhibe el efecto de la Penicilina⁽²⁶⁾.

La Doxorrubicina con Ciclofosfamida aumenta la hemorragia vesical, con la Mercaptopurina incrementa su hepatotoxicidad⁽²⁶⁾.

La doxorubicina con Ciclofosfamida, Daunorrubicina y las Radiaciones provoca incremento de la toxicidad cardíaca⁽²⁶⁾.

Cuando se administra simultáneamente otros medicamentos hepatotóxicos pueden aumentar el riesgo de hepatotoxicidad con la Daunorrubicina⁽²⁶⁾.

Reacciones Adversas

Ver cuadro VII E (que se presenta en este documento en la página 73).

2.4.3.6. Alcaloides Vegetales y afines. Alcaloides de la Vinca y derivados de la Podofilotoxina

Alcaloides de la Vinca. De la Vinca rosea o Catharantus roseus, vegetal herbáceo que crece en el sur de los E.U., Australia y Madagascar, se han aislado la Vimblastina que posee un grupo metilo en el Nitrógeno de la porción dihidrandol y la Vincristina que se diferencia de la anterior por reemplazo del grupo formilo, ambas se utilizan como sulfato ⁽²⁾. Fig 2 ⁽²⁶⁾.

Derivados de la podofilotoxina. De la planta Podophyllum peltatum se han preparado derivados semisintéticos, que son glucósidos, Etopósido con un grupo metilo como un grupo lateral unido a la glucosa, y el Tenipósido que se diferencia del anterior por reemplazo del grupo metilo por un anillo del tiofeno ⁽²⁾.

Farmacodinamia

Los alcaloides de la Vinca detienen la mitosis en la metafase dañando las fibras del huso mitótico - acción antimitótica - y se comportan como venenos del huso en la misma forma que la colchicina. Estos alcaloides son medicamentos específicos del ciclo o fase específicas y actúan (Fig 1) no sólo sobre la mitosis, fase M, sino también en la fase G₂ del ciclo celular donde ocurre la síntesis proteica predominantemente ⁽²⁾.

Asimismo, los derivados de la podofilotoxina detienen la mitosis en la metafase, pero sin dañar el uso mitótico, e impide la entrada de las células en la mitosis, actuando pues, sobre las fases G₂ y M del ciclo celular - medicamentos específicos del ciclo o fase específica. ⁽²⁾ .

Mecanismo de acción

Se consideran 2 mecanismos implicados en la acción de los alcaloides de la Vinca:

a)al combinarse con la proteína que forman los microtúbulos que constituyen el huso mitótico, la tubulina se detiene la mitosis en la metafase;

b) se ha comprobado en células tumorales, que estos medicamentos inhiben la síntesis del RNA (Fig.2⁽²⁹⁾), sobre todo el RNA de transferencia responsable inmediato de la síntesis de las proteínas celulares, y por lo tanto se detiene el crecimiento celular y se produce la muerte de las células, en cuanto a la acción antimitótica, puede estar en relación con la anterior, el huso mitótico esta constituido por proteínas, cuya fase esta perturbada en la fase G₂ ⁽²⁾.

El mecanismo de acción de los derivados de la podofilina no ha sido bien dilucidado pero: a) si bien dichos glucósidos detienen la mitosis en la metafase, no lo hacen por combinación con la tubulina de los microtúbulos, como los alcaloides sino por un mecanismo no dilucidado; b) asimismo, disminuyen algo la síntesis del RNA y la síntesis proteica, pero de todos modos actúan en la fase G₂ del ciclo celular; c) en células del tumor ascítico de Ehrlich se ha observado inhibición de la respiración celular, lo que puede contribuir a la acción citotóxica de estos compuestos ⁽²⁾.

Farmacocinética

Alcaloides de la Vinca: Se absorben muy poco en el tracto digestivo, y para una acción eficiente se requiere la vía IV. Una vez inyectado, abandonan rápidamente el torrente circulatorio para pasar a los distintos órganos, sobre todo el hígado, pero pasan muy poco o nada al líquido cefalorraquídeo. No se conoce bien su biotransformación y la Vimblastina se excreta en forma lenta por la orina, un 33% y en las bilis a las heces, un 21 %, la Vincristina se excreta más rápidamente y en forma principal por las bilis a las heces, un 60 %, y en orina, un 12 % ⁽²⁾.

Derivados de la Podofiltoxina. El Etopósido se absorbe bien en el tubo digestivo, pasa luego a todos los órganos, sobre todo el hígado, riñón, intestino, el Etopósido pasa muy poco al líquido cefalorraquídeo. En el organismo el glucósido se metaboliza, pero los metabolitos no han sido bien identificado. Se excreta especialmente en la orina y luego por las bilis a las heces ⁽²⁾.

Interacciones Farmacológicas

El etopósido con la Warfarina produce potenciación del efecto anticoagulante y aumento en el tiempo de protrombina ⁽²⁹⁾.

El Etopósido con Cis-platino, Citarabina, Dactinomicina, Ciclofosfamida, Carboplatino y Doxorubicina muestra un sinergismo potencial con dichos medicamentos⁽²⁶⁾.

La Vinblastina con otros antineoplásicos o radioterapia produce una depresión de la Médula ósea⁽²⁶⁾.

Existe Fenómeno de Raynaud en enfermos con cáncer testicular tratados con Bleomicina y Visblastina⁽²⁶⁾.

Vinblastina y la Vincristina causan mayor riesgo de broncoespasmo en pacientes tratados con Mitomicina⁽²⁶⁾.

Reacciones adversas

Ver cuadro VII F (que se presenta en este documento en la página 73).

2.4.3.7 Enzimas L-Asparaginasa

La L-asparaginasa es un enzima que se extrae de cultivos de microorganismos, especialmente *Escherichia coli*. Una vez purificada, se trata de una proteína de peso molecular 140 00 formada por 4 subunidades ⁽²⁾.

Farmacodinamia

Acción antineoplásica. In vitro la L-asparaginasa hidroliza varios aminoácidos, pero especialmente la L-asparaginasa, a.a. natural para producir ácido L-aspártico y amoníaco. En ese sentido, debe señalarse que las células normales sintetizan a.a. como la L-asparaginasa que requieren para formar sus proteínas, pero algunas células neoplásicas - no todas- no poseen dicha propiedad y requieren asparaginasa, al destruir la asparaginasa, priva a las células tumorales de dicho a.a., con el consiguiente transtorno de la síntesis proteica ^(2,19).

Mecanismo de acción

Al hidrolizar el a.a. asparaginasa, que las células de las neoplasias sensibles no pueden sintetizar, se les priva de un a.a. esencial y no pueden sintetizar sus proteínas, con lo que se bloquea la proliferación tumoral hasta producir la muerte celular - acción citotóxica - ⁽²⁾. Fig 2 ⁽²⁶⁾.

Farmacocinética

Como la L-asparaginasa es una proteína, no se absorbe en el tracto digestivo, pero sí por vía IM - en forma lenta - el nivel del medicamento llega al máximo en el plasma sanguíneo más o menos a las 24 horas, y este nivel corresponde a una quinta parte del que se obtiene con la vía IV. Se distribuye únicamente en el líquido extracelular, pasa a todos los órganos, sobre todo al hígado y el bazo, donde es destruida por el sistema reticuloendotelial en forma lenta, de manera que muy poco se excreta en la orina y la bilis ⁽²⁾.

Interacciones Farmacológicas

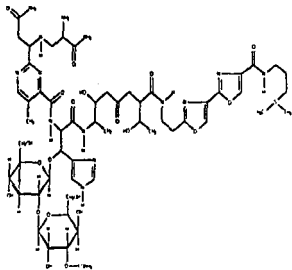
La L-Asparaginasa disminuye los efectos del Metotrexate .La administración de Asparaginasa y Metotrexate debe separarse por 24 horas⁽¹²⁾

Reacciones adversas

Ver cuadro VII G (que se presenta en este documento en la página 73).

CUADRO VII A

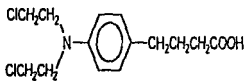

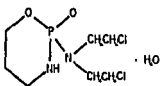
CUADRO DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS CITOSTATICOS Y COADYUVANTES ^(12,14)

| Medicamento | Reacciones Adversas a Medicamentos |
|---|---|
| <p>L- ASPARAGINASA</p> <p>Proteína de PM = 140, 000 formada por 4 subunidades , estructura no establecida.</p> | <p>Cardiovasculares: Reacciones anafilactoides</p> <p>Dermatológicos: Reacciones de hipersensibilidad (Urticaria).</p> <p>Endocrinológicos: Hiperglicemia, coma hiperglucémico no cetónico; poliuria y glicosuria.</p> <p>Gastrointestinales: Anorexia, náuseas, vómito, hepatotoxicidad, aumento de la fosfatasa alcalina , pancreatitis, diarrea, mucositis.</p> <p>Hematológicos: Prolongación de las pruebas de coagulación, mielosupresión.</p> <p>Inmunológicos : Urticaria, disnea, diaforesis, hipotensión, respiración ruidosa, calambres abdominales, edema facial.</p> <p>Neurologicos: Somnolencia, confusión, desorientación, alucinaciones, coma, neurotoxicidad, irritabilidad, agitación, depresión, letargo, fatiga, hemiparesia, afasia (resultado de la falta de síntesis proteica).</p> <p>Pulmonares: Dificultad respiratoria.</p> <p>Reñales: Azotemia, oliguria.</p> <p>Hepáticos: Hipofibrinogenemia, hipotrombinemia, disminución de los factores de coagulación, hepatotoxicidad</p> <p>Otros: Fiebre.</p> |
| <p>BLEOMICINA</p>  <p>Antibiótico anticoplásico</p> | <p>Cardiovasculares: Crisis de Raynaud, y crisis con ulceración de las yemas de los dedos.</p> <p>Dermatológicos: Alopecia, hiperpigmentación (uñas, articulaciones generalizada), y reacciones de esclerodérmico (eritema, inflamación y aumento del grosor cutáneo), dermatitis</p> <p>Gastrointestinal: Mucositis, anorexia, náusea y vómito.</p> <p>Hematológico: Leucopenia, trombocitopenia.</p> <p>Inmunológico: Fiebre e escalofríos, confusión mental, dificultad respiratoria e hipotensión, sudoración</p> <p>Pulmonares: Toxicidad pulmonar crónico (los síntomas incluyen disnea), tos seca, fiebre, neumonitis, fibrosis pulmonar.</p> <p>Otro: Flebitis, hiperqueratosis, pérdida de peso, cefalea, estomatitis</p> |

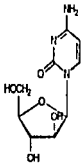
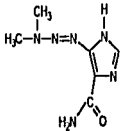
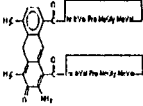
CUADRO VII B

| Medicamento | Reacciones Adversas a Medicamentos |
|--|---|
| <p>BUSULFAN (BSF)</p> $ \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-S-CH}_3 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-S-CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array} $ <p>Agente alquilante</p> | <p>Cardiovasculares: Fibrosis pulmonar.</p> <p>Dermatológicos: Hiperpigmentación. Enfermedad de Addison, porfiria cutánea, eritema buloso multiforme, alopecia, rash, urticaria, resequedad en piel, Síndrome de Sjögren</p> <p>Endocrinológico: Azoospermia, esterilidad, atrofia testicular, ginecoastasia (hombres), impotencia, amenorrea y síntomas menopáusicos en mujeres premenopáusicas, teratógeno, potencial, pérdida de peso, debilitamiento severo, fatiga.</p> <p>Gastrointestinales: Náusea, vómito, moderada mucositis acompañada de diarrea</p> <p>Hepáticos: Anormalidades en las enzimas hepáticas, ictericia colestática, hiperbilirrubinemia, enfermedad venoclusiva hepática, necrosis hepatocelular.</p> <p>Neurológicos: Visión borrosa, confusión.</p> <p>Pulmonares: Disnea, insuficiencia respiratoria, fibrosis pulmonar difusa, tos seca.</p> <p>Otros: Fiebre, cataratas, alteraciones en el cristalino, adelgazamiento de la cornea, melanodermia, caquevía.</p> |
| <p>CARBOPLATINO</p> <p>Agente alquilante</p> | <p>Hematológicos: Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia.</p> <p>Gastrointestinales: Náuseas, vómito, constipación, diarrea.</p> <p>Dermatológicos: Rash, urticaria, alopecia</p> <p>Neurológicos: Neuropatía periférica, mareo, confusión, neurotoxicidad central.</p> <p>Renales: Elevación de la creatinina, aumento del BUN, hematuria, hipomagnesemia, hiponatremia.</p> <p>Otros: Dolor en sitio de inyección, astenia, síndrome gripal, neuritis óptica, ototoxicidad, aumento de la fosfatasa alcalina, hepatotoxicidad.</p> |
| <p>CARMUSTINA (BCNU)</p> $ \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{-N-C-NCH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{N=O} \end{array} $ <p>Agentes anticoplásicos</p> | <p>Hematológicos: Leucopenia, trombocitopenia.</p> <p>Gastrointestinales: Náusea, vómito, diarrea, anorexia, esofagitis, disfagia.</p> <p>Dermatológicos: Alopecia.</p> <p>Hepáticos: Aumento de las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia.</p> <p>Pulmonares: Infiltración y fibrosis pulmonar.</p> <p>Cardiovasculares: Hipotensión.</p> <p>Renales: Azotemia.</p> <p>Otros: Ataxia, nefrototoxicidad.</p> |

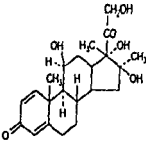
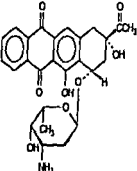
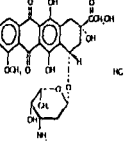
CUADRO VII C

| Medicamento | Reacciones Adversas a Medicamentos |
|---|--|
| <p>CLORAMBUCILO</p>  <p>Agente alquilante</p> | <p>Hematológicos: Leucopenia, trombocitopenia, anemia, neutropenia. Gastrointestinales: Náuseas, vómito, anorexia, diarrea. Dermatológicos: Alopecia, dermatitis, rash, prurito, urticaria. Hepáticos: Disminución de la TGO. Neurológicos: Confusión, agitación, ataxia, neuropatía periférica. Ocular: Diplopía, papiledema, hemorragia retinal, queratitis. Otro: Estilidad, amenorrea, azoospermia, oligospermia, cistitis, fiebre.</p> |
| <p>CIS-PLATINO</p>  <p>Metal Pesado</p> | <p>Hematológicos: Trombocitopenia, leucopenia, anemia. Gastrointestinales: Náuseas, vómito, anorexia, diarrea. Dermatológicos: Alopecia. Neurológicos: Toxicidad neurológica, agitación, desorientación, paranoia. Retales: Nefrototoxicidad (elevación de la creatinina, aumento del BUN) Hepáticos: Elevación de la concentración de TGO y TGP. Oícos: Ototoxicidad. Cardiovasculares: Fenómeno de Raynaud, toxicidad vascular, bradicardia. Otros: Hipomagnesemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hiponatremia, Síndrome de Insuficiencia de la Hormona Antidiurética (SIADH), hipopotasemia, fiebre, irritación endovenosa, papiledema, visión borrosa, neuritis óptica, mialgia alteración de la percepción del color, anafilaxia, fatiga, pérdida del apetito.</p> |
| <p>CICLOFOSFAMIDA (CFM)</p>  <p>Agente alquilante</p> | <p>Hematológicos: Leucopenia, trombocitopenia. Gastrointestinales: Náusea, vómito, anorexia. Dermatológicos: Alopecia, dermatitis, urticaria. Hepáticos: Aumento de los niveles de TGO y TGP, hepatitis, disfunción hepática ocasional. Neurológicos: Mareo. Pulmonares: Fibrosis pulmonar intersticial. Cardiovasculares: Miopericarditis, angioedema. Genitourinario: Cistitis hemorrágica, Síndrome inapropiado de la hormona antidiurética (SIADH) amenorrea, fiebre, ulceración de las mucosas, intoxicación hídrica, fibrosis y carcinoma vesical, carditis. Retales: Azotemia. Otros: Ataxia, nefrototoxicidad.</p> |

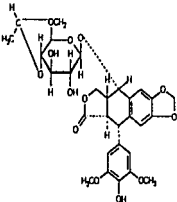
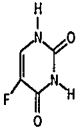
CUADRO VII D

| Medicamento | Reacciones Adversas a Medicamentos |
|--|---|
| <p>CITARABINA (ARA-C)</p>  <p>Antimetabolito</p> | <p>Hematológicos: Leucopenia, trombocitopenia, anemia, megaloblastosis</p> <p>Gastrointestinales: Náuseas, vómito, anorexia, diarrea, sabor metálico, disfgia, estomatitis, ulceración severa intestinal, pancreatitis, peritonitis, dolor abdominal.</p> <p>Dermatológicos: Alopecia, rash, tumor facial, tromboflebitis</p> <p>Oculares: Conjuntivitis, queratitis, fotofobia.</p> <p>Hepáticos: Elevación de las TGO y TGP, elevación de la deshidrogenasa láctica y bilirrubina.</p> <p>Neurológicos: Toxicidad cerebral (confusión, letargo), parkinsonismo, somnolencia, neuritis. En Quimioterapia intratecal: parestesias, paraplegia.</p> <p>Cardiovasculares: Pericarditis.</p> <p>Renales: Retención Urinaria.</p> <p>Otros: Síndrome gripal, fiebre artralgia, mialgia, malasia, cistitis hemorrágica, hipercitricemia, hiperfosfatemia, teratogenicidad.</p> |
| <p>DACARBACINA (DTIC)</p>  <p>Agente alquilante</p> | <p>Hematológicos: Trombocitopenia, leucopenia, anemia, trombosis, hemorragia cerebral intrnra.</p> <p>Gastrointestinales: Náuseas, vómito, estomatitis, diarrea.</p> <p>Dermatológicos: Alopecia, rubor facial, rash, fotosensibilidad, extravasación (puede ocasionar dolor y necrosis local), celulitis, hiperpigmentación.</p> <p>Neurológicos: Parestesia facial, confusión, letargo, visión borrosa, convulsiones.</p> <p>Renales: Nefrototoxicidad(elevación de la creatinina, aumento del BUN)</p> <p>Hepáticos: Elevación de la concentración de TGO y TGP, necrosis hepática, anomalidades en la función hepática</p> <p>Cardiovasculares: Hipotensión ortostática.</p> <p>Otros: Síndrome gripal (fiebre, cefalea, mialgia), anafilaxia, taste metálico, tolerancia después de los primeros dosis, ambliopía, debilidad</p> |
| <p>DACTINOMICINA</p>  <p>Antibiótico anticoplásico</p> | <p>Hematológicos: Leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia</p> <p>Gastrointestinales: Náusea, vómito, anorexia, mucositis, disfgia, estomatitis, dolor abdominal, cólicos.</p> <p>Dermatológicos: Eritema, hiperpigmentación, alopecia, extravasación (necrosis), escamación, erupciones parecidas al acné, flebitis.</p> <p>Hepáticos: Aumento de los niveles de TGO , hepatotoxicidad, hepatitis, hepatomegalia, ascitis.</p> <p>Otros: Anafilaxia, hipocalcemia, fiebre, fatiga, letargo</p> |

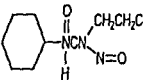
CUADRO VII E

| Medicamento | Reacciones Adversas a Medicamentos |
|--|--|
| <p>DEXAMETASONA (DXM)</p>  <p>Glucocorticoide</p> | <p>Hematológicos: Leucosis rombocitopenia, anemia, megaloblastosis.</p> <p>Gastrointestinales: Náuseas, vómito, anorexia, incremento del apetito, aumento de peso, pancreatitis, agravación de las úlceras pépticas.</p> <p>Dermatológicos: Rash, crecimiento del vello facial, acné, eritema facial, equimosis, hirsutismo.</p> <p>Genitourinarios: Desorden menstrual (amenorrea, irregularidad menstrual)</p> <p>Neurológicos: Insomnio, euforia, cefalea, vértigo, psicosis, depresión.</p> <p>Cardiovasculares: Retención líquidos, edema, hipertensión, tromboembolia.</p> <p>Oculares: Cataratas, aumento de la presión intraocular.</p> <p>Metabólicos: Hiperglucemia, disminución de la tolerancia a la glucosa, agravación y precipitación de la diabetes mellitus, dispepsión adrenal, hipocalcemia, retención de sodio.</p> <p>Otros: Osteoporosis, infección por herpes Zoster, infección por hongos, tuberculosis.</p> |
| <p>DAUNORRUBICINA</p>  <p>Antibiótico antineoplásico</p> | <p>Hematológicos: Trombocitopenia, leucopenia, anemia.</p> <p>Gastrointestinales: Náuseas, vómito, diarrea, estomatitis, esofagitis, anorexia, ulceración aftosa, enterocolitis, mucositis hemorrágica, dolor abdominal.</p> <p>Dermatológicos: Alopecia, rash, urticaria, pigmentación ungueal, eritema.</p> <p>Hepáticos: Aumento de la bilirrubina sérica, TGO y de la concentración de fosfatasa alcalina</p> <p>Cardiovasculares: Arritmias, pericarditis, miocarditis, cambios en el ECG, cardiomiopatía .</p> <p>Local: Celulitis o esfacelo, por extravasación, flebitis.</p> <p>Otros: Fiebre, coloración roja en orina, hiperuricemia, neflaxia, nefrototoxicidad, esclofio, convulsiones, edema pulmonar.</p> |
| <p>DOXORRUBICINA</p>  <p>Antibiótico antineoplásico</p> | <p>Hematológicos: Leucopenia, trombocitopenia, anemia</p> <p>Gastrointestinales: Náusea, vómito, anorexia, mucositis, ulceración y necrosis del colon, esofagitis, cólicos.</p> <p>Dermatológicos: Hiperpigmentación (previamente radiadas), alopecia, ulceraciones cutáneas.</p> <p>Locales: Urticaria, celulitis intensa, o esfacelos por extravasación (necrosis).</p> <p>Cardiovasculares: Arritmias, cambios ECG, depresión cardíaca, cardiomiopatía irreversible.</p> <p>Otros: Coloración roja en orina, fiebre, conjuntivitis, reacciones anafilactoides, daño vesical, disnea, hepatomegalia, edema, cianosis, carditis, estomatitis.</p> |

CUADRO VII F

| Medicamento | Reacciones Adversas a Medicamentos |
|--|--|
| <p>EPIRRUBICINA</p> <p>Antibiótico antineoplásico (medicamento en investigación)</p> | <p>Hematológicos: Leucopenia, trombocitopenia, anemia.</p> <p>Gastrointestinal: Náuseas, vómito, anorexia, diarrea, mucositis, estomatitis.</p> <p>Dermatológicos: Alopecia, hiperpigmentación, dermatitis, urticaria.</p> <p>Local: Necrosis por extravasación, rubor facial, flebitis.</p> <p>Cardiovasculares: Arritmias, cambios en el ECG.</p> <p>Otros: Coloración roja en orina, fiebre, reacción anafilatoide, fatiga, parestesia, cefalea, escalofrío, hiperuricemia, ucosuria.</p> |
| <p>ETOPOSIDO (VP- 16)</p>  <p>Alcaloides vegetales</p> | <p>Hematológicos: Leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, anemia.</p> <p>Gastrointestinal: Náusea, vómito, anorexia, estomatitis, dolor abdominal, diarrea, parotiditis, disfagia, constipación.</p> <p>Dermatológicos: Alopecia, prurito, flebitis, dolor en sitio de inyección, hiperpigmentación, irritación local.</p> <p>Hipersensibilidad: Reacción anafilatoide (broncoespasmo, fiebre, escalofrío, disnea, taquicardia)</p> <p>Cardiovasculares: Hipotensión, hipertensión, arritmias.</p> <p>Hepáticos: Hiperbilirrubinemia, aumento en los niveles de transaminasas.</p> <p>Neurológicos: Neuropatía periférica, somnolencia, fatiga, cefalea, vértigo, confusión.</p> <p>Otros: Fiebre, acidosis metabólica, hiperuricemia.</p> |
| <p>FLUOROURACIL (5-FU)</p>  <p>Antimetabolito</p> | <p>Hematológicos: Leucopenia, trombocitopenia, mielosupresión.</p> <p>Gastrointestinal: Mucositis, diarrea, náusea, vómito, anorexia, ulceración gastrointestinal, esofagitis.</p> <p>Dermatológicos: Dermatitis, eritema, fotosensibilidad, hiperpigmentación, prurito, maculopapular, rash generalizado, alopecia.</p> <p>Hepáticos: Hepatitis.</p> <p>Neurológicos: Síndrome cerebral (cefalea, ataxia cerebral, nistago, confusión), laxitud, astenia, neurotoxicidad.</p> <p>Ocular: Irritación ocular, lagrimeo excesivo, visión borrosa, fotofobia.</p> <p>Otros: Anafilaxia, pigmentación en vena, fiebre, tromboflebitis, epistaxis, faringitis, respitelización, estomatitis, carditis.</p> |

CUADRO VII G

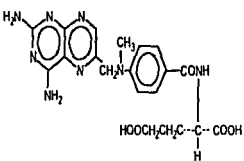
| Medicamento | Reacciones Adversas a Medicamentos |
|--|---|
| <p>IDARRUBICINA</p> <p>Antibiótico antineoplásico (Medicamento en investigación)</p> | <p>Hematológicos: Micelosupresión (leucopenia, trombocitopenia), anemia.</p> <p>Gastrointestinal: Náusea, vómito, diarrea, mucositis, enterocolitis.</p> <p>Dermatológicos: Alopecia, extravasación, urticaria.</p> <p>Cardiovasculares: Arritmias, cardiomiopatía, cardiólóxica.</p> <p>Hepáticos: Aumento de los niveles de TGO y TGP.</p> |
| <p>IFOSFAMIDA</p> <p>Agente alquilante (Medicamento en investigación)</p> | <p>Hematológicos: Micelosupresión leucopenia, trombocitopenia, anemia.</p> <p>Gastrointestinal: Náusea, vómito, anorexia, constipación, diarrea, estomatitis.</p> <p>Dermatológicos: Alopecia, rash, urticaria, dermatitis, hiperpigmentación.</p> <p>Hepáticos: Aumento de los niveles de TGO, TGP, hiperbilirrubinemia.</p> <p>Genitourinarios: Cistitis hemorrágica.</p> <p>Renales: Elevación de creatinina sérica, hematuria, nefrototoxicidad.</p> <p>Neurológicos: Somnolencia, letargo, ataxia, desorientación, confusión, psicosis depresiva, coma.</p> <p>Otros: Fiebre, hipotensión, hipocalcemia, hiponatremia, fiebriis, hipertensión.</p> |
| <p>LOMUSTINA (CCNU)</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>Agente alquilante</p> | <p>Hematológicos: Micelosupresión (leucopenia, trombocitopenia)</p> <p>Gastrointestinal: Náuseas, vómito, anorexia, mucositis, estomatitis.</p> <p>Dermatológicos: Alopecia.</p> <p>Hepáticos: Aumento de TGO y TGP, hepatotoxicidad.</p> <p>Renales: Disfunción renal (incremento de la creatinina).</p> <p>Pulmonares: Disfunción pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial.</p> <p>Neurológicos: Desorientación, letargo, ataxia, disartria.</p> <p>Otro: Fatiga, irregularidad menstrual.</p> |

SIN TENDAS NO HAY
 S.M.A. DE LA BOLIVIA

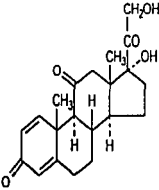
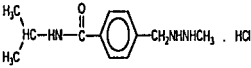
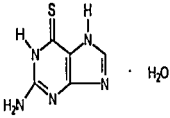
CUADRO VII II

| Medicamento | Reacciones Adversas a Medicamentos |
|---|--|
| <p>MECLORETAMINA</p> $ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C} \\ \\ \text{N}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C} \end{array} $ <p>Agente alquilante</p> | <p>Hematológicos: Leucopenia, trombocitopenia .</p> <p>Gastrointestinal: Náusea, vómito, diarrea, anorexia, úlcera péptica.</p> <p>Dermatológicos: Alopecia, irritación tejido, necrosis por extravasación durante la infusión, eritema dermatitis, hiperpigmentación, prurito.</p> <p>Neurológicos: Somnolencia, cefalea, astenia, acufenos y sordera.</p> <p>Otros: Sabor metálico, fiebre, amenorrea, tinnitus, tromboflebitis, angiocedema, hiperpigmentación, irregularidad menstrual, teratogéno, necrosis local, neurotoxicidad</p> |
| <p>MELFALAN (MFL)</p> $ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C} \\ \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{COOH} \end{array} $ <p>Agente alquilante</p> | <p>Hematológicos: Leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, mielosupresión.</p> <p>Gastrointestinal: Náusea, vómito, mucositis, diarrea, úlceras orales, hemorragia gastrointestinal, anorexia, dolor abdominal, estomatitis.</p> <p>Dermatológicos: Prurito, dermatitis, rash, alopecia, eritema.</p> <p>Hipersensibilidad: Urticaria, prurito, exantema, anafilaxia</p> <p>Otro: Amenorrea, oligospermia, fibrosis pulmonar, cataratas, vasculitis, displasia broncopulmonar, artralgia, hiperuricemia.</p> |
| <p>MERCAPTOPYRURINA (6-MP)</p> $ \begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{N} \end{array} \cdot \text{H}_2\text{O} $ <p>Antimetabolito</p> | <p>Hematológicos: Leucopenia, trombocitopenia, anemia.</p> <p>Gastrointestinal: Ocasionalmente náusea, vómito, anorexia, dolor abdominal, diarrea y mucositis</p> <p>Dermatológicos: Necrosis por extravasación, hiperpigmentación, rash, eritema, alopecia.</p> <p>Hepáticos: Aumento enzimas hepáticas, colestasis, ascitis, encefalopatía hepática asociada con necrosis hepática y fibrosis severa, ictericia, hepatotoxicidad.</p> <p>Otros: Fiebre.</p> |

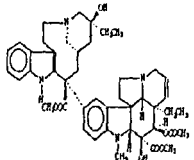
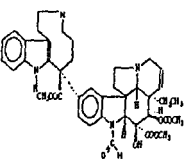
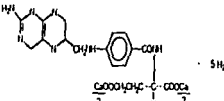
CUADRO VIII

| Medicamento | Reacciones Adversas a Medicamentos |
|--|---|
| <p>MESNA</p> | <p>Gastrointestinal: Náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, alteración del gusto. Dermatológicos: Rash, urticaria. Otro: Letargo, cefalea, hipotensión, fatiga, falso-positivo en la prueba de cetonas en orina.</p> |
| <p>METOTREXATE (MTX)</p> <div style="text-align: center;">  <p>Antimetabolito</p> </div> | <p>Hematológicos: Leucopenia, trombocitopenia, anemia. Gastrointestinal: Náusea, vómito, estomatitis, diarrea, anorexia, hematemesis, melena, enteritis hemorrágica. Dermatológicos: Eritema y/o rash, prurito, urticaria, alopecia, fotosensibilidad, furunculosis, hiperpigmentación, acné, descamación (dermatitis exfoliativa), foliculitis, alopecia, dermatitis. Genitourinario: Disfunción renal, incremento de los niveles de creatinina y hematuria. Hepáticos: Incremento de las concentraciones de TGO, fibrosis hepática y cirrosis. Neurológicos: Neurotoxicidad, aracnoiditis, encefalopatía, confusión, ataxia, irritabilidad, coma, en QT IT visión borrosa, cefalea, parafisis. Alergicos: Fiebre, sudoración, urticaria, rash, anafilaxia. Ocular: Conjuntivitis, excesivo lagrimeo, cataratas, fotofobia. Pulmonares: Fibrosis pulmonar, disnea, neumonitis. Otro: Malasia, osteoporosis, hiperuricemia, anafilaxis, oligospermia reversible, vasculitis, nefropatía, necrosis tubular, nefrotoxicidad, cirrosis.</p> |
| <p>MITOXANTRONA (NV)</p> <p style="text-align: center;">Antibiótico antineoplásico</p> | <p>Hematológicos: Leucopenia, trombocitopenia, anemia. Gastrointestinal: Náusea, vómito, diarrea, mucositis, dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal. Dermatológicos: Alopecia, prurito. Hepáticos: Trastornos en el incremento de concentraciones de TGO, hiperbilirrubinemia. Cardiovasculares: Cardiotóxico, arritmias, taquicardia. Alergicos: Hipotensión, urticaria, rash. Neurológicos: Cefalea, convulsiones. Pulmonares: Disnea, tos. Otros: Coloración azul en orina, fiebre, conjuntivitis, flebitis, amenorrea, ulceración tejido y necrosis por extravasación.</p> |

CUADRO VII J

| Medicamento | Reacciones Adversas a Medicamentos |
|--|---|
| <p>PREDNISONA (PDN)</p>  <p>Glucocorticoides</p> | <p>Hematológicos: Leucocitosis, trombocitosis.</p> <p>Gastrointestinales: Náuseas, vómito, anorexia, incremento del apetito, aumento de peso, pancreatitis, agravación de las úlceras pépticas.</p> <p>Dermatológicos: Rash, hirsutismo, acné, eritema facial, equimosis</p> <p>Genitourinarios: Deseorden menstrual (amenorrea, irregularidad menstrual).</p> <p>Neurológicos: Insomnio, euforia, cefalea, vértigo, psicosis, depresión.</p> <p>Cardiovasculares: Retención líquidos, edema, hipertensión, tromboembolia.</p> <p>Oculares: Cataratas, aumento de la presión intraocular.</p> <p>Metabólicos: Hiper glucemia, disminución de la tolerancia a la glucosa, agravación y precipitación de la diabetes mellitus, depresión adrenal, hipocalcemia, retención de sodio</p> <p>Otros: Osteoporosis, infección por herpes Zoster, infección por hongos.</p> |
| <p>PROCARBACINA</p>  <p>Metil-hidracina</p> | <p>Hematológicos: Trombocitopenia, leucopenia, anemia.</p> <p>Gastrointestinales: Náuseas, vómito, diarrea, estomatitis, anorexia, constipación.</p> <p>Dermatológicos: Rash, fotosensibilidad, urticaria</p> <p>Cardiovasculares: Hipotensión, taquicardia, síncope.</p> <p>Ocular: Fotofobia, diplopia, papiledema, hemorragia retinal.</p> <p>Neurológicos: Parestesias, letargo, somnolencia, depresión, insomnio, cefalea, trastorno visual, ataxia, nistagmo, neurotoxicidad.</p> <p>Otros: Hematuria, ginecomastia, esterilidad, irregularidad menstrual, fiebre, mialgia, artralgia, neumonitis alérgica.</p> |
| <p>TIOGUANINA (6-TG)</p>  <p>Antimetabolito</p> | <p>Hematológicos: Leucopenia, trombocitopenia, anemia.</p> <p>Gastrointestinales: Náusea, vómito, anorexia, estomatitis, diarrea.</p> <p>Dermatológicos: Rash, dermatitis.</p> <p>Cardiovasculares: Broncoespasmo, colapso cardiovascular.</p> <p>Hepáticos: Hiperbilirrubinemia, incremento de las concentraciones de TGO, ictericia, hepatotoxicidad.</p> <p>Renal: Elevación BUN, elevación de las concentraciones de creatinina sérica, hiperuricemia.</p> |

CUADRO VII K

| Medicamento | Reacciones Adversas a Medicamentos |
|---|--|
| <p>VINBLASTINA (VLB)</p>  <p>Alcaloide vegetal</p> | <p>Hematológicos: Leucositis, trombocitosis, anemia</p> <p>Gastrointestinales: Náuseas, vómito, anorexia, constipación, dolor abdominal, mucositis, hemorragia, gastrointestinal.</p> <p>Dermatológicos: Alopecia, fotosensibilidad.</p> <p>Neurológicos: Neuropatía periférica (parestesis, parálisis), neuropatía autonoma (constipación, retención urinaria), mialgia, Fenómeno Raynaud, cefalea, depresión y malasia, pérdida de los reflejos tendinosos profundos.</p> <p>Pulmonares: Broncoespasmo, edema pulmonar.</p> <p>Otros: Síndrome inapropiada de la Hormona antidiurética (SIADH), fiebre, cardiotoxicidad, aspermia, retención urinaria, flebitis, celulitis, necrosis.</p> |
| <p>VINCISTINA (VCR)</p>  <p>Alcaloide vegetal</p> | <p>Hematológicos: Leucopenia, trombocitopenia, anemia.</p> <p>Gastrointestinal: Náusea, vómito, constipación, dolor abdominal, anorexia, diarrea, cólicos, Mucositis, necrosis intestinal</p> <p>Dermatológicos: Alopecia, rash, exantema.</p> <p>Hepáticos: Elevación de sus concentraciones de TGO y TGP.</p> <p>Neurológicos: Neuropatía periférica (parestesis, parálisis), neuropatía autonoma (constipación, retención urinaria, ortostasis), ataxia, mialgia, cefalea, neurotoxicidad.</p> <p>Pulmonares: Broncoespasmos</p> <p>Oculares: Diplopia, fotofobia, atrofia óptica, oftalmoplegia.</p> <p>Otros: Dolor mandibular, hemicipo, Síndrome inapropiada de la Hormona antidiurética (SIADH), fiebre, pancreatitis, ginecomastia, poliuria, disuria, hipertensión, hipotensión.</p> |
| <p>ACIDO FOLINICO (LEUCOVORINA)</p>  <p>Antígeno del Acido Folinico</p> | <p>Dermatológicos: Exantema prurito, eritema.</p> <p>Otros: Broncoespasmo, cefalea.</p> |

2.4.4 ASOCIACIÓN DE MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS. QUIMIOTERAPIA COMBINADA.

El uso combinado de medicamentos antineoplásicos - quimioterapia combinada - se basan en las siguientes premisas:

- a) La asociación de citostáticos puede retardar la aparición de resistencia tumoral a los mismos,
- b) ya que los distintos grupos de dichos medicamentos actúan por mecanismos diferente, siendo algunas específicas del ciclo y no específicas del ciclo celular, es posible la existencia de fenómenos sinérgicos de potenciación cuando se asocian medicamentos correspondientes a diferentes grupos,
- c) por lo mismo, los citostáticos, al asociarse pueden presentar el fenómeno de la toxicidad independiente o toxicidad diferencial sobre el organismo, por producir trastornos tóxicos cualitativamente diferentes, lo que permite usarlos en las dosis efectivas de cada uno,
- d) análogamente, el sinergismo antitumoral producido por la citada asociación puede no existir para los fenómenos tóxicos, de manera que se obtiene un mejor efecto terapéutico sin aumentar mucho la toxicidad sobre los tejidos sanos,
- e) se puede establecer un esquema de tratamiento, teniendo en cuenta la acción del medicamento sobre el ciclo celular ⁽²⁾.

Se puede esquematizar la respuesta clínica a la quimioterapia combinada de medicamentos antineoplásicos en la siguiente forma :

- 1) si un medicamento es capaz de producir una remisión incompleta y otro usado independientemente provoca el mismo resultado⁽²⁾,

2) el empleo sucesivo de dichas medicamentos produce una respuesta de duración mayor, pero siempre con remisiones incompletas ⁽²⁾,

3) en cambio, el empleo de ambos medicamentos simultáneamente puede producir una remisión completa y asimismo de duración mayor ⁽²⁾.

La quimioterapia combinada (poliquimioterapia) busca un efecto aditivo de toxicidad frente a las células malignas, a la vez minimiza los efectos venenosos sobre las células normales ⁽¹¹⁾.

Los diferentes medicamentos que son parte de la quimioterapia combinada tienen mecanismos y sitios de acción diferente ⁽¹¹⁾.

Es muy difícil o imposible determinar la verdadera frecuencia con que se presenta las reacciones adversas de los medicamentos (RAM), ya que a menudo no es posible decidir si un síntoma que presenta una persona es consecuencia de los medicamentos o de si se trata puramente de una asociación fortuita ⁽⁹⁾.

Si tenemos en cuenta sólo las reacciones ciertas y probables, los resultados que se obtengan serán inferiores a los reales, mientras que si se incluyen también las reacciones posibles, serán superiores ⁽⁹⁾.

Además, no existe constancia de las reacciones adversas leves, hay muy pocos estudios hechos en pacientes ambulatorios, y la mayor parte de los datos que existen proceden de hospitales tratándose en general de reacciones más graves ⁽⁹⁾.

2.4.5 MEDICAMENTOS COADYUVANTES A LA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLASICA

Hay ciertos tipos de medicamentos que no son medicamentos antineoplásicos y que van a tener características que ayuden a los padecimientos oncohematológicos, así como el de contrarrestar reacciones adversas de algunos medicamentos antineoplásicos y que forman parte de las quimioterapias combinadas. Dentro de estos tenemos:

2.4.5.1 Antagonistas de los antifólicos : Acido Folinico

El ácido folínico constituye un metabolito del ácido fólico formado en el organismo, y que actualmente se prepara por síntesis química es el ácido 5-formiltetrahidrofólico y se utiliza como sal cálcica⁽²⁾.

Farmacodinamia

Se refiere al antagonismo con los antifólicos, el ácido folínico antagoniza los medicamentos análogos al ácido fólico - metotrexate - y que es capaz de prevenir y suprimir los fenómenos tóxicos de dichos medicamentos, con desaparición de los trastornos mucosos y hemáticos⁽²⁾.

Para la prevención o "rescate" cuando se utilizan dosis altas de metotrexate, la administración de ácido Folinico evita o atenúa en gran parte los fenómenos tóxicos, si afectar su acción antineoplásica^(2,10).

Mecanismo de acción

El ácido Folinico actúa obviando los fenómenos de carencia, del ácido fólico, que producen los antifólicos, transformándose en las coenzimas 5,10-metilenotetrahidrofolato y 10-formiltetrahidrofolato, que son las necesarias para un metabolismo normal de las purinas y pirimidinas, cuyos trastornos produce los fenómenos tóxicos de los antifólicos^(2,10).

Para explicar el antídoto del ácido fólico frente al Metotrexate en dosis elevadas, sin que se pierda la acción antineoplásica del antimetabolito, se acepta que la célula neoplásica, a la inversa de lo que sucede con la célula normal es poco permeable a la entrada del ácido fólico en su interior, no evitando su acción antagonista con el Metotrexate, mientras que las células normales del organismo son permeables a ellas⁽²⁾. Fig 3

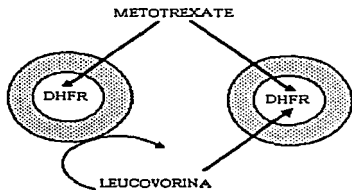


Fig. 3. Mecanismo de acción del Acido Fólico

Farmacocinética

El ácido fólico se absorbe bastante bien por vía bucal, pero mejor por las vías parenterales como la IM. Llegada a la sangre, desaparece rápidamente en 2 horas, para pasar a los tejidos y llega fácilmente al líquido cefalorraquídeo; se excreta por el riñón, un 10 - 20% como tal y el resto como metabolitos⁽²⁾.

Interacciones Farmacológicas

La Leucovorina inhibe la acción del Metotrexate⁽¹²⁾.

Reacciones adversas

Ver cuadro VII H (que se presenta en este documento en la página 73).

2.4.5.2 CORTICOSTEROIDES

De la corteza suprarrenal se obtuvieron en 1927 extractos adrenocorticales activos de animales domésticos capaces de prolongar la vida de los animales⁽²⁾.

Todas las hormonas o principios activos aislados de la corteza suprarrenal son esteroides - derivan del ciclopentanopenhidrifenantreno-, tienen acciones semejantes a los extractos adrenocorticales y actualmente se obtienen por síntesis. Se pueden clasificar en dos grupos principales: los glucocorticoides y los mineralocorticoides⁽²⁾.

Glucocorticoides naturales. Poseen una acción preponderante reguladora del metabolismo orgánico, especialmente de los hidratos de carbono. Sin embargo actúan también sobre el metabolismo de las proteínas y lípidos, y poseen una acción reguladora sobre el metabolismo de los electrolitos. En la corteza suprarrenal se encuentran los siguientes corticosteroides: Corticosterona y la cortisona, hidrocortisona⁽²⁾.

Glucocorticoides modificados. Se ha modificado la estructura química de la cortisona y sobre todo de la hidrocortisona. La deshidrogenación permite la introducción de un doble enlace entre los carbonos 1 y 2 de la cortisona dando lugar a los denominados delta derivados a los que pertenece la Prednisona⁽²⁾.

La fluoración a nivel de carbono 6 o 9 aumenta sensiblemente la actividad de los glucocorticoides a la que pertenece la Dexametasona⁽²⁾.

Actividad biológica

Los glucocorticoides parecen afectar a todas las células, aunque no de la misma manera. El interés se enfoca principalmente en sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. Previenen la liberación de varias enzimas líticas que no sólo extienden el daño tisular durante la inflamación sino que también generan sustancias leucotácticas⁽¹⁷⁾.

Los efectos antiinflamatorios incluyen retardo de la migración de los leucocitos polimorfonucleares, supresión de la reparación y granulación, reducción de la velocidad de sedimentación y disminución de la producción de la proteína C reactiva.⁽¹⁷⁾

Los glucocorticoides no afectan la interacción antígeno-anticuerpo o la liberación de mediadores en la hipersensibilidad inmediata. Los efectos inmunosupresores pueden deberse en parte a la fagocitosis y del proceso de inmunoinformación y en parte a la disminución del número de eosinófilos y linfocitos.⁽¹⁷⁾

Acción en procesos malignos: Los glucocorticoides pueden ser paliativos en la Leucemia Aguda y forman parte de ciertas combinaciones antineoplásicas, producen una remisión clínica y hematológica, especialmente en niños, pero de poca duración, produciéndose indefectiblemente la recaída - efectos análogos se obtienen en la Enfermedad de Hodgkin^(2,17).

Farmacocinética

Todos los glucocorticoides son absorbidos rápida y fácilmente en el tracto gastrointestinal, pero algunos en particular los naturales, son destruidos rápidamente en su pasaje por el hígado de modo que resultan muy poco efectivos cuando se les administra por VO, y por lo tanto, deben aplicarse por vía parenteral.⁽¹⁷⁾

En el plasma los glucocorticoides están unidos a la globulina fijadora de corticosteroides (CBG transcortina, alfa ₁ globulina) y a la albumina, que sirven como vehículo de transporte. Menos del 1% se excreta sin modificaciones⁽²⁾.

Interacciones Farmacológicas

Los glucocorticoides disminuyen la actividad hipoglucemiante de la insulina y de los hipoglucemiantes orales de modo que deben ajustarse las dosis a los medicamentos antidiabéticos⁽¹⁷⁾.

Los glucocorticoides causan hipokalemia y pueden exagerar los efectos hipokalémicos de los diuréticos⁽¹⁷⁾.

Los glucocorticoides aumentan los efectos ulcerogénicos de los medicamentos antiinflamatorios no esteroides⁽¹⁷⁾.

Reacciones adversas

Ver cuadro VII I (que se presenta en este documento en la página 73).

OBJETIVO

- Llevar acabo un estudio de Farmacovigilancia en pacientes oncohematológicos (LLA, LMA, LNH, EH, MM) atendidos en el Departamento de Hematología del Centro Médico la Raza .

- Determinar la probabilidad de que los medicamentos citostáticos sean los responsables de reacciones adversas en pacientes oncohematológicos mediante el Algoritmo de Naranjo.

HIPOTESIS

Debido a que un medicamento puede producir reacciones adversas e interacciones farmacológicas, la cantidad de ellos guardará una relación proporcional al número de medicamentos administrados simultáneamente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se sabe que la posibilidad de que se presenten reacciones adversas en pacientes oncohematológicos aumenta, conforme se incrementa el número de medicamentos que se administran concomitantemente en una terapia, este tipo de pacientes reciben tratamientos con medicamentos citostáticos que provocan reacciones adversas que requieren de la administración de otros medicamentos como profilaxis o para contrarrestar las reacciones, en el Centro Médico Nacional La Raza se tuvo la necesidad de realizar un estudio para la detección de reacciones adversas ya que muchas ocasiones estas no son reportadas en los expedientes y la posibilidad de presentar reacciones en una terapia es elevada. Si se aplican de 1 a 5 medicamentos la posibilidad de la RAM es de 5%, de 5 a 10 medicamentos es del 10 %, de 10 a 15 medicamentos es de 20 % y más de 15 medicamentos es del 40 %. ¿Cuál es la frecuencia de reacciones adversas en nuestros pacientes que reciben un promedio de 8 medicamentos simultáneos? ⁽¹⁸⁾.

METODOLOGIA

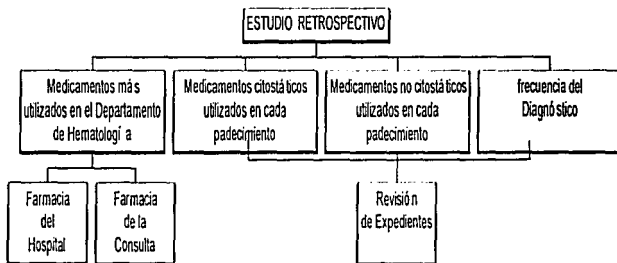
FASE I

Se llevó acabo un " Estudio de Sombra " para identificar :

- a) Fármacos citostáticos más frecuentemente utilizados en el Departamento de Hematología.
- b) Fármacos citostáticos más usados en cada padecimiento.
- c) Medicamentos no citostáticos más utilizados en cada padecimiento.
- d) Determinación de los criterios de selección de pacientes, medicamentos y padecimiento para incluir la Fase II.

DIAGRAMA DE FLUJO

FASE I



FASE II

Para la fase II se llevó a cabo una selección de pacientes tanto ambulatorios como hospitalizados, se tomarán en cuenta a todos aquellos que ingresarán al Departamento de Hematología durante seis meses .

1. Según régimen de atención médico :

A) Ambulatorio y Hospitalizado :

- Características de los pacientes

- * Concientes
- * Cualquier nivel intelectual
- * Quimioterapia previa ó inicial
- * Cualquier edad
- * Cualquier sexo

- Características Patológicas

- * Cronicidad
- * Tipo de Enfermedad
 - Leucemia Linfoblástica Aguda
 - Leucemia Mieloblástica Aguda
 - Enfermedad Hodgkin
 - Linfoma No Hodgkin
 - Mieloma Múltiple
- * Cualquier severidad

2. Seguimiento a pacientes

Este seguimiento fue durante todo el tiempo que duró el estudio y se hizo para cada paciente en particular. Esto se llevó a cabo mediante la revisión de expedientes y un cuestionario oral para conocer el tipo de quimioterapia aplicada, así como los medicamentos requeridos para contrarrestar las reacciones presentadas.

3. Comunicación Voluntaria

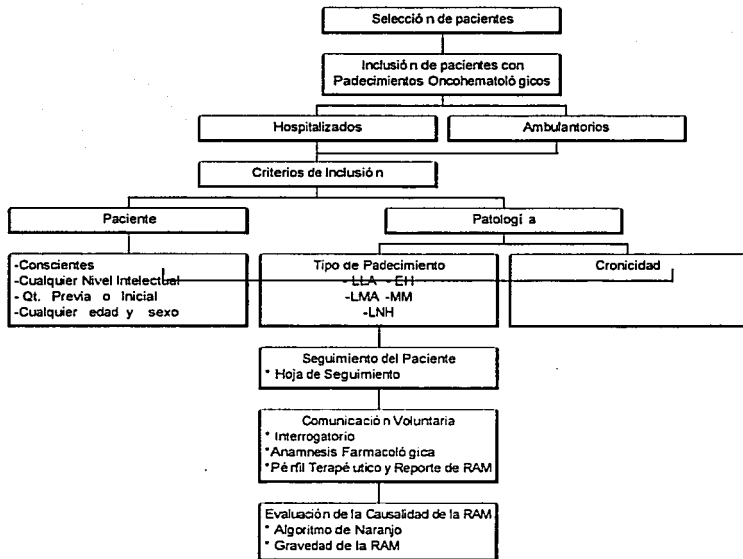
Esta comunicación se hizo en forma oral, durante el tiempo en que el paciente estaba hospitalizado o iba a consulta externa., la cuál nos permitió detectar las reacciones adversas presentadas por la Quimioterapia administrada y en que momento se presentarán , es decir, si durante ó después de la administración.

4. Evaluación de la Causalidad de la RAM

Una vez obtenida la información se aplicó el Algoritmo de Naranjo al esquema terapéutico del paciente., con este Algoritmo se pudo clasificar la reacción adversa presentada en cada paciente.

DIAGRAMA DE FLUJO

FASE II



RESULTADOS

ESTUDIO RETROSPECTIVO (FASE I)

TABLA No.1. TOTAL DE EXPEDIENTES REVISADOS

| Diagnósticos | No. de pacientes (Expedientes) | % |
|--------------|-------------------------------------|-------|
| LLA | 65 | 24.71 |
| LMA | 24 | 9.12 |
| LNH | 63 | 23.95 |
| EH | 47 | 17.07 |
| MM | 64 | 24.33 |
| Total | 263 | 99.18 |

TABLA No.2. FRECUENCIA DE PACIENTES QUE PRESENTAN RAM POR PADECIMIENTO

| Diagnóstico | n | No. de pacientes RAM | % |
|-------------|-----|-------------------------|-------|
| LLA | 65 | 28 | 43.07 |
| LMA | 24 | 9 | 37.5 |
| LNH | 63 | 8 | 12.69 |
| EH | 47 | 19 | 40.42 |
| MM | 64 | 37 | 57.81 |
| Total | 263 | 101 | |

n= Total de pacientes por padecimiento

TABLA No. 3. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM) POR PADECIMIENTO

TABLA No. 3A. LLA

| RAM | % |
|-----------------|----------|
| Fiebre | 29.26 |
| Cefalea | 12.19 |
| Anemia | 12.19 |
| Neutropenia | 12.19 |
| Dolor Abdominal | 7.31 |
| Mucositis | 7.31 |
| Edema | 7.31 |
| Leucopenia | 7.31 |
| Trombocitopenia | 7.31 |

TABLA No. 3B. LMA

| RAM | % |
|--------------------------|----------|
| Náusea | 18.18 |
| Fiebre | 18.18 |
| Tos c/expectoración | 18.18 |
| Dolor óseo generalizado | 18.18 |
| Petequias | 18.18 |
| Vómito | 9.09 |
| Cefalea | 9.09 |
| Dolor Abdominal | 9.09 |
| Inf. por Gérmenes Oport. | 9.09 |

TABLA No. 3C. LNH

| RAM | % |
|--------------------|----------|
| Dolor Abdominal | 21.73 |
| Fiebre | 17.39 |
| Cefalea | 13 |
| Artralgia | 8.69 |
| Atopecia | 8.69 |
| Náuseas | 8.69 |
| Vómito | 8.69 |
| Diarrea | 8.69 |
| Edema Extremidades | 8.69 |

TABLA No.3D. EH

| RAM | % |
|---------------------------------|--------------|
| Artralgia | 16.21 |
| Astenia | 31.51 |
| Náuseas | 10.81 |
| Tos seca | 10.81 |
| Inf. por gérmenes Opart. | 8.10 |
| Fiebre | 8.10 |
| Vómito | 8.10 |
| Anemia | 8.10 |
| Neuropatía | 8.10 |

TABLA No. 3E. MM

| RAM | % |
|-----------------------|--------------|
| Insomnio | 23.07 |
| Escalofrío | 23.07 |
| Nerviosismo | 23.07 |
| Hiperglucemia | 23.07 |
| Fiebre | 12.30 |
| Astenia | 7.69 |
| Cefalea | 6.15 |
| Diarrea | 5.38 |
| Estrechamiento | 5.38 |

TABLA No.4. PRINCIPALES RAM EN LOS DIFERENTES PADECIMIENTOS

| RAM | PADECIMIENTOS | | | | |
|-----------------|---------------|----------|-----------|----------|---------|
| | LLA % | LMA % | LNII % | EII % | MM % |
| Fiebre | 29.26 | 18.18 | 17.39 | 8.10 | 12.30 |
| Cefalea | 12.19 | 9.09 | 17.39 | - | 6.15 |
| Náuseas | - | 18.18 | 8.69 | 10.81 | - |
| Vómito | - | 9.09 | 8.69 | 8.10 | - |
| Dolor Abd. | 7.31 | 9.09 | 21.73 | - | - |
| Diarrea | - | - | 8.69 | - | 5.38 |
| Edema Ext. | 7.31 | - | 8.69 | - | - |
| Inf. x gérmenes | - | 9.09 | - | 8.10 | - |
| Anemia | 12.19 | - | - | 8.10 | - |

ESTUDIOS PROSPECTIVO (FASE II)

TABLA No. 5. TOTAL DE PACIENTES. (Tanto de Consulta Externa como Hospitalizado).

| Diagnóstico | No. de pacientes | % |
|--------------------|-------------------------|------------|
| LLA | 39 | 32.23 |
| LMA | 18 | 14.87 |
| LNH | 26 | 21.48 |
| EH | 12 | 9.91 |
| MM | 26 | 21.48 |
| Total | 121 | 100 |

TABLA No.6. TOTAL DE PACIENTES EN CONSULTA EXTERNA

| Diagnóstico | No. de pacientes | % |
|--------------------|-------------------------|--------------|
| LLA | 18* | 26.86 |
| LMA | 4 | 5.97 |
| LNH | 17 | 25.37 |
| EH | 11 | 16.41 |
| MM | 17* | 25.37 |
| Total | 67 | 55.37 |

TABLA No. 7. TOTAL DE PACIENTES HOSPITALIZADOS

| Diagnóstico | No. de pacientes | % |
|--------------------|-------------------------|--------------|
| LLA | 22* | 39.28 |
| LMA | 14 | 25 |
| LNH | 9 | 16.07 |
| EH | 1 | 1.78 |
| MM | 10* | 17.85 |
| Total | 56 | 46.28 |

Nota: * En estos padecimientos, 1 paciente en cada caso fue evaluado tanto en Consulta Externa como hospitalizado.

TABLA No. 8. FRECUENCIA DE PACIENTES QUE PRESENTAN RAM TANTO PACIENTES DE CONSULTA EXTERNA COMO HOSPITAL

| Diagnóstico | n | No. de pacientes RAM | % |
|-------------|-----|----------------------|-------|
| LLA | 39 | 33 | 84.61 |
| LMA | 18 | 17 | 94.44 |
| LNH | 26 | 25 | 96.15 |
| EH | 12 | 9 | 75.00 |
| MM | 26 | 25 | 96.15 |
| Total | 121 | 109 | 90.08 |

TABLA No. 9. FRECUENCIA DE PACIENTES QUE PRESENTAN RAM POR PADECIMIENTO EN CONSULTA EXTERNA

| Diagnóstico | n | No. de pacientes RAM | % |
|-------------|-----|----------------------|-------|
| LLA | 18* | 10 | 55.55 |
| LMA | 4 | 3 | 75 |
| LNH | 17 | 16 | 94.11 |
| EH | 11 | 8 | 72.72 |
| MM | 17* | 14 | 82.35 |
| Total | 67 | 51 | 76.11 |

TABLA No. 10. FRECUENCIA DE PACIENTES QUE PRESENTAN RAM POR PADECIMIENTO HOSPITALIZADOS

| Diagnóstico | n | No. de pacientes RAM | % |
|-------------|-----|----------------------|-------|
| LLA | 22* | 22 | 100 |
| LMA | 14 | 14 | 100 |
| LNH | 9 | 8 | 88.88 |
| EH | 1 | 1 | 100 |
| MM | 10* | 10 | 100 |
| Total | 56 | 55 | 98.21 |

n= Total de pacientes por padecimiento.

Nota: *En estos padecimientos, 1 paciente en cada caso fué evaluado tanto en Consulta Externa como hospitalizado.

TABLA No. 11. ALGORITMO DE NARANJO REALIZADO A PACIENTES DE CONSULTA EXTERNA PARA CADA PADECIMIENTO
(el resultado, es decir la Causalidad, se anota en la columna correspondiente)

TABLA No. 11A. LLA

| LLA RAM | ESQUEMA 1 DXM,ARA,C,MTX/ PDN,6-MP | | ESQUEMA2 6-MP | | ESQUEMA 3 6-MP/MTX | | ESQUEMA 4 NV,VCR,ARAC, PBN (MOAP) | | ESQUEMA 5 CFM,VCR,ARAC, PDN (COAP) | |
|-----------------------|---|------|------------------|-------|-----------------------|-------|---|-------|--|------|
| | Causalidad | % | Causalidad | % | Causalidad | % | Causalidad | % | Causalidad | % |
| Vómito | 2 | 100 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Cefalea | 3 | 100 | - | - | 2 | 33.33 | 2 | 50 | - | - |
| Dolor Espalda | - | - | - | - | 3 | 33.33 | - | - | - | - |
| Estreñimiento | 3 | 100 | 2 | 33.33 | 2 | 33.33 | - | - | - | - |
| Astenia | - | - | - | - | 2 | 33.33 | - | - | - | - |
| Anorexia | - | - | - | - | 2 | 33.33 | - | - | - | - |
| Rash | - | - | - | - | 2 | 33.33 | - | - | - | - |
| Alopecia | - | - | - | - | - | - | 2 | 50 | - | - |
| Escalofrío | 2 | 100 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Náuseas | 2 | 100 | 2,3 | 66.66 | - | - | - | - | - | - |
| Diarrea | 3 | 100 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Síndrome Gripal | - | - | - | - | - | - | - | - | 2 | 100 |
| Ardor G.I. | - | - | 3 | 33.33 | - | - | - | - | - | - |
| Total de pacientes 18 | 1 | 5.55 | 3 | 16.66 | 3 | 16.66 | 2 | 11.11 | 1 | 5.55 |

Nota:

Esquema 1: QT, IT, Dexametasona, Metotrexate, Citarabina/Prednisona, Mercaptopurina

Esquema 2: Mercaptopurina

Esquema 3: Mercaptopurina, Metotrexate

Esquema 4: MOAP, Mitoxantrone, Vincristina, Citarabina, Prednisona

Esquema 5: COAP, Ciclofosfamida, Vincristina, Citarabina y Prednisona

CAUSALIDAD

1. Duda

2. Posible

3. Probable

4. Probado

- Ausencia de RAM

TABLA No. 11 B. LMA

| RAM | ESQUEMA 1 ARAC/DAURO | | ESQUEMA 2 G-MP/PDN | |
|------------------------|-------------------------|-----|-----------------------|----|
| | Causalidad | % | Causalidad | % |
| Anemia | - | - | 2 | 50 |
| Náuseas | 2 | 100 | - | - |
| Vómito | 2 | 100 | - | - |
| Aumento de Apetito | - | - | 2 | 50 |
| Diarrea | - | - | 2 | 50 |
| Artroalgia | - | - | 2 | 50 |
| Síndrome Cushing | - | - | 2 | 50 |
| Total de pacientes = 4 | 1 | 25 | 2 | 50 |

Nota:

Esquema 1: Citarabina, Daunorrubicina

Esquema 2: Mercaptopurina, Prednisona

CAUSALIDAD

1. Duda

2. Posible

3. Probable

4. Probada

- Ausencia de RAM

TABLA No. 11 C. LNH

| RAM | ESQUEMA 1 CHOP-B | | ESQUEMA 2 CHOP | | ESQUEMA 3 MVD | | ESQUEMA 4 COMLA | | ESQUEMA 5 MINE | | ESQUEMA 6 PC | |
|-------------------|---------------------|-------|-------------------|-------|------------------|------|--------------------|------|-------------------|-------|-----------------|-------|
| | C | % | C | % | C | % | C | % | C | % | C | % |
| Canstancio | 2 | 20 | - | - | - | - | - | - | 3.2 | 66.66 | 2.2.3 | 75 |
| Marco | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 2.2 | 50 |
| Hipertensibilidad | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 2.2 | 50 |
| Diarrea | 2 | 20 | - | - | - | - | - | - | - | - | 2.2 | 50 |
| Náuseas | 2.2 | 40 | - | - | - | - | 2 | 100 | - | - | 2 | 25 |
| Alopecia | 2.2 | 40 | 3 | 50 | - | - | - | - | - | - | 3.3 | 50 |
| peso | 2 | 20 | 2.2 | 100 | - | - | - | - | - | - | 2 | 25 |
| apetito | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 2 | 25 |
| Ardor G.I. | - | - | 2 | 50 | - | - | - | - | 2 | 33.33 | - | - |
| Inflamación Abd. | - | - | 2 | 50 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Eruptos | - | - | 2 | 50 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Disuria | - | - | - | - | - | - | - | - | 2 | 33.33 | - | - |
| astenia | 2 | 20 | - | - | - | - | - | - | 2 | 33.33 | - | - |
| Somnolencia | 2 | 20 | - | - | - | - | - | - | 2 | 33.33 | - | - |
| Angustia | - | - | - | - | - | - | - | - | 2 | 33.33 | - | - |
| Calambres | - | - | - | - | - | - | - | - | 4 | 33.33 | - | - |
| Molestia G.I. | - | - | - | - | - | - | 2 | 100 | - | - | - | - |
| Prurito | - | - | - | - | - | - | 2 | 100 | - | - | - | - |
| Síndrome gripal | - | - | - | - | - | - | 2 | 100 | - | - | - | - |
| Cefalca | - | - | - | - | - | - | 2 | 100 | - | - | - | - |
| Dolor abdominal | 2 | 20 | - | - | - | - | 2 | 100 | - | - | - | - |
| Dolor óseo | - | - | - | - | - | - | 2 | 100 | - | - | - | - |
| Eidema Ext. | 2 | 20 | - | - | 2 | 100 | - | - | - | - | - | - |
| Escalofrío | 2.2 | 40 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Fiebre | 2.2 | 40 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Dialforesis | 2 | 20 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Necrosis x est. | 3 | 20 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Anorexia | 2 | 20 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Vómito | 2 | 20 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Hipotensión | 2 | 20 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Atrialgia | 3 | 20 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Total n. = 17 | 5 | 29.41 | 2 | 11.76 | 1. | 5.88 | 1 | 5.88 | 3 | 17.64 | 4 | 23.56 |

Acotaciones de la página anterior:

Nota:

- Esquema 1: CHOP-B : Ciclofosfamida, Epirubicina, Vincristina, Prednisona- Blemomicina .
Esquema 2: CHOP: Ciclofosfamida, Epirubicina, Vincristina, Prednisona.
Esquema 3: MVD: Mitoxantrone, Vinblastina, Dacarbacina.
Esquema 4: COMLA: Ciclofosfamida, Vincristina, Metotrexate, Citarabina, Ac. Folinico
Esquema 5: MINE: Mitoxantrone, Ifoslamida, Etoposido, Mesna.
Esquema 6: P/C : Decametasona, Prednisona, Epirubicina, Ciclofosfamida, Etoposido / Metotrexate, Vincristina, Blemomicina, Citarabina, Decametasona

CAUSALIDAD

1. Dudosa
2. Posible
3. Probable
4. Probada
- Ausencia de RAM

TABLA No. 11D. EH

| RAM | ESQUEMA 1 EBVD | | ESQUEMA 2 C-MOPP | | ESQUEMA 3 MINE | | ESQUEMA 4 C-MOPP/EBVD | |
|-----------------------|-------------------|-------|---------------------|------|-------------------|------|--------------------------|------|
| | Causalidad | % | Causalidad | % | Causalidad | % | Causalidad | % |
| Alopecia | 2,2 | 40 | 2 | 100 | 3 | 100 | - | - |
| Náuseas | 2,1,3,2,2 | 100 | - | - | 2 | 100 | - | - |
| Somnolencia | - | - | - | - | 2 | 100 | - | - |
| Aumento de peso | 2 | 20 | 2 | 100 | - | - | 2 | 100 |
| Estratamiento | - | - | 3 | 100 | - | - | - | - |
| Diarrea | - | - | - | - | - | - | 2 | 100 |
| Calambres | 3 | 20 | - | - | - | - | - | - |
| Vómito | 2,3,2 | 60 | - | - | - | - | - | - |
| Edema Extremidades | 3 | 20 | - | - | - | - | - | - |
| Cansancio | 2,2 | 40 | - | - | - | - | - | - |
| Inflamación abdominal | 2 | 20 | - | - | - | - | - | - |
| Urticaria | 2 | 20 | - | - | - | - | - | - |
| Ardor G.I. | 2 | 20 | - | - | - | - | - | - |
| Prurito | 2 | 20 | - | - | - | - | - | - |
| Mareo | 2,2,2,2 | 80 | - | - | - | - | - | - |
| Astenia | 2 | 20 | - | - | - | - | - | - |
| Escalofrío | 2 | 20 | - | - | - | - | - | - |
| Eritema | 3 | 20 | - | - | - | - | - | - |
| Síndrome gripal | 2 | 20 | - | - | - | - | - | - |
| Total pac. = 11 | 5 | 45,45 | 1 | 9,09 | 1 | 9,09 | 1 | 9,09 |

Nota:

Esquema 1: EBVD. Epirubicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina
 Esquema 2: C-MOPP. Ciclofosfamida o Mostaza Mitogenada, Vincristina, Procarbazina, Prednisona
 Esquema 3: MINE. Mitoxantrone, Ifosfamida, Mesna, VP-16
 Esquema 4: C-MOPP/EBVD. Comprende los medicamentos de 1 y 2.

CAUSALIDAD
 1. Dudosa
 2. Posible
 3. Probable
 4. Probada

TABLA No. 11E. MM

| RAM | ESQUEMA 1 COMP-IFN | | ESQUEMA 2 COMP | | ESQUEMA 3 M-P | | ESQUEMA 4 COMPA | | ESQUEMA 5 BCNU, M-P | |
|----------------|-----------------------|-------|-------------------|-------|------------------|-------|--------------------|------|------------------------|-------|
| | Causalidad | % | Causalidad | % | Causalidad | % | Causalidad | % | Causalidad | % |
| Aum. peso | - | - | - | - | - | - | - | - | 2 | 50 |
| Astenia | - | - | - | - | 2 | 50 | 2 | 100 | 2 | 50 |
| Náuseas | 3 | 33.33 | 2,3,2 | 100 | 3,2 | 100 | - | - | - | - |
| Alopecia | - | - | 2 | 33.33 | - | - | - | - | - | - |
| Vómito | 2 | 33.33 | 3 | 33.33 | 2 | 50 | - | - | - | - |
| Estreñimiento | - | - | 2 | 33.33 | - | - | 2 | 100 | - | - |
| Dif. caminar | - | - | 2 | 33.33 | - | - | - | - | - | - |
| Escalofrío | 3,3,2 | 100 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Cefalea | 2 | 33.33 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Ardor G.I. | 2,3 | 66.66 | - | - | - | - | 2 | 100 | - | - |
| Fiebre | 3 | 33.33 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Inf. Abd. | 2 | 33.33 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Anorexia | 2 | 33.33 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Dolor Espalda | 2 | 33.33 | - | - | - | - | 2 | 100 | - | - |
| Boca seca | - | - | - | - | - | - | 2 | 100 | - | - |
| Total pac = 17 | 3 | 17.64 | 3 | 17.64 | 2 | 11.76 | 1 | 5.88 | 2 | 11.76 |

Nota:

- Esquema 1. COMP-IFN. Ciclofosfamida, Vincristina, Melfalan, Prednisona- Interferón
 Esquema 2. COMP. Ciclofosfamida, Vincristina, Melfalan y Prednisona
 Esquema 3. M-P. Melfalan, Prednisona
 Esquema 4. COMPA. Ciclofosfamida, Vincristina, Melfalan, Prednisona, Daunorubicina
 Esquema 5. BCNU, M-P. Carmustina, Melfalan y Prednisona
 Esquema 6. BCNU, M-P, Dauno. Carmustina, Melfalan, Prednisona, Daunorubicina
 Esquema 7. BCNU, Cloram, DXM. Carmustina, clorambucil, Dexametasona

CAUSALIDAD

1. Duda
 2. Posible
 3. Probable
 4. Probada

TABLA No. 12. PRINCIPALES RAM EN LOS DIFERENTES PADECIMIENTOS

| PADECIMIENTOS | | | | | | |
|----------------|-------|-----|-------|-------|-------|-------|
| RAM | LLA | LMA | LNH | EH | MM | |
| | % | % | % | % | % | % |
| Niuseas | 16.66 | 25 | 29.41 | 54.54 | 35.29 | 31.34 |
| Vómito | 5.5 | 25 | 5.88 | 27.27 | 17.64 | 13.43 |
| Alopecia | 5.5 | - | 29.41 | 36.36 | 5.88 | 16.41 |
| Diarrea | 5.5 | 25 | 17.64 | 9.09 | - | 8.95 |
| Argor G.I. | 5.5 | - | 11.76 | 9.09 | 23.52 | 11.94 |
| Astenia | 5.5 | - | 11.76 | 9.09 | 17.64 | 10.44 |
| Aumento peso | - | - | 23.52 | 27.27 | 5.88 | 11.94 |
| Anorexia | 5.5 | - | 5.88 | - | 5.88 | 4.47 |
| Estrechimiento | 16.66 | - | - | 9.09 | 11.76 | 8.95 |
| Escalofrío | 5.5 | - | 11.76 | 9.09 | 17.64 | 10.44 |
| Cefalea | 16.66 | - | 5.88 | - | 5.88 | 7.46 |
| Fiebre | - | - | 11.76 | - | 5.88 | 4.47 |
| Inf. Abd. | - | - | 5.88 | 9.09 | 5.88 | 4.47 |
| Mareo | - | - | 11.76 | 36.36 | - | 8.95 |
| Somnolencia | - | - | 11.76 | 9.09 | - | 4.47 |
| Edema Ext. | - | - | 11.76 | 9.09 | - | 4.47 |
| Sid. gripal | 5.5 | - | 5.88 | 9.09 | - | 4.47 |
| Dolor Espalda | 5.5 | - | - | - | 11.76 | 4.47 |

TABLA No. 13. PORCENTAJE DE LA CAUSALIDAD DE LA RAM, MEDIANTE EL ALGORITMO DE NARANJO.

TABLA No. 13 A. LLA

| CAUSALIDAD | ESQ. 1 ARAC/MTX/ PDN.MTX | | ESQ. 2 G-MP | | ESQ. 3 G-MP/MTX | | ESQ. 4 MOAP | | ESQ. 5 COAP | |
|--------------|--------------------------------|----|----------------|----|--------------------|-------|----------------|-----|----------------|-----|
| | No. Pac | % | No. Pac | % | No. Pac | % | No. Pac | % | No. Pac | % |
| DUDOSA | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| POSIBLE | 3 | 50 | 2 | 50 | 5 | 83.33 | 2 | 100 | 1 | 100 |
| PROBABLE | 3 | 50 | 2 | 50 | 1 | 20 | - | - | - | - |
| PROBADA | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Total de RAM | 6 | | 4 | | 6 | | 2 | | 1 | |
| Pacientes | 1 | | 4 | | 6 | | 2 | | 5 | |
| Pac. s/RAM | 0 | | 1 | | 3 | | 0 | | 4 | |

TABLA No. 13 B. LMA

| CAUSALIDAD | ESQUEMA 1 ARAC/DAUNO | | ESQUEMA 2 G-MP/PDN | |
|--------------|-------------------------|-----|-----------------------|-----|
| | No. Pac. | % | No. Pac. | % |
| DUDOSA | - | - | - | - |
| POSIBLE | 2 | 100 | 5 | 100 |
| PROBABLE | - | - | - | - |
| PROBADA | - | - | - | - |
| Total de RAM | 2 | | 5 | |
| Pacientes | 1 | | 3 | |
| Pac. s/RAM | 0 | | 1 | |

TABLA No. 13 C. LNH

| CAUSALIDAD | ESQ. 1 CHOP-B | | ESQ. 2 CHOP | | ESQ. 3 MVD | | ESQ. 4 COMLA | | ESQ. 5 MINE | | ESQ. 6 P/C | |
|--------------|------------------|------|----------------|------|---------------|-----|-----------------|-----|----------------|------|---------------|------|
| | No. Pac. | % | No. Pac. | % | No. Pac. | % | No. Pac. | % | No. Pac. | % | No. Pac. | % |
| DUDOSA | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| POSIBLE | 19 | 90.4 | 5 | 83.3 | 1 | 100 | 7 | 100 | 6 | 75 | 9 | 64.2 |
| PROBABLE | 2 | 10.5 | 1 | 16.6 | - | - | - | - | 1 | 12.5 | 5 | 35.7 |
| PROBADA | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 12.5 | - | - |
| Total de RAM | 21 | | 6 | | 1 | | 7 | | 8 | | 14 | |
| Pacientes | 6 | | 2 | | 1 | | 1 | | 3 | | 4 | |
| Pac. s/RAM | 1 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

TABLA No. 13D. EII

| CAUSALIDAD | ESQUEMA 1 EBVD | | ESQUEMA 2 C-MOPP | | ESQUEMA 3 MINE | | ESQUEMA 4 C-MOPP/EBVD | |
|--------------|-------------------|-------|---------------------|-------|-------------------|-------|--------------------------|-----|
| | No. Pac. | % | No. Pac. | % | No. Pac. | % | No. Pac. | % |
| DUDOSA | - | - | - | - | - | - | - | - |
| POSIBLE | 21 | 77.77 | 2 | 66.66 | 2 | 66.66 | 2 | 100 |
| PROBABLE | 6 | 22.22 | 1 | 33.33 | 1 | 33.33 | - | - |
| PROBADA | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Total de RAM | 27 | | 3 | | 3 | | 2 | |
| Pacientes | 7 | | 1 | | 1 | | 1 | |
| Pac. s/RAM | 2 | | 0 | | 0 | | 0 | |

TABLA No. 13 E. MM

| CAUSALIDAD | ESQUEMA 1 COMP-IFN | | ESQUEMA 2 COMP | | ESQUEMA 3 M-P | | ESQUEMA 4 COMPA | | ESQUEMA 5 BCNUM-P | |
|--------------|-----------------------|-------|-------------------|-------|------------------|----|--------------------|-----|----------------------|----|
| | No. Pac. | % | No. Pac. | % | No. Pac. | % | No. Pac. | % | No. Pac. | % |
| DUDOSA | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| POSIBLE | 7 | 58.33 | 5 | 71.42 | 4 | 80 | 5 | 100 | 2 | 10 |
| PROBABLE | 5 | 41.66 | 2 | 28.57 | 1 | 20 | - | - | - | - |
| PROBADA | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Total de RAM | 12 | | 7 | | 5 | | 5 | | 2 | |
| Pacientes | 3 | | 3 | | 3 | | 3 | | 2 | |
| Pac. s/RAM | 0 | | 0 | | 2 | | 2 | | 0 | |

Tabla No. 14. RESUMEN: ESQUEMAS TERAPEUTICOS QUE PRESENTAN MAYOR NUMERO DE RAM EN CONSULTA EXTERNA

| RAM | PADECIMIENTOS | | | | | |
|----------------|-----------------|-------------|---------------|------------|----------------|-------|
| | LLA 6-MP/MTX | LMA 6-MP | LNH CHOP-B | EH EBVD | MM COMP-IFN | |
| Cefalea | 2 | - | - | - | - | 2 |
| Dolor Espalda | 3 | - | - | - | - | 3 |
| Estrñimiento | 2 | - | - | - | - | - |
| Astenia | 2 | - | 2 | 2 | - | - |
| Anorexia | 2 | - | 2 | - | - | 2 |
| Rash | 2 | - | - | - | - | - |
| Anemia | - | 2 | - | - | - | - |
| Aum. apetito | - | 2 | - | - | - | - |
| Diarrea | - | 2 | 2 | - | - | - |
| Arraiga | - | 2 | 3 | - | - | - |
| Sin. Cushing | - | 2 | - | - | - | - |
| Cansancio | - | - | 2 | 2,3 | - | - |
| Náuseas | - | - | 2,2 | 2,2,3,3,2 | - | 3 |
| Alopecia | - | - | 2,2 | 2,2 | - | - |
| Aum. peso | - | - | 2 | 2 | - | - |
| Somnolencia | - | - | 2 | - | - | - |
| Dolor Abd. | - | - | 2 | - | - | - |
| Edema Ext. | - | - | 2 | 3 | - | - |
| Escalofrío | - | - | 2,2 | 2 | - | 3,3,2 |
| Fibre | - | - | 2,2 | - | - | 3 |
| Diáforesis | - | - | 2 | - | - | - |
| Necrosis | - | - | 3 | - | - | - |
| Vómito | - | - | 2 | 2,3,2 | - | 2 |
| Hipotensión | - | - | 2 | - | - | - |
| Calambres | - | - | - | 3 | - | - |
| Inf. Abd. | - | - | - | 2 | - | 2 |
| Urticaria | - | - | - | 2 | - | - |
| Ardor G.I. | - | - | - | 2 | - | 2,3 |
| Prurito | - | - | - | 2 | - | - |
| Mareo | - | - | - | 2,2,2,2 | - | - |
| Eritema | - | - | - | 2 | - | - |
| Sin. gripal | - | - | - | 2 | - | - |
| Total pac. RAM | 3 | 2 | 5 | 5 | 3 | 3 |

CAUSALIDAD

1. Dudosa
2. Posible
3. Probable
4. Probada
- Ausencia de RAM

TABLA No. 15 RESUMEN ESQUEMAS TERAPEUTICOS QUE PRESENTAN MAYOR RAM

| CAUSALIDAD | LLA 6-MP/ATX | | LMA 6-MP | | LNIH CHOP-B | | EII EBVD | | MM COMP-IFN | |
|------------|-----------------|-------|-------------|-----|----------------|-------|-------------|-------|----------------|-------|
| | No. Pac. | % | No. Pac. | % | No. Pac. | % | No. Pac. | % | No. Pac. | % |
| DUDOSA | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| POSIBLE | 5 | 83.33 | 5 | 100 | 19 | 90.47 | 21 | 77.77 | 7 | 58.33 |
| PROBABLE | 1 | 20 | - | - | 2 | 10.52 | 6 | 22.22 | 5 | 41.66 |
| PROBADA | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Total RAM | 6 | | 5 | | 21 | | 27 | | 12 | |

TABLA No. 16. FRECUENCIA DE LA GRAVEDAD DE LA RAM PRESENTADOS POR ESQUEMAS DE ACUERDO A LA OMS PARA CADA PADECIMIENTO

TABLA No. 16 A. LLA

| RAM | ESQUEMA 1 DXM,ARAC,MTX/ PDN,6-MP | | ESQUEMA 2 6-MP | | ESQUEMA 3 6-MP/MTX | | ESQUEMA 4 NV,VCR,ARAC, PDN (MOAP) | | ESQUEMA 5 CFM,VCR,ARAC, PDN (COAP) | |
|-----------------------|--|------|-------------------|-------|-----------------------|-------|---|-------|--|------|
| | Gravedad | % | Gravedad | % | Gravedad | % | Gravedad | % | Gravedad | % |
| Vómito | 2 | 100 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Cefalea | 1 | 100 | - | - | 2 | 33.33 | 1 | 50 | - | - |
| Dolor Espalido | - | - | - | - | 2 | 33.33 | - | - | - | - |
| Estreñimiento | 2 | 100 | 2 | 33.33 | 2 | 33.33 | - | - | - | - |
| Astenia | - | - | - | - | 1 | 33.33 | - | - | - | - |
| Anorexia | - | - | - | - | 1 | 33.33 | - | - | - | - |
| Rash | - | - | - | - | 2 | 33.33 | - | - | - | - |
| Alopecia | - | - | - | - | - | - | 2 | 50 | - | - |
| Escalofrío | 1 | 100 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Náuseas | 1 | 100 | 2,2 | 66.66 | - | - | - | - | - | - |
| Diarrea | 2 | 100 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Síndrome Gripal | - | - | - | - | - | - | - | - | 2 | 100 |
| Ardor G.I. | - | - | 2 | 33.33 | - | - | - | - | - | - |
| Total de pacientes 18 | 1 | 5.55 | 3 | 16.66 | 3 | 16.66 | 2 | 11.11 | 1 | 5.55 |

GRAVEDAD DE LA RAM

1. LEVE
2. MODERADA
3. GRAVE
4. LETAL
- AUSENCIA DE RAM

TABLA No. 16 B. LMA

| RAM | ESQUEMA 1 ARAC/DA/NO | | ESQUEMA 2 6-MP/PDN | |
|------------------------|-------------------------|-----|-----------------------|----|
| | Gravedad | % | Gravedad | % |
| Anemia | - | - | 2 | 50 |
| Náuseas | 2 | 100 | - | - |
| Vómito | 2 | 100 | - | - |
| Aumento de Apetito | - | - | 1 | 50 |
| Diarrea | - | - | 2 | 50 |
| Artralgia | - | - | 2 | 50 |
| Síndrome Cushing | - | - | 2 | 50 |
| Total de pacientes = 4 | 1 | 25 | 2 | 50 |

GRAVEDAD DE LA RAM

1. LEVE
2. MODERADA
3. GRAVE
4. LETAL
- AUSENCIA DE RAM

TABLA No. 16 C. INI

| RAM | ESQUEMA 1 CHOP-B | | ESQUEMA 2 CHOP | | ESQUEMA 3 MVD | | ESQUEMA 4 COMLA | | ESQUEMA 5 MINE | | ESQUEMA 6 P/C | |
|-------------------|---------------------|-------|-------------------|-------|------------------|-------|--------------------|------|-------------------|-------|------------------|-------|
| | Gravedad | % | Gravedad | % | Gravedad | % | Gravedad | % | Gravedad | % | Gravedad | % |
| Cansancio | 1 | 20 | - | - | - | - | - | - | 1,1 | 66,66 | 1,1,1 | 75 |
| Mareo | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 2,2 | 50 |
| Hipersensibilidad | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 2 | 25 |
| Diarrea | 2 | 20 | - | - | - | - | - | - | - | - | 2,2 | 50 |
| Náuseas | 2,2 | 40 | - | - | - | - | 2 | 100 | - | - | 2,2 | 50 |
| Alopecia | 2,2 | 40 | 2 | 50 | - | - | - | - | - | - | 2,2 | 50 |
| peso | 1 | 20 | 1,1 | 100 | - | - | - | - | - | - | 1 | 25 |
| apetito | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 25 |
| Ardor G.I. | - | - | 2 | 50 | - | - | - | - | 2 | 33,33 | - | - |
| Inflamación Abd. | - | - | 2 | 50 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Erytmos | - | - | 1 | 50 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Disuria | - | - | - | - | - | - | - | - | 2 | 33,33 | - | - |
| astenia | 1 | 20 | - | - | - | - | - | - | 1 | 33,33 | - | - |
| Somnolencia | 1 | 20 | - | - | - | - | - | - | 1 | 33,33 | - | - |
| Angustia | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 33,33 | - | - |
| Calambres | - | - | - | - | - | - | - | - | 3 | 33,33 | - | - |
| Molestia G.I. | - | - | - | - | - | - | 2 | 100 | - | - | - | - |
| Pruro | - | - | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Síndrome gripal | - | - | - | - | - | - | 2 | 100 | - | - | - | - |
| Cefalea | - | - | - | - | - | - | 2 | 100 | - | - | - | - |
| Dolor abdominal | 2 | 20 | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Dolor óseo | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 25 |
| Edema Ext. | 2 | 20 | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - | - | - |
| Escalofrío | 1,1 | 40 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Fiebre | 2,2 | 40 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Diaforesis | 1 | 20 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Necrosis s ext. | 3 | 20 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Anorexia | 1 | 20 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Vómito | 1 | 20 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Hipotensión | 3 | 20 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Artalgia | 2 | 20 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Total pac. = 17 | 5 | 29,41 | 2 | 11,76 | 3 | 17,64 | 1 | 5,88 | 1 | 5,88 | 4 | 23,52 |

Acolaciones de la página anterior:

GRAVEDAD DE LA RAM

1. LEVE

2. MODERADA

3. GRAVE

4. LETAL

- AUSENCIA DE RAM

TABLA No. 16 D. EII

| RAM | ESQUEMA 1 ERVD | | ESQUEMA 2 C-MOPP | | ESQUEMA 3 MINE | | ESQUEMA 4 C-MOPP/EBVD | |
|-----------------------|-------------------|-------|---------------------|------|-------------------|------|--------------------------|------|
| | Gravedad | % | Gravedad | % | Gravedad | % | Gravedad | % |
| Alopecia | 2,2 | 40 | 2 | 100 | 2 | 100 | - | - |
| Náuseas | 2,2,2,1,1 | 100 | - | - | 2 | 100 | - | - |
| Somnolencia | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Aumento de peso | 1 | 20 | 1 | 100 | - | - | 1 | 100 |
| Estreñimiento | - | - | 2 | 100 | - | - | - | - |
| Diarrea | - | - | - | - | - | - | 2 | 100 |
| Calambres | 1 | 20 | - | - | - | - | - | - |
| Vómito | 2,2,2 | 60 | - | - | - | - | - | - |
| Edema Extremidades | 1 | 20 | - | - | - | - | - | - |
| Cansancio | 1,1 | 40 | - | - | - | - | - | - |
| Inflamación abdominal | 1 | 20 | - | - | - | - | - | - |
| Urticaria | 2 | 20 | - | - | - | - | - | - |
| Ardor G.I. | 2 | 20 | - | - | - | - | - | - |
| Prurito | 1 | 20 | - | - | - | - | - | - |
| Marco | 1,1,1,1 | 40 | - | - | - | - | - | - |
| Astenia | 1 | 20 | - | - | - | - | - | - |
| Escalofrío | 1 | 20 | - | - | - | - | - | - |
| Eritema | 2 | 20 | - | - | - | - | - | - |
| Síndrome gripal | 2 | 20 | - | - | - | - | - | - |
| Total pac. = 11 | 5 | 45,45 | 1 | 9,09 | 1 | 9,09 | 1 | 9,09 |

GRAVEDAD DE LA RAM

1. LEVE
2. MODERADA
3. GRAVE
4. LETAL
- AUSENCIA DE RAM

TABLA No. 16 E. MM

| RAM | ESQUEMA 1 COMP- IFN | | ESQUEMA 2 COMP | | ESQUEMA 3 M-P | | ESQUEMA 4 COMPA | | ESQUEMA 5 BCNU, M-P | |
|----------------|------------------------|-------|-------------------|-------|------------------|-------|--------------------|------|------------------------|-------|
| | Gravedad | % | Gravedad | % | Gravedad | % | Gravedad | % | Gravedad | % |
| Amn. peso | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 50 |
| Astenia | - | - | - | - | 1 | 50 | 1 | 100 | 1 | 50 |
| Náuseas | 2 | 33.33 | 2,2,2 | 100 | 2,2 | 100 | - | - | - | - |
| Alopecia | - | - | 2 | 33.33 | - | - | - | - | - | - |
| Vómito | 2 | 33.33 | 2 | 33.33 | 2 | 50 | - | - | - | - |
| Estreñimiento | - | - | 2 | 33.33 | - | - | 2 | 100 | - | - |
| Dif. caminar | - | - | 3 | 33.33 | - | - | - | - | - | - |
| Escalofrío | 1,1,1 | 100 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Cefalea | 1 | 33.33 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Ardor G.I. | 2,2 | 66.66 | - | - | 2 | 33.33 | 2 | 100 | - | - |
| Fiebre | 2 | 33.33 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Inf. Abd | 1 | 33.33 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Anorexia | 1 | 33.33 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Dolor Espalda | 1 | 33.33 | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Boca seca | - | - | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Total pac = 17 | 3 | 17.64 | 3 | 17.64 | 2 | 11.76 | 1 | 5.88 | 2 | 11.76 |

GRAVEDAD DE LA RAM

1. LEVE

2. MODERADA

3. GRAVE

4. LETAL

- AUSENCIA DE RAM

TABLA No. 17. RESUMEN. PORCENTAJE DE LA GRAVEDAD DE LA RAM POR ESQUEMA DE ACUERDO A LA OMS POR PADECIMIENTO

TABLA No. 17 A. LLA

| GRAVEDAD | ESQ. 1 ARAC,MTX/ PDN,MTX | | ESQ. 2 6-MP | | ESQ. 3 6-MP/MTX | | ESQ. 4 MOAP | | ESQ. 5 COAP | |
|-----------|--------------------------------|----|----------------|-----|--------------------|-------|----------------|----|----------------|-----|
| | No. Pac. | % | No. Pac. | % | No. Pac. | % | No. Pac. | % | No. Pac. | % |
| LEVE | 3 | 50 | - | - | 2 | 33,33 | 1 | 50 | - | - |
| MODERADA | 3 | 50 | 4 | 100 | 4 | 66,66 | 1 | 50 | 1 | 100 |
| GRAVE | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| LETAL | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Total RAM | 6 | | 4 | | 6 | | 2 | | 1 | |

TABLA No. 17A. LMA

| GRAVEDAD | ESQUEMA 1 ARAC/DAUNO | | ESQUEMA 2 6-MP/PDN | |
|-----------|-------------------------|-----|-----------------------|----|
| | No. Pac. | % | No. Pac. | % |
| LEVE | - | - | 1 | 20 |
| MODERADA | 2 | 100 | 14 | 80 |
| GRAVE | - | - | - | - |
| LETAL | - | - | - | - |
| Total RAM | 2 | | 5 | |

TABLA No. 17 C. LNH

| GRAVEDAD | ESQ. 1 CHOP-B | | ESQ. 2 CHOP | | ESQ. 3 MVD | | ESQ. 4 COMLA | | ESQ. 5 MINE | | ESQ. 6 P/C | |
|-----------|------------------|------|----------------|----|---------------|-----|-----------------|------|----------------|------|---------------|------|
| | No. Pac. | % | No. Pac. | % | No. Pac. | % | No. Pac. | % | No. Pac. | % | No. Pac. | % |
| LEVE | 9 | 42.8 | 3 | 50 | 1 | 100 | 3 | 42.8 | 5 | 62.5 | 6 | 42.8 |
| MODERADA | 10 | 47.6 | 3 | 50 | - | - | 4 | 57.1 | 3 | 37.5 | 9 | 64.2 |
| GRAVE | 2 | 9.52 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| LETAL | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Total RAM | 21 | | 6 | | 1 | | 7 | | 8 | | 14 | |

TABLA No. 17D. EH

| GRAVEDAD | ESQUEMA 1 EBVD | | ESQUEMA 2 C-MOPP | | ESQUEMA 3 MINE | | ESQUEMA 4 C-MOPP/EBVD | |
|-----------|-------------------|-------|---------------------|-------|-------------------|-------|--------------------------|----|
| | No. Pac. | % | No. Pac. | % | No. Pac. | % | No. Pac. | % |
| LEVE | 15 | 55.55 | 1 | 33.33 | 1 | 33.33 | 1 | 50 |
| MODERADA | 12 | 44.44 | 2 | 66.66 | 2 | 66.66 | 1 | 50 |
| GRAVE | - | - | - | - | - | - | - | - |
| LETAL | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Total RAM | 27 | | 3 | | 3 | | 2 | |

TABLA No. 17 E. MM

| GRAVEDAD | ESQUEMA 1 COMP-IFN | | ESQUEMA 2 COMP | | ESQUEMA 3 M-P | | ESQUEMA 4 COMPA | | ESQUEMA 5 BCNUM-P | |
|-----------|-----------------------|-------|-------------------|-------|------------------|----|--------------------|----|----------------------|-----|
| | No. Pac. | % | No. Pac. | % | No. Pac. | % | No. Pac. | % | No. Pac. | % |
| LEVE | 7 | 58.33 | - | - | 1 | 20 | 3 | 60 | 2 | 100 |
| MODERADA | 5 | 41.66 | 6 | 85.71 | 4 | 80 | 2 | 40 | - | - |
| GRAVE | - | - | 1 | 14.28 | - | - | - | - | - | - |
| LETAL | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Total RAM | 12 | | 7 | | 5 | | 5 | | 2 | |

TABLA No. 18. PORCENTAJE DE RAM POR PACIENTES CONSULTA EXTERNA

| No. RAM | PADECIMIENTOS | | | | | | | | | |
|---------|---------------|----|----------|-------|----------|-------|----------|------|----------|-------|
| | LLA | | LMA | | LMI | | EH | | MM | |
| | No. pac. | % | No. pac. | % | No. pac. | % | No. pac. | % | No. pac. | % |
| 1 | 6 | 60 | 1 | 33,33 | 4 | 25 | - | - | 4 | 36,36 |
| 2 | 2 | 20 | 1 | 33,33 | 3 | 18,75 | 2 | 25 | 1 | 9,09 |
| 3 | 1 | 10 | - | - | 2 | 12,5 | 2 | 25 | - | - |
| 4 | - | - | 1 | 33,33 | 2 | 12,5 | 1 | 12,5 | 5 | 45,45 |
| 5 | - | - | - | - | 2 | 12,5 | - | - | 1 | 9,09 |
| 6 | 1 | 10 | - | - | 1 | 6,25 | 1 | 12,5 | - | - |
| 7 | - | - | - | - | 1 | 6,25 | 1 | 12,5 | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - | 1 | 12,5 | - | - |
| 9 | - | - | - | - | 1 | 6,25 | - | - | - | - |

TABLA No. 19. . FRECUENCIA DE RAM EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
TABLA No. 19 A. LLA

| RAM | ESQUEMA 1 COAP | | ESQUEMA 2 VF-16,NV,PDN, ARAC | | ESQUEMA 3 COAP/ MTX,ARAC,DXM | | ESQUEMA 4 MTX,ARAC,DXM | |
|--------------------|-------------------|-------|------------------------------------|------|------------------------------------|------|---------------------------|------|
| | No. pac. | % | No. pac. | % | No. pac. | % | No. pac. | % |
| Ardor GI | 1 | 25 | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Somnolencia | 3 | 75 | 1 | 100 | 1 | 100 | - | - |
| Astenia | 3 | 75 | 1 | 100 | - | - | 1 | 100 |
| Fibre | 2 | 50 | 1 | 100 | - | - | 1 | 100 |
| Resequedad piel | 2 | 50 | - | - | - | - | - | - |
| Alopexia | 2 | 50 | - | - | - | - | - | - |
| Edema facial | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - |
| Mal sabor boca | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - |
| Reacciones Hipers. | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - |
| Inquietud | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - |
| Prurito vaginal | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - |
| Estrñimiento | 2 | 50 | 1 | 100 | 1 | 100 | - | - |
| Bradycardia | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - |
| Dism. apetito | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - |
| Hipotensión | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - |
| Calambres | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - |
| Cefalea | 1 | 25 | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Dolor Abdominal | 1 | 25 | - | - | - | - | 1 | 100 |
| Nauseas | 2 | 50 | - | - | - | - | 1 | 100 |
| Vómito | 1 | 25 | - | - | - | - | 1 | 100 |
| Diarrea | 1 | 25 | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Insomnio | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - |
| Dist. abdominal | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - |
| Disnea | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - |
| Diaforesis | 1 | 25 | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Depresión | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - |
| Edema Ext. | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - |
| Tos seca | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - |
| Constipación | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - |
| Prurito | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - |
| Dolor cadera | 1 | 25 | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Flebitis | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - |
| Aum sens. olfato | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - |
| Anorexia | 1 | 25 | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Fatiga | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - |
| Aumento apetito | 1 | 25 | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Artralgia | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - |
| Ansiedad | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - |
| Boca seca | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Adorm. mandibula | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Acné | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Ataxia | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Escalofrío | - | - | - | - | - | - | 1 | 100 |
| Dolor dental | - | - | - | - | - | - | 1 | 100 |
| Dolor pralzado. | - | - | - | - | - | - | 1 | 100 |
| Total pac. (22). | 4 | 18.18 | 1 | 4.54 | 1 | 4.54 | 1 | 4.54 |

CONTINUA..

TABLA No. 19 B. LLA

| RAM | ESQUEMA 5 COAP/MTX, Ac. FOLINICO | | ESQUEMA 6 DXM | | ESQUEMA 7 ARAC,NV, PDN | | ESQUEMA 8 ARAC,NV /MTX,DXM,ARAC | |
|------------------|--|------|------------------|------|---------------------------|-------|---------------------------------------|-------|
| | No. pac. | % | No. pac. | % | No. pac. | % | No. pac. | % |
| Ardor GI | - | - | - | - | 3 | 75 | - | - |
| Somnolencia | 1 | 100 | - | - | 3 | 75 | 3 | 100 |
| Astenia | 1 | 100 | - | - | 3 | 75 | 3 | 100 |
| Fibre | 1 | 100 | 1 | 100 | 4 | 100 | 3 | 100 |
| Resequedad piel | 1 | 100 | - | - | 2 | 50 | - | - |
| Alopecia | 1 | 100 | - | - | - | - | - | - |
| Acidez estomacal | - | - | - | - | 1 | 25 | - | - |
| Oraquitis | - | - | - | - | 1 | 25 | 1 | 33.33 |
| Vision burrosa | - | - | - | - | 1 | 25 | 1 | 33.33 |
| Dolor ojeo | - | - | - | - | 1 | 25 | 1 | 33.33 |
| Dolor torax | - | - | - | - | 1 | 25 | 1 | 33.33 |
| Estrñimiento | - | - | 1 | 100 | 1 | 25 | - | - |
| Sud grial | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Dism. apetito | - | - | - | - | 1 | 25 | - | - |
| Hipotension | - | - | - | - | 3 | 75 | - | - |
| Calambres | - | - | - | - | 1 | 25 | 1 | 33.33 |
| Cefalea | 1 | 100 | 1 | 100 | 4 | 100 | 3 | 100 |
| Dolor Abdominal | - | - | - | - | 2 | 50 | - | - |
| Nauseas | - | - | - | - | 4 | 100 | 3 | 100 |
| Vomito | - | - | 1 | 100 | 2 | 50 | 1 | 33.33 |
| Diarrea | - | - | - | - | 2 | 50 | 1 | 33.33 |
| Insomnio | - | - | - | - | - | - | 1 | 33.33 |
| Dist. abdominal | - | - | - | - | 1 | 25 | 1 | 33.33 |
| Disnea | - | - | - | - | - | - | 1 | 33.33 |
| Diaforesis | - | - | - | - | 1 | 25 | 2 | 66.66 |
| Depresion | 1 | 100 | - | - | 2 | 50 | 1 | 33.33 |
| Edema Ext. | 1 | 100 | - | - | 1 | 25 | 1 | 33.33 |
| Tos seca | - | - | 1 | 100 | - | - | 1 | 33.33 |
| Nerviosismo | - | - | - | - | - | - | 1 | 33.33 |
| Prurito | - | - | - | - | 1 | 25 | 1 | 33.33 |
| Taquicardia | - | - | - | - | 1 | 25 | 2 | 66.66 |
| Flebitis | - | - | - | - | 1 | 25 | - | - |
| Eruptos | - | - | - | - | 1 | 25 | - | - |
| Anorexia | - | - | - | - | 1 | 25 | - | - |
| Dism. peso | - | - | - | - | 1 | 25 | - | - |
| Aumento apetito | - | - | - | - | 1 | 25 | - | - |
| Artralgia | - | - | - | - | 2 | 50 | - | - |
| Ansiedad | - | - | - | - | 1 | 25 | - | - |
| Boca seca | 1 | 100 | - | - | 1 | 25 | 2 | 66.66 |
| Rash pralizado. | - | - | - | - | 1 | 25 | 1 | 33.33 |
| Letargo | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Ataxia | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Escalofrio | - | - | - | - | 2 | 50 | 1 | 33.33 |
| Dolor dental | - | - | - | - | 2 | 50 | - | - |
| Ardor lengua | - | - | - | - | 1 | 25 | - | - |
| Dermatitis | - | - | - | - | 1 | 25 | - | - |
| Mucositis | 1 | 100 | - | - | 1 | 25 | 1 | 33.33 |
| Dolor estomacal | 1 | 100 | - | - | 1 | 25 | - | - |
| Total pac. (22) | 1 | 4.54 | 1 | 4.54 | 4 | 18.18 | 3 | 13.63 |

TABLA No. 19 C. LLA

| RAM | ESQUEMA 9 QT IT/ NV | | ESQUEMA 10 6-MP, PDN, CFM | | ESQUEMA 11 QT IT/ PDN VCR, VP-16 ASP | | ESQUEMA 12 ARAC/VP-16 | | ESQUEMA *13 PAC S/QT | |
|-------------------|------------------------|------|---------------------------------|------|--|------|--------------------------|------|-------------------------|------|
| | No. pac | % | No. pac | % | No. pac | % | No. pac | % | No. pac | % |
| Ardor G I | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Somnolencia | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 50 |
| Astenia | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 50 |
| Fiebre | - | - | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 50 |
| Resequedad pial | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Inquietud | 1 | 100 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Estrechimiento | - | - | - | - | 1 | 100 | 1 | 100 | - | - |
| Dism. apetito | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Hipotensión | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - | - | - |
| Catambres | 1 | 100 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Cefalea | 1 | 100 | - | - | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 50 |
| Dolor abdominal | 1 | 100 | - | - | 1 | 100 | - | - | 1 | 50 |
| Náusea | 1 | 100 | - | - | 1 | 100 | - | - | 1 | 50 |
| Vómito | 1 | 100 | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Diarrea | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - | 1 | 50 |
| Insomnio | - | - | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Diaforesis | 1 | 100 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Depresión | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | - | - |
| Tos seca | - | - | 1 | 100 | - | - | 1 | 100 | 1 | 50 |
| Prurito | - | - | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Flebitis | 1 | 100 | - | - | 1 | 100 | 1 | 100 | - | - |
| Anorexia | 1 | 100 | - | - | 1 | 100 | 1 | 100 | - | - |
| Fatiga | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Artralgia | 1 | 100 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Boca seca | - | - | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Acne | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Escalofrío | 1 | 100 | 1 | 100 | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Dolor dental | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Dolor grillizado. | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - | - | - |
| Mucositis | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Letargo | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Rash grillizado. | - | - | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Dolor torax | 1 | 100 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Dolor óseo | 1 | 100 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Visión borrosa | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Nerviosismo | 1 | 100 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Dolor lómbar | 1 | 100 | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Dolor espalda | 1 | 100 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Mialgia | 1 | 100 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Ictericia | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Vértigo | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Epistaxis | - | - | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Erupción Cut. | - | - | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Cansancio | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 50 |
| Total pac. (22) | 1 | 4.54 | 1 | 4.54 | 1 | 4.54 | 1 | 4.54 | 2 | 9.09 |

TABLA No. 20. FRECUENCIA DE RAM EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
LMA

| RAM | ESQUEMA 1 ARAC/IDA | | ESQUEMA 2 ARAC/DAU | | ESQUEMA 3 G-MP/PDN | | ESQUEMA 4 ARAC/VP-16 | | ESQUEMA 5 QT.IT/VY | | ESQUEMA 6 ARAC | |
|---------------|-----------------------|-------|-----------------------|-------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-----------------------|------|-------------------|------|
| | pac. | % | pac. | % | pac. | % | pac. | % | pac. | % | pac. | % |
| Artralgia | 2 | 28,57 | 1 | 50 | 1 | 50 | - | - | - | - | - | - |
| Fiebre | 5 | 71,42 | 2 | 100 | 2 | 100 | 1 | 100 | - | - | 1 | 100 |
| Mialgia | 1 | 14,28 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Inquietud | 1 | 14,28 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Estreñimiento | 1 | 14,28 | 1 | 50 | - | - | - | - | - | - | 1 | 100 |
| Somnolencia | 4 | 57,14 | 1 | 50 | 2 | 100 | 1 | 100 | - | - | 1 | 100 |
| Depresión | 1 | 14,28 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Náuseas | 7 | 100 | 1 | 50 | 1 | 50 | - | - | 1 | 100 | 1 | 100 |
| Vómito | 6 | 85,71 | 1 | 50 | - | - | - | - | 1 | 100 | 1 | 100 |
| Hipotensión | 4 | 57,14 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Dist. abd. | 1 | 14,28 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Boca seca | 3 | 42,85 | 1 | 50 | 2 | 100 | - | - | - | - | - | - |
| Dolor ocular | 1 | 14,28 | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Astenia | 5 | 71,42 | 1 | 50 | 1 | 50 | - | - | - | - | - | - |
| Anorexia | 3 | 42,85 | - | - | 1 | 50 | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Constipación | 1 | 14,28 | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Diaforesis | 2 | 28,57 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Edema ext. | 3 | 42,85 | 1 | 50 | 1 | 50 | - | - | - | - | - | - |
| Ansiedad | 2 | 28,57 | 1 | 50 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Taquicardia | 4 | 57,14 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Vértigo | 1 | 14,28 | 1 | 50 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Cefalea | 5 | 71,42 | 1 | 50 | 1 | 50 | 1 | 100 | 1 | 100 | - | - |
| Inf. gérmenes | 2 | 28,57 | 1 | 50 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Dolor abd. | 4 | 57,14 | 1 | 50 | 1 | 50 | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Trans. visual | 1 | 14,28 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Edema pulmo | 1 | 14,28 | - | - | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Dolor oso | 1 | 14,28 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Diarrea | 1 | 14,28 | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Aloppecia | 1 | 14,28 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Tos cyp. | 2 | 23,57 | 1 | 50 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Flebitis | 1 | 14,28 | 1 | 50 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Aum. apetito | 1 | 14,28 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Prurito | 1 | 14,28 | 1 | 50 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Malestar genl | 2 | 28,57 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Disnea | 1 | 14,28 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Insomnio | - | - | 1 | 50 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Escalofrío | - | - | 1 | 50 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Rash | - | - | 1 | 50 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Ardor GI | - | - | 1 | 50 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Dolor estom. | - | - | 1 | 50 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Reseq. piel | - | - | 1 | 50 | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Dism. apetito | - | - | 1 | 50 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Mucositis | - | - | 1 | 50 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Hematuria | - | - | - | - | 1 | 50 | - | - | - | - | - | - |
| Hipertensión | - | - | - | - | 1 | 50 | - | - | - | - | - | - |
| Fatiga | - | - | - | - | 1 | 50 | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Dolor tórax | - | - | - | - | 1 | 50 | - | - | - | - | - | - |
| Total pav. 14 | 7 | 50 | 2 | 14,28 | 2 | 14,28 | 1 | 7,14 | 1 | 7,14 | 1 | 7,14 |

TABLA No. 21. FRECUENCIA DE RAM EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

LNIH

| RAM | ESQUEMA 1 CFM,IDA, VCR,PDN | | ESQUEMA 2 BCNU,ARAC, HIDRO,VINBLAD | | ESQUEMA 3 CARBOP,DXM, ARAC | | ESQUEMA 4 S/ESQ. | |
|------------------|----------------------------------|----|--|------|----------------------------------|------|---------------------|----|
| | No. pac. | % | No. pac. | % | No. pac. | % | No. pac. | % |
| Estreñimiento | 1 | 50 | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Malestar gen. | 1 | 50 | - | - | - | - | - | - |
| Náuseas | 1 | 50 | 1 | 100 | - | - | 2 | 50 |
| Ardor G.L. | 1 | 50 | - | - | - | - | - | - |
| Somnolencia | 1 | 50 | - | - | 1 | 100 | 3 | 75 |
| Dolor abdominal | 1 | 50 | 1 | 100 | - | - | 1 | 25 |
| Vómito | 1 | 50 | - | - | - | - | 1 | 25 |
| Anorexia | 1 | 50 | - | - | - | - | - | - |
| Hipotensión | 1 | 50 | - | - | - | - | 2 | 50 |
| Dolor grañizado. | 1 | 50 | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Fiebre | - | - | 1 | 100 | - | - | 1 | 25 |
| Cefalea | - | - | 1 | 100 | - | - | 2 | 50 |
| Rash | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Cansancio | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Urticaria | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Lagrimeo ocular | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Disnea | - | - | - | - | - | - | 1 | 25 |
| Boca seca | - | - | - | - | - | - | 1 | 25 |
| Astenia | - | - | - | - | - | - | 2 | 50 |
| Mareo | - | - | - | - | - | - | 1 | 25 |
| Diaforesis | - | - | - | - | - | - | 1 | 25 |
| Leucopenia | - | - | - | - | - | - | 1 | 25 |
| Tos e/exp. | - | - | - | - | - | - | 1 | 25 |
| Flebitis | - | - | - | - | - | - | 1 | 25 |
| Inquietus | - | - | - | - | - | - | 1 | 25 |
| Dolor toráx | - | - | - | - | - | - | 1 | 25 |
| Total pac. = 8 | 2 | 25 | 1 | 12.5 | 1 | 12.5 | 4 | 50 |

TABLA No. 22. FRECUENCIA DE RAM EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

EH

| RAM | ESQUEMA 1 S/QT | |
|----------------|-------------------|-----|
| | No. pac. | % |
| Astenia | 1 | 100 |
| Somnolencia | 1 | 100 |
| Fiebre | 1 | 100 |
| Taquicardia | 1 | 100 |
| Total pac. = 1 | 1 | 100 |

TABLA No. 23. FRECUENCIA DE RAM EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
MM

| RAM | ESQUEMA 1 VCR,DXM, DAUNO | | ESQUEMA 2 VP-16,DXM CFM | | ESQUEMA 3 MFL/PDN | | ESQUEMA 4 PDN | | ESQUEMA 5 CLORAM/ DXM | | ESQUEMA 6 S/QT | |
|-----------------|--------------------------------|-----|-------------------------------|-----|----------------------|-----|------------------|-----|-----------------------------|-----|-------------------|-----|
| | pac. | % | pac. | % | pac. | % | pac. | % | pac. | % | pac. | % |
| Tos | 2 | 50 | 1 | 100 | - | - | - | - | - | - | 1 | 50 |
| Somnolencia | 4 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 2 | 100 |
| Náuseas | 2 | 50 | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 50 |
| Depresión | 3 | 75 | - | - | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Flebitis | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Edema | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - | 1 | 100 | 1 | 50 |
| Disnea | 1 | 25 | 1 | 100 | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Inquietud | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 50 |
| Dolor ext. | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Constipación | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Fiebre | 1 | 25 | 1 | 100 | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Taquicardia | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Hematuria | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 50 |
| Anorexia | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Anemia | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Mal sabor | 1 | 25 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Cefalea | - | - | 1 | 100 | - | - | 1 | 100 | - | - | 1 | 50 |
| Astenia | - | - | 1 | 100 | - | - | 1 | 100 | - | - | 1 | 50 |
| Mal. oral | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - | - | - | 1 | 50 |
| Dolor torác. | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Estreñimiento | - | - | 1 | 100 | - | - | 1 | 100 | - | - | 1 | 50 |
| Diáforesis | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Dolor espalda | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Insomnio | - | - | - | - | - | - | 1 | 100 | 1 | 100 | - | - |
| Ardor GI | - | - | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Ressequedad | - | - | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Desorientación | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Boca seca | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Dolor gargala. | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Dolor oseo | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 50 |
| Fatiga | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 50 |
| Vómito | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 50 |
| Urticaria | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 50 |
| Total pac. = 10 | 4 | 40 | 1 | 10 | 1 | 10 | 1 | 10 | 1 | 10 | 2 | 20 |

TABLA No. 24. RESUMEN. PRINCIPALES RAM EN LOS DIFERENTES PADECIMIENTOS

| RAM | PADECIMIENTOS | | | | | |
|----------------|---------------|-------|-------|-------|------|-------|
| | LLA % | LMA % | LNH % | EII % | MM % | % |
| Fiebre | 77.27 | 78.57 | 25 | 100 | 30 | 59.64 |
| Somnolencia | 77.27 | 64.28 | 62.5 | 100 | 100 | 73.68 |
| Astenia | 77.27 | 50 | 25 | 100 | 30 | 53.63 |
| Ardor GI | 22.27 | 7.14 | 12.5 | - | 10 | 14.03 |
| Inquietud | 9.09 | 7.14 | 12.5 | - | 20 | 10.52 |
| Estrechimiento | 36.36 | 21.42 | - | - | 30 | 24.56 |
| Cefalea | 68.18 | 64.28 | 37.5 | - | 30 | 35.08 |
| Taquicardia | 13.63 | 28.57 | - | 100 | 10 | 15.78 |
| Náusea | 59.09 | 78.57 | 50 | - | 30 | 54.38 |
| Vómito | 36.36 | 64.28 | 25 | - | 10 | 35.08 |
| Disnea | 9.09 | 21.42 | 12.5 | - | 30 | 15.78 |
| Diáforesis | 27.27 | 14.28 | 12.5 | - | 10 | 17.54 |
| Tos | 27.27 | 21.42 | 12.5 | - | 40 | 24.56 |
| Flebitis | 22.27 | 14.28 | 12.5 | - | 10 | 15.78 |
| Anorexia | 27.27 | 35.71 | 12.5 | - | 20 | 24.56 |
| Boca seca | 27.27 | 42.85 | 12.5 | - | 10 | 24.56 |
| Dolor tórax | 13.63 | 7.14 | 12.5 | - | 10 | 10.52 |
| Resaca piel | 27.27 | 14.28 | - | - | 10 | 15.78 |
| Diarrea | 31.81 | 14.28 | - | - | - | 15.78 |
| Dolor abd. | 31.81 | 50 | 37.5 | - | - | 29.82 |
| Insomnio | 13.63 | 7.14 | - | - | 20 | 10.52 |
| Depresión | 40.90 | 7.14 | - | - | 40 | 24.56 |
| Constipación | 4.54 | 7.14 | - | - | 10 | 5.26 |
| Ansiedad | 9.09 | 14.28 | - | - | - | 7.01 |
| Rash | 13.63 | 7.14 | 12.5 | - | - | 7.01 |
| Artralgia | 18.18 | 28.57 | - | - | - | 14.03 |
| Dolor óseo | 13.63 | 7.14 | - | - | 10 | 8.77 |
| Atopeia | 13.63 | 7.14 | - | - | - | 7.01 |
| Mal sabor | 4.54 | - | - | - | 10 | 3.50 |
| Dist. abd. | 13.63 | 7.14 | - | - | - | 7.01 |
| Hipotensión | 22.72 | 28.57 | 37.5 | - | - | 21.05 |
| Edema ext. | 18.18 | 35.71 | - | - | - | 15.78 |
| Edema facial | 4.54 | 7.14 | - | - | - | 3.50 |
| Fatiga | 9.09 | 14.28 | - | - | 10 | 8.77 |
| Aum. apetito | 13.63 | 7.14 | - | - | - | 7.01 |
| Escalofrío | 31.81 | 7.14 | - | - | - | 14.03 |
| Dolor gástr. | 9.09 | - | 12.5 | - | 10 | 7.01 |
| Mucositis | 18.18 | 7.14 | - | - | - | 8.77 |
| Prurito | 18.18 | 14.28 | - | - | - | 10.52 |
| Inf. x germen. | 4.54 | 21.42 | - | - | - | 7.01 |
| Dolor espalda | 4.54 | - | - | - | 10 | 3.50 |
| Mialgia | 4.54 | 7.14 | - | - | - | 3.50 |
| Vértigo | 4.54 | 14.28 | - | - | - | 5.26 |
| Cansancio | 4.54 | - | 12.5 | - | - | 3.50 |
| Erupción Cut. | 4.54 | 7.14 | - | - | - | 3.50 |
| Hematuria | - | 7.14 | - | - | 10 | 3.50 |
| Urticaria | - | - | 12.5 | - | 10 | 3.50 |
| Mareo | - | 7.14 | 12.5 | - | - | 3.50 |

TABLA No. 25. PACIENTES QUE INGRESAN POR SEGUNDA OCASION AL HOSPITAL

TABLA No. 25 A. LLA

| RAM | ESQUEMA 1 ARAC/VP-16 | | ESQUEMA 2 PDN / VCR | | ESQUEMA 3 PDV,VCR / QT IT | | ESQUEMA 4 NV,VP-16, ARAC,MTX,DXM | |
|-----------------|-------------------------|-----|------------------------|-----|---------------------------------|-----|--|-----|
| | No. pac | % | No. pac. | % | No. pac. | % | No. pac. | % |
| Inquietud | 1 | 100 | - | - | - | - | - | - |
| Diaforesis | 1 | 100 | - | - | - | - | - | - |
| Fiebre | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 |
| Anstesia | 1 | 100 | - | - | - | - | 1 | 100 |
| Náuseas | 1 | 100 | 1 | 100 | - | - | 1 | 100 |
| Distensión abd. | 1 | 100 | - | - | - | - | - | - |
| Escalofrío | 1 | 100 | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Boca seca | 1 | 100 | - | - | - | - | - | - |
| Vómito | 1 | 100 | - | - | 1 | 100 | 1 | 100 |
| Inf. gérmenes | 1 | 100 | - | - | - | - | - | - |
| Diarrea | 1 | 100 | - | - | - | - | 1 | 100 |
| Tos c/exp. | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Depresión | - | - | 1 | 100 | 1 | 100 | - | - |
| Somnolencia | - | - | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 |
| Estríñimiento | - | - | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Hipotensión | - | - | - | - | 1 | 100 | 1 | 100 |
| Dolor espalda | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Ardor lengua | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Cefalea | - | - | 1 | 100 | 1 | 100 | - | - |
| Calambres | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Aum. apetito | - | - | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Mareo | - | - | - | - | - | - | 1 | 100 |
| Rash | - | - | - | - | - | - | 1 | 100 |
| Prurito | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Dolor abdominal | - | - | - | - | - | - | 1 | 100 |
| Anorexia | - | - | - | - | - | - | 1 | 100 |
| Total pac. = 4 | 1 | 25 | 1 | 25 | 1 | 25 | 1 | 25 |

TABLA No. 25 B. LMA

| RAM | ESQUEMA 1 ARAC / IDA | |
|-----------------------|-------------------------|-------|
| | No. pac. | % |
| Náuseas | 3 | 100 |
| Fiebre | 1 | 33.33 |
| Ansiedad | 1 | 33.33 |
| Cefalea | 2 | 66.66 |
| Escalofrío | 1 | 33.33 |
| Vómito | 2 | 66.66 |
| Somnolencia | 1 | 33.33 |
| Astenia | 1 | 33.33 |
| Prurito | 1 | 33.33 |
| Erupción Cutánea | 1 | 33.33 |
| Edema en extremidades | 1 | 33.33 |
| Depresión | 2 | 66.66 |
| Visión Borrosa | 1 | 33.33 |
| Ardor G I | 1 | 33.33 |
| Diarrea | 1 | 33.33 |
| Mareo | 1 | 33.33 |
| Hipertensión | 1 | 33.33 |
| Disminución apetito | 1 | 33.33 |
| Inquietud | 1 | 33.33 |
| Hipotensión | 1 | 33.33 |
| Alopecia | 1 | 33.33 |
| Dolor abdominal | 1 | 33.33 |
| Dia fóresis | 1 | 33.33 |
| Distención abdominal | 1 | 33.33 |
| Anorexia | 1 | 33.33 |
| Rubor facial | 1 | 33.33 |
| Tos seca | 1 | 33.33 |
| Total pacientes = 3 | 3 | 100 |

TABLA No. 25 C. MM

| RAM | ESQUEMA 1 VAD | | ESQUEMA 2 VP-16.CFM,DXM | | ESQUEMA 3 MFL/DXM | |
|----------------------|------------------|-------|----------------------------|-------|----------------------|-----|
| | No. pac. | % | No. pac. | % | No. pac. | % |
| Hipertensión | 1 | 33.33 | - | - | - | - |
| Resequedad piel | 1 | 33.33 | - | - | - | - |
| Escalofrío | 1 | 33.33 | - | - | - | - |
| Ansiedad | 1 | 33.33 | - | - | - | - |
| Dolor mandibular | 1 | 33.33 | - | - | - | - |
| Prurito | 1 | 33.33 | - | - | - | - |
| Calambres | 1 | 33.33 | - | - | - | - |
| Astenia | 2 | 66.66 | - | - | - | - |
| Somnolencia | 3 | 100 | 1 | 100 | - | - |
| Convulsiones | 1 | 33.33 | - | - | - | - |
| Desorientación | 1 | 33.33 | - | - | - | - |
| Cefalea | 1 | 33.33 | - | - | - | - |
| Depresión | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 |
| Edema extremidades | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Tos e/ expectoración | 1 | 33.33 | - | - | - | - |
| Dolor estomacal | 1 | 33.33 | - | - | - | - |
| Estrñimiento | 1 | 33.33 | 1 | 33.33 | - | - |
| Insomnio | 1 | 33.33 | - | - | - | - |
| Fiebre | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Dolor espalda | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Inquietud | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Diáforesis | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Disnea | - | - | 1 | 100 | - | - |
| Total pac = 5 | 3 | 60 | 1 | 20 | 1 | 20 |

TABLA No. 26 RESUMEN. PRINCIPALES RAM EN LOS DIFERENTES PADECIMIENTOS PACIENTES QUE INGRESAN POR SEGUNDA OCASION

| RAM | PADECIMIENTOS | | | |
|-----------------|---------------|----------|---------|------------|
| | LLA % | LMA % | MM % | Total % |
| Inquietud | 25 | 33.33 | 20 | 25 |
| Diaforesis | 25 | 33.33 | 20 | 25 |
| Fiebre | 100 | 33.33 | 20 | 50 |
| Astenia | 50 | 33.33 | 40 | 41.66 |
| Escalofrío | 50 | 33.33 | 20 | 33.33 |
| Cefalea | 50 | 66.66 | 20 | 41.66 |
| Prurito | 25 | 33.33 | 20 | 25 |
| Náuseas | 75 | 100 | - | 50 |
| Distención abd. | 25 | 33.33 | - | 16.66 |
| Vómito | 75 | 66.66 | - | 41.66 |
| Diarrea | 50 | 33.33 | - | 25 |
| Tos c/exp. | 25 | 33.33 | 20 | 25 |
| Depresión | 50 | 66.66 | 60 | 58.33 |
| Somnolencia | 75 | 33.33 | 100 | 66.66 |
| Estríñimiento | 25 | - | 40 | 25 |
| Mareo | 25 | 33.33 | - | 16.66 |
| Dolor abd. | 25 | 33.33 | - | 16.66 |
| Anorexia | 25 | 33.33 | - | 16.66 |
| Ansiedad | | 33.33 | 20 | 16.66 |
| Edema ext. | | 33.33 | 20 | 16.66 |
| Hipertensión | | 33.33 | 20 | 16.66 |
| Total pac.= 12 | | | | |

TABLA No. 27. COMPARACION DE LAS RAM EN PACIENTES QUE FUERON ESTUDIADOS POR SEGUNDA OCASION

TABLA No. 27 A. LMA

| NO. PACIENTES | 1a. VEZ | REINGRESO |
|-------------------|----------------------------|----------------------------|
| | 3 Esquema ARAC / IDA | 3 Esquema ARAC / IDA |
| Fiebre | x | " |
| Artralgia | x,x | |
| Mialgia | x | |
| Inquietud | x | " |
| Estrñimiento | x | |
| Somnolencia | x,x | " |
| Depresión | x | " |
| Náuseas | x,x,x | " |
| Vómito | x,x,x | " |
| Hipotensión | x,x | " |
| Dist. abdominal | x | " |
| Boca seca | x,x | |
| Irritación ocular | x | |
| Astenia | x,x | " |
| Anorexia | x | " |
| Constipación | x | " |
| Diáforésis | x | " |
| Edema ext. | x,x | " |
| Ansiedad | x | " |
| Taquicardia | x | |
| Vértigo | x | |
| Cefalea | x | |
| Inf. gérmenes | x | |
| Ansiedad | | " |
| Escalofrío | | " |
| Prurito | | " |
| Eritema | | " |
| Visión borrosa | | " |
| Ardor GI | | " |
| Diarrea | | " |
| Mareo | | " |
| Hipertensión | | " |
| Dis. apetito | | " |
| Alopecia | | " |
| Dolor abd. | | " |
| Ruho facial | | " |
| Tus seca | | " |

TABLA No. 27 B. MM

| RAM | 1a. OCASION | | | 2a. OCASION | | |
|-----------------|-------------|-------------|------------------------|-------------|-------------|-----------------------|
| | PAC. A,B. | PAC. C | PAC. D | PAC.A,B | PAC. C | PAC. D |
| | Esquema VAD | Esquema M-P | Esquema VP-16, DXM,CFM | Esqema VAD | Esquema M-P | Esquema VP-16 DXM,CFM |
| Cefalea | | | x | | | |
| Astenia | | | x | | | |
| Malestar geral. | | | x | | | |
| Disnea | | | x | | | * |
| Dolor tórax | | | x | | | |
| Tos c/ esp. | x | | x | * | | |
| Somnolencia | x,x | x | x | | | * |
| Estrabimienta | | | x | * | | * |
| Diáforesis | | | x | | | * |
| Dolor espalda | | | x | | | * |
| Fiebre | | | x | | | * |
| Depresión | x | | | * | * | * |
| Inquietud | x | | | | | * |
| Náuseas | | | | | | |
| Dolor óseo | | | | | | |
| Edema | | | | * | | |
| Fatiga | | | | | | |
| Vómito | | | | * | | |
| Urticaria | | | | | | |
| Bradycardia | x | | | | | |

TABLA No. 28. INDICA CUAL ES EL NUMERO DE RAM MAS FRECUENTEMENTE OBSERVADAS POR PADECIMIENTO

TABLA No. 28 A. LLA

| INTERVALO (RAM) | No. PACIENTES | % |
|-----------------|---------------|-------|
| 1 - 5 | 2 | 9.09 |
| 6 - 10 | 9 | 40.90 |
| 11 - 15 | 3 | 13.63 |
| 16 - 20 | 4 | 18.18 |
| 21 - 25 | 4 | 18.18 |
| TOTAL | 22 | |

TABLA No. 28 B. LMA

| INTERVALO (RAM) | No. PACIENTES | % |
|-----------------|---------------|-------|
| 1 - 5 | 1 | 7.14 |
| 6 - 10 | 7 | 50 |
| 11 - 15 | 4 | 57.14 |
| 16 - 20 | 1 | 7.14 |
| 21 - 25 | 1 | 7.14 |
| TOTAL | 14 | |

TABLA No. 28 C. LNH

| INTERVALO (RAM) | No. PACIENTES | % |
|-----------------|---------------|------|
| 1 - 5 | 5 | 62.5 |
| 6 - 10 | 3 | 37.5 |
| TOTAL | 8 | |

TABLA No. 28 D. EH

| INTERVALO (RAM) | No. PACIENTES | % |
|-----------------|---------------|-----|
| 1 - 5 | 1 | 100 |
| TOTAL | 1 | |

TABLA No. 28E. MM

| INTERVALO (RAM) | No. PACIENTES | % |
|-----------------|---------------|----|
| 1 - 5 | 5 | 50 |
| 6 - 10 | 3 | 30 |
| 11 - 15 | 2 | 20 |
| TOTAL | 10 | |

TABLA No. 29. INDICA CUAL ES EL NUMERO DE RAM MAS FRECUENTEMENTE OBSERVADAS POR PADECIMIENTO EN PACIENTES DE 2a. OCASION.

TABLA No. 29A. LMA

| INTERVALO (RAM) | No. PACIENTES | % |
|------------------------|----------------------|----------|
| 1 - 5 | 2 | 66.66 |
| 25 - 30 | 1 | 33.33 |
| TOTAL | 3 | |

TABLA No. 29B. MM

| INTERVALO (RAM) | No. PACIENTES | % |
|------------------------|----------------------|----------|
| 1 - 5 | 3 | 60 |
| 6 - 10 | 1 | 20 |
| 11 - 15 | 1 | 20 |
| TOTAL | 5 | |

ANÁLISIS DE RESULTADOS

- La frecuencia de la RAM en un estudio retrospectivo y prospectivo es diferente, esto se debe a que en un estudio prospectivo existe un seguimiento directo del paciente, lo que nos permite una observación directa, no así, en un estudio retrospectivo.

- Las RAM más frecuentes en un estudio retrospectivo fueron fiebre, cefalea, náusea, vómito, diarrea, anemia, dolor abdominal, infección de gérmenes oportunistas y edema en extremidades.

- La náusea, vómito, ardor G.I., escalofrío, fiebre, cefalea, estreñimiento, inflamación abdominal, somnolencia, astenia, anorexia, diarrea y mareo son RAM inmediatas (entre 0 - 12 horas), en el caso de la alopecia, aumento de peso, dolor de espalda, artralgia y aumento de apetito son RAM mediatas (entre 1 - 7 días).

- El estudio de la Causalidad de la RAM sólo se realizó en pacientes de Consulta externa, esto se debe a que este tipo de pacientes sólo reciben de 4 a 5 medicamentos que conforman su Esquema Terapéutico administrado de acuerdo a su padecimiento y son pacientes menos comprometidos. Dependiendo de que tan avanzada este su padecimiento y del tipo de enfermedad se hospitalizan, en estos casos los pacientes que son hospitalizados reciben un mayor número de medicamentos desde su ingreso al Hospital teniendo un promedio de 8 medicamentos al día, muchos de los cuales pueden causar una misma RAM, lo cual impide una mejor evaluación por medicamentos.

- El Estudio de la Causalidad de la RAM fue hecho tomando en cuenta los Esquemas Terapéuticos en cada padecimiento oncohematológico (LLA, LMA, LNH, EH, MM) debido a que las características del paciente impidieron la evaluación por medicamento.

- La Causalidad de la RAM de acuerdo al Algoritmo de Naranjo en los diferentes padecimientos oncohematológicos mostró el siguiente comportamiento:

Posible > Probable> Probada esto es, que dentro del análisis de la Causalidad de la RAM resulta difícil hacer una evaluación más precisa por el tipo de pacientes.

El análisis basado en la Gravedad de la RAMA se observó:

- LA Leve ,moderada
- LA Leve, moderada
- LNH Leve, moderada y grave
- EH Leve, moderada
- MM Leve, moderada y grave

esto se debió al tipo de pacientes que fue estudiado.

- Los Esquemas Terapéuticos con mayor frecuencia de RAM en la Consulta Externa para cada padecimiento son:

- LLA Mercaptopurina, Metotrexate
- LMA Mercaptopurina, Prednisona
- LNH CHOP: Ciclofosfamida, Epirrubicina, Vincristina y Prednisona
- EH ABVD: Epirrubicina, Bleomicina, Vinblastina y Dacarbacina.
- MM COMP: Ciclofosfamida, Vincristina, Meifalán y Prednisona

En el caso LNH, EH y MM son padecimientos que por lo regular no requieren de hospitalización, sólo en casos en donde el paciente esta muy grave o son pacientes refractarios, para LLA, LMA estos pacientes si requieren de hospitalización por el tipo de padecimiento en donde inician una etapa de inducción , por lo que en la consulta sólo se les administra medicamentos de mantenimiento.

- Los Esquemas Terapéuticos con mayor frecuencia de RAM en el Hospital para cada padecimiento son los siguientes:

- LLA COAP: Ciclofosfamida, Vincristina, Ciratabina y Prednisona
Ara-C, NV, PDN: Mitoxantrone , Citarabina y Prednisona
- LMA Ara-C/Dauno: Citarabina, Daunorrubicina
Ara-C/Ida: Citarabina, Idarrubicina
- LNH CHOP: Ciclofosfamida, Daunorrubicina, Vincristina y Prednisona
- EH Sin aplicación de quimioterapia
- MM VAD: Vincristina, Daunorrubicina y Dexametasona

Para los padecimientos de LLA y LMA estos son Esquemas Terapéuticos de Inducción en donde se trata de erradicar las células leucémicas, los principales esquemas para LLA son COAP y Ara-C, NV, PDN utilizados de acuerdo a los protocolos de investigación en el Departamento de Hematología del C.M.N. La Raza, por ésta razón hay medicamentos que en un esquema cambian como es el caso de COAP en donde de se administra Idarrubicina (medicamento en investigación) por Daunorrubicina.

En el caso de la LMA el principal Esquema es Ara-C con Daunorrubicina pero se puede modificar éste medicamento por Idarrubicina si el protocolo de investigación así lo requiere o si la Daunorrubicina se encuentra agotada.

Para LNH el Esquema Terapéutico tanto en la Consulta externa como en el Hospital es CHOP, los pacientes que son hospitalizados algunas ocasiones se debe a que viven lejos y para ellos es más económico internarse, y/o se encuentran graves y requieren hospitalización. Para EH sólo hay un paciente y no recibió quimioterapia.

Para MM los pacientes que son hospitalizados estan en la etapa refractaria de su enfermedad y en donde los esquemas de primera elección ya no tienen efecto terapéutico y se les administra el esquema VAD.

- La frecuencia de la RAM en pacientes de Consulta Externa para los padecimientos LLA y LMA es menor en comparación con la frecuencia de la RAM en el Hospital, como se mencionó anteriormente, este tipo de padecimientos requieren que la quimioterapia sea administrada en el Hospital, los pacientes hospitalizados reciben un mayor número de medicamentos desde su ingreso presentándose algunas reacciones, no sólo se les administra la quimioterapia sino algunos otros medicamentos que se necesitan como profilaxis al tratamiento, provocando un aumento en las reacciones adversas a medicamentos, también el número de pacientes hospitalizados es mayor en comparación con la consulta.

Los LNH, EH y MM son padecimientos que no requieren de hospitalización, como se puede observar en los resultados las RAM son más en la consulta así como también el número de pacientes.

- Las RAM más frecuentes en el Hospital en los diferentes padecimientos son la náusea, fiebre, somnolencia, astenia, ardor G.I., cefalea, taquicardia, vómito, escalofrío, hipotensión, artralgia, dolor abdominal, insomnio, disfóresis, flebitis en extremidades, resequedad en piel, dolor tórax.

- Durante nuestro estudio hubo pacientes que ingresaron por segunda ocasión, estos ingresos fueron de padecimientos como LA, LA y MM, algunos para continuar con su tratamiento, y como se pude observar nuevamente presentan reacciones tales como fiebre, cefalea, somnolencia, depresión, astenia, mareo, náusea, estreñimiento. Por las características de estos padecimientos los tratamientos prescritos deben estar bajo vigilancia médica.

- El número de RAM más frecuentes para los pacientes de la Consulta Externa fueron para la LLA 1RAM, LMA 1-2 RAM, LNH 1 RAM, EH 2-3 RAM y MM 4 RAM., y el número de RAM más frecuentes para los pacientes en el Hospital fueron para la LLA 6-10 RAM, LMA 6-10 RAM, LNH 1-5 RAM, EH 1-5 RAM y MM 1-5 RAM, como se puede ver el número de RAM es mayor que en la consulta, debido a que el número de medicamentos recibidos es mayor y son pacientes más comprometidos por su enfermedad, lo que no sucede en la consulta..

- En el caso de los pacientes que ingresaron por segunda ocasión el número de RAM va para LLA 11-15 RAM, LMA 1-5 RAM, MM 1-5 RAM sólo en el caso de LLA hubo un aumento significativo en cuanto a presentar RAM, se debe a que en algunos pacientes después de la aplicación de varias quimioterapias estos presentan más reacciones y en algunas ocasiones con mayor severidad a las que presentaron en la primera ocasión.

CONCLUSIONES

- El estudio prospectivo mostró una mayor frecuencia de RAM y esto se debe a la posibilidad de hacer un seguimiento del paciente.
- En ambos estudios (retrospectivo y prospectivo) fue posible determinar las RAM más frecuentes en estos pacientes, sin embargo el estudio prospectivo mostró mayor número de ellas.
- El Algoritmo de Naranjo mostró el siguiente comportamiento: Posible > Probable > Probada en los diferentes padecimientos.
- La Gravedad de la RAM mostró que en los diferentes padecimientos esta va de Leve a Moderada en los padecimientos LLA, LMA, EH y de Leve a Grave en LNH y MM.
- La posibilidad de ingresar nuevamente al Hospital depende del progreso del padecimiento y de las complicaciones que puedan presentarse.
- El número de RAM es mayor en pacientes hospitalizados que en la consulta, así como los pacientes que ingresan por segunda ocasión presentan mayor y/o igual RAM que los hospitalizados en la primera ocasión dentro del estudio.
- Las RAM más frecuentes para pacientes hospitalizados, como los de la consulta fueron alopecia, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, cefalea, somnolencia, astenia, presentándose en igual forma en pacientes que ingresarán por segunda ocasión.
- Los objetivos aquí planteados se cumplieron ya que uno de ellos fue la posibilidad de realizar un estudio de Farmacovigilancia en pacientes oncohematológicos, y éste se llevo a cabo durante un año que incluyo tanto al estudio retrospectivo como el prospectivo.

- El segundo objetivo que planteo la posibilidad de determinar si los medicamentos citostáticos eran los responsables de las reacciones adversas se complico debido a que los medicamentos citostáticos no se administran sólo sino como una quimioterapia combinada dificultando la evaluación por medicamento, pero aún tomando este tipo de quimioterapias se concluye que los medicamentos citostáticos son responsables de muchas de las reacciones presentadas por cada paciente, no olvidando que el tipo de padecimiento del paciente también dificulta su evaluación.

- La participación del Equipo de Salud (Médicos, Farmacéuticos y Enfermeras) nos ayudan a la detección de las RAM, haciéndolas del conocimiento en el momento en que éstas se presentan.

- La descripción de las RAM es importante, para cualquier tipo de medicamentos que se lleguen a administrar, en éste caso la descripción de las RAM se dificulta por las características del paciente que es estudiado.

BIBLIOGRAFIA

1. Domecq, J.C.; Ruiz A.I.; Pinilla R.E. Vargas. I.M. FARMACIA CLINICA. Editorial Piade.Facultad de Ciencias Económicas y Administrativas. Universidad de Chile. 1993. Santiago de Chile.
2. Litter, M. MANUAL DE FARMACOLOGIA.El Ateneo. 4a. Edición. Argentina. 1991.pag.
3. Goodman, L.Guilman A. BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA . Nueva editorial Interamericana. 5a. edición. 1978. México.pag. 32-33, 1047-1052.
4. Adrian, J.Allan, D. et al. MEDICAMENTOS NUEVOS. Evaluados por el Consejo sobre Medicamentos de la American Medical Associaton. La Prensa Mexicana de México. 1969. México.pag.
5. Damarus. MEDICINA INTERNA. Marin. 9a.Edición.n. 1983. México. pág. 338. T.II.
6. Hurst, J.W. MEDICINA INTERNA. Tratado para la práctica Médica.Panamericana. 2a. edición.1990. Buenos Aires. pág. 142-145, 695-700.
7. Bevan, A.J. et al. FUNDAMENTOS DE FARMACOLOGIA. 2a. edición. Harla. 1982. pág. 62-72.
8. Calvo, A. MJ. Sacristán R.A. Terol. G.E. Ferrari. M. Revista OFIL Publicación Oficial de la Organización de Farmacéuticos Iberoamericanos. Papel del Farmacéutico de Atención Primaria en un Programa de Cuidados Paliativos A Pacientes Oncohematológicos terminales.Vol 3 No. 6. 1993. pag. 364-367.
9. Bacardí, N.R. Bada A. et al. REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS Y ENFERMEDADES YATROGENAS. Tora S.A.Barcelona.1a edición. 1980. España.pag. 50-71; 359-377.
10. Stein H.J. MEDICINA INTERNA.3a. Edición. Editores Salvat. 1991. México. pág. 996-999 y 1125-1143.
11. Restrepo. A. Campuzano. G. HEMATOLOGIA.Cib. 4a. edición. 1992. Colombia.
12. Fischer, S.D; Knobf. T.M., Durivage. H.J. THE CANCER CHEMOTHERAPY HANDBOOK. 4a. edición.1993. Mosby. St. Louis. pag. 62-208.

13. Rodríguez C.R., Lujan E.M., Rojas R. J.A. MANUAL DE MEDICAMENTOS Facultad de Medicina. 1a. edición.1990. UNAM. México pag.N
14. Pelta.F.R., Vivas R.E. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS. Valoración Clínica.2a edición.1992. Díaz Santos.Madrid, España.
15. BOWMAN.W.C., Rand. M.J.FARMACOLOGIA. Bases Bioquímicas y Patológicas.2a. edición. Interamericana. 1984. México. pag. 38.1-38.20.
16. Craig., R.CH. Stitzel. E.R. FARMACOLOGIA MEDICA. 1a edición. Interamericana. 1985. México, pag. 793-827.
17. Remintong. A.G. FARMACIA. 17ava. edición. Panamericana. 1987. Argentina. pag.
18. Naranjo. C.A., Busto U. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS. Métodos de Farmacología Clínica. Narajo, Souich, Busto editores. Organización Panamericana de la Salud. 1991.
19. Hamilton. K.H., Bowen. M. Gever. L. GUIA PROFESIONAL DE MEDICAMENTOS. 4a. edición.1993. El Manual Moderno. México.
- 20 Goldstein M.D. FARMACOLOGIA. 2a. Edición. Limusa. 1979. México pág. 946.
21. Katzung. G.B. FARMACOLOGIA BASICA Y CLINICA. EL Manual Moderno. 1984. México.
22. Misael. U.E. MEDICINA INTERNA .Médica Panamericana 1988. México. pág. 1476-1498. T.II.
23. Bevan A.J. et al.FUNDAMENTOS DE FARMACOLOGIA.2a. edición. Harla. 1982. México.pag. 694-705.
24. Gahart B. INTRAVENOUS MEDICATIONS. 8a. edición. Mosby Year book. 1992. USA.
25. Matthews.S. Schneiweiss. MANUAL CLINICO DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.Medic editores. 1988. Barcelona, España.
26. Gahart B. INTERACCIONES FARMACOLOGICAS.
27. De Golberg RS,Krrakoff I,Hospital Formulary,Octubre 1980.pag. 891.
28. Dominic A, Solimando MA. CYCLOPHOSPHAMIDE AND DOXORUBICIN UPDATES. Hospital Pharmacy.April,1996. Vol. 31(4).pp.430,433,434

29. Dominic A, Solimando MA. UPDATES OF BLEOMICIN AND CISPLATIN. Hospital Pharmacy. March.1996. Vol. 31(3).pp. 302,305.
30. Randy T. JAUNDICE AND HIPERBILIRUBINEMIA FOLLOWING FLUDARABINE, CYTARABINE AND IDARUBICIN. Hospital Pharmacy. February. 1996. Vol. 31 (2).pp. 132-135.
31. Dominic A, Solimando MA. UPDATES OF AMISFOSTINE AND DACARBAZINE. Hospital Pharmacy. September 1996. Vol. 31(9). pp.1058,1061,1065.
32. Berman E, McBride M.COMPARATIVE CELLULAR PHARMACOLOGY OF DAUNORUBICIN AND IDARUBICIN IN HUMAN MULTIDRUG-RESISTENT LEUKEMIA CELLS. Blood. June 1992. Vol. 79(12).pp. 3267-3273.
33. Berman E, Heller Glenn, et al. RESULTS OF A RANDOMIZED TRIAL COMPARING IDARUBICIN AND CITOSINE ARABINOSIDE WITH DAUNORUBICIN AND CITOSINE ARABINOSIDE IN ADULT PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED ACUTE MYELOGENOUS LEUKEMIA. Blood, April 1991. Vol. 77(8).pp. 1666-1674.
34. Reiter A, Schrappe M, et al. FAVORABLE OUTCOME OF B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILDHOOD A REPORTE OF THREE CONSECUTIVE STUDIES OF THE BFM GROUP. Blood. November 1992. Vol.80 (10). pp. 2471-2478.
35. Phillips G, Reece D. HIGH-DOSE CYTARABINE AND DAUNORUBICIN INDUCTION AND OF ACUTE MYELOGENOUS LEUKEMIA IN ADULTS. Blood. April 1991. pp. 1429 - 1435.
36. Kantarjian H, Estey E, et al.INTENSIVE CHEMOTHERAPY WITH MITOXANTRONE AND HIGH-DOSE CYTOSINE ARABINOSIDE FOLLOWED BY GRANULOCYTE-MACROPHAGE COLONY-STIMULATING FACTOR IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE LIMPHOCTIC LEUKEMIA. Abstracts and Commentary on corruent literature. August 1992. Vol 3(3). pp.
37. Poplin E, Smith H,et al.SWOG 8825: MELPHALAN GM-CSF A PHASE I STUDY. Abstracts and Commentary on corruent literature. August 1992. Vol 3(3). pp.