



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

TESIS EXPERIMENTAL

Estudio de Farmacovigilancia Intensiva en pacientes que reciben Quimioterapia en el Servicio de Oncología del Hospital de la Mujer de la Secretaría de Salud

Para obtener el título de:
Químico Farmacéutico Biólogo
PRESENTA:
Olea Torres Jessel Verónica

Director de tesis:
Dra. Beatriz Espinosa Franco



México D.F.

Junio, 2011.



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.

*"Mediante el estudio mantenemos y enriquecemos la vida.
Lo que logramos con esfuerzo produce autoestima.
El trabajo edifica y refina el carácter, produce belleza,
y es el medio para servirnos unos a otros y a Dios."*

TODD CHRISTOFFERSON

*Con mucho cariño dedico este trabajo a mi mamá Josefina,
por creer siempre en mí y apoyarme en todo momento.
Gracias por ser el mejor ejemplo de perseverancia y rectitud.*

AGRADECIMIENTOS

A mi Padre Celestial porque siempre me acompaña iluminando mi camino, me da salud, fortaleza, inteligencia y sabiduría para cumplir con mis sueños.

Agradezco el apoyo incondicional de mi hermana Yedith, de Hugo y muy especialmente a mis sobrinos Shania, Andrick y Derian.

A mi querida UNAM por haberme cobijando durante estos 14 años desde mis estudios de Iniciación Universitaria hasta mis estudios Universitarios.

A mi Facultad de Estudios Superiores Zaragoza por ser como mi segunda casa durante más de 5 años y a mi carrera QFB por ser la mejor de todas.

A mis Profesores, en especial a la Dra. Bety por depositar su confianza en mí.

A mis sinodales Q. F. B Naty, Q. F. B Tere, Q. F. B Elvira y M. en C. Hernán.

A mis compañeros y amigos de la Primera Generación de Farmacia Clínica ya que con ellos viví experiencias inolvidables.

Al Hospital de la Mujer ya que éste trabajo no hubiera sido posible sin el apoyo de las personas que ahí laboran, de forma muy especial agradezco la ayuda y atención del Dr. Carlos Jiménez, del Dr. Alejandro Juárez, del Dr. Alfonso Martín, de la Dra. María del Carmen Córdova, de la Jefa de Enfermería del Servicio María Guadalupe Guzmán y del Director del Hospital el Dr. Mauricio Pichardo.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.....	2
2.1 FARMACOVIGILANCIA.....	2
2.1.1 Antecedentes.....	2
2.1.2 Legislación.....	3
2.1.3 Justificación de los programas de Farmacovigilancia.....	4
2.1.4 Métodos generales de Farmacovigilancia.....	6
2.1.5 Impacto económico de la presencia de RAM.....	6
2.1.6 Farmacovigilancia Intensiva.....	7
2.2 REACCIONES ADVERSAS.....	8
2.2.1 Definición.....	8
2.2.2 Clasificación de las sospechas de reacciones adversas.....	9
2.2.3 Reacciones adversas motivo de hospitalización o morbilidad.....	10
2.2.4 Principales medicamentos implicados en la aparición de RAM.....	12
2.2.5 Factores asociados a la aparición de RAM.....	12
2.3 CÁNCER.....	14
2.3.1 Definición.....	14
2.3.2 Tipos de cáncer en la población femenina.....	14
2.3.3 Expectativas del cáncer a nivel mundial y en México.....	14
2.3.4 Cáncer de Mama.....	15
2.3.5 Cáncer de Ovario.....	17
2.3.6 Tratamiento contra el cáncer.....	19
2.4 QUIMIOTERAPIA.....	20
2.4.1 Definición.....	20
2.4.2 Características de los agentes quimioterapéuticos.....	21
2.4.3 Reacciones adversas asociadas a quimioterapia, premedicación y tratamiento.....	26
2.4.4 RAM reportadas en la literatura producidas por agentes quimioterapéuticos utilizados en el servicio.....	35
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	37
4. OBJETIVOS.....	38
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	38
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	38
5. HIPÓTESIS.....	39

6. MATERIAL Y MÉTODO.....	40
6.1 Diseño del Estudio.....	40
6.2 Ámbito Temporal.....	40
6.3 Ámbito Espacial.....	40
6.4 Población.....	40
6.4.1 Criterios de inclusión.....	40
6.4.2 Criterios de exclusión.....	40
6.4.3 Criterios de eliminación.....	40
6.5 Metodología.....	41
6.5.1 Diagrama de flujo.....	42
6.6 Variables de Estudio.....	43
6.6.1 Variable dependiente.....	43
6.6.2 Variables independientes.....	43
7. RESULTADOS.....	44
8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	62
9. CONCLUSIONES.....	74
10. PROPUESTAS Y/O RECOMENDACIONES.....	75
11. ANEXOS.....	76
12. GLOSARIO.....	80
13. BIBLIOGRAFÍA.....	83

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad el cáncer es uno de los problemas de salud más graves a nivel mundial, debido a las numerosas implicaciones de salud, sociales, económicas y emocionales que generan en la sociedad. En los países desarrollados y en muchos de los subdesarrollados por su frecuencia y prevalencia actualmente ocupa el segundo lugar como causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares y si no se toman medidas adecuadas para su control, su tendencia seguirá en ascenso, llegando probablemente a ocupar el primer lugar en muchos países para el año 2025.

El tipo de terapia más apropiada se determina en función del tipo de tumor, la extensión, las condiciones del paciente, edad y patologías concomitantes. Una de las principales modalidades terapéuticas utilizadas es la quimioterapia donde desde el punto de vista farmacéutico, el tratamiento sistémico constituye el área de mayor interés ya que como se ha demostrado en estudios clínicos, la quimioterapia presenta un margen terapéutico estrecho y se asocia inevitablemente con reacciones adversas (RAM).

Históricamente los datos sobre la incidencia de RAM varían ampliamente; desde 0,7 al 35% en tratamientos para enfermedades comunes y asciende a más del 50% en tratamientos contra el cáncer.

El conocimiento incompleto sobre la frecuencia y gravedad de las RAM constituye una de las principales debilidades de la terapéutica moderna, ya que en la práctica suelen producirse con frecuencia, lo cual implica un riesgo en la atención al paciente.

Gracias a la preocupación de estas consecuencias surge la farmacovigilancia, esta herramienta nos permite detectar nuevos problemas asociados a los medicamentos o conocer su frecuencia en la población, con la finalidad de mejorar el uso e indicaciones de los medicamentos por parte de los profesionales tratantes.

La frecuencia de casos de RAM de quimioterapia llama la atención por ser un problema de salud y a su vez es un indicador que permite identificar claramente aquellos componentes farmacológicos que requieren mayor estudio y/o control de seguimiento con la finalidad de mejorar la calidad de vida del paciente.

En el estudio de Farmacovigilancia Intensiva realizado en el Servicio de Oncología del Hospital de la Mujer se identificaron y clasificaron las RAM encontrando que el 100% de la población estudiada que recibió quimioterapia como tratamiento para cáncer de mama y cáncer de ovario presentaron más de 5 RAM, casi el 60% fue de reacciones moderadas ya que requirieron tratamiento farmacológico o interfirieron en las actividades habituales de las pacientes, en menor medida se encontraron reacciones leves y en relación a la causalidad el mayor porcentaje fue de reacciones probables.

2. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

2.1 FARMACOVIGILANCIA

2.1.1 Antecedentes

La NOM 220¹ define a la Farmacovigilancia como: “la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes”.

Por tanto, está dirigida a la recopilación de información sobre seguridad de medicamentos que permitan la evaluación constante de la relación riesgo/beneficio y la toma de decisiones oportunas orientadas a minimizar, comunicar y prevenir el riesgo asociado a los medicamentos, lo que se conoce también como gestión del riesgo.²

El farmacólogo inglés James W. Black, Premio Nobel de Medicina de 1988, describe las dos caras indivisibles que poseen todos los medicamentos, capaces de aliviar o curar enfermedades, pero también de causar daño.³

Los primeros hechos que llevaron al surgimiento de la farmacovigilancia tuvieron lugar en la década de los '60, en Alemania, cuando se tuvo conocimiento de la existencia de un número elevado de niños que habían nacido con malformaciones en los miembros (focomielia). Como estos casos no eran frecuentes, las autoridades científicas comenzaron a investigar el motivo de la súbita presencia de dicha enfermedad.⁴⁻⁵

Luego de los análisis pertinentes, se llegó a determinar con precisión que las madres de los infantes malformados habían consumido, durante el primer trimestre de su embarazo, un medicamento llamado talidomida. Dicho fármaco era utilizado para controlar los vómitos, tan frecuentes en las embarazadas, pero, tal como era usual en aquella época, no se había ejercido un control sobre sus posibles efectos adversos luego de aprobarse para su comercialización.

Treinta años antes de estos nefastos episodios, la utilización de un antibiótico en jarabe, cuyo solvente era el dietilenglicol, había causado una serie de muertes en Estados Unidos, hecho que provocó que el gobierno norteamericano agudizara los controles para la aprobación de nuevos medicamentos. A pesar de que este suceso repercutió en todo el mundo, muchos países no modificaron su regulación, y fue necesario que ocurriera la catástrofe de la talidomida para que comenzaran a regular en forma más estricta la aprobación, comercialización, prescripción y suministro de medicamentos. La publicación y difusión de los efectos no esperados del fármaco fueron muy importantes para la

implementación de medidas gubernamentales. Y precisamente en esto se basa la farmacovigilancia: en la evaluación del uso y de los efectos adversos de los medicamentos que se comercializan por medio de la identificación y cuantificación de sus riesgos.⁶⁻⁸ Surgieron entonces, a partir de los episodios relacionados con la talidomida, los primeros sistemas de farmacovigilancia en Estados Unidos (1962), en el Reino Unido (1964) y en Suecia (1965).

Posteriormente, otras naciones iniciaron la misma experiencia; lo que motivó a que en 1968 la Organización Mundial de la Salud instalara un Centro Internacional de Reportes de Efectos Adversos, actualmente con base en Uppsala (Suecia).⁹

La farmacovigilancia ha tomado un interesante impulso en la región de América. A la fecha, un total de 17 países de América Latina participan en el programa del Centro de Monitorización de Uppsala. Mientras Canadá, Estados Unidos y algunos países de Europa se vincularon a la iniciativa del centro de monitorización de medicamentos desde sus inicios (1968), la mayoría de los países latinoamericanos se vincularon en el transcurso de las últimas dos décadas.¹⁰

México inició el Programa de Notificación Voluntaria de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) en 1989, con la notificación voluntaria de los laboratorios productores y la implementación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (FV) por la Secretaría de Salud (SSA) a través de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud. De la misma manera, se establecieron los aspectos relacionados con la implementación de Centros Institucionales y Estatales.¹¹

A partir del 2001, el Centro Nacional de FV forma parte de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), la cual recibe informes de detección de sospecha de RAM, vacunas y dispositivos médicos, e informa a la COFEPRIS para la toma de decisiones, a los profesionales de la salud y por último al Centro Internacional de RAM en Uppsala, Suecia. Además de coordinar e integrar las actividades que llevan a cabo los Centros Estatales e Institucionales y la Industria Químico Farmacéutica.¹²⁻¹³

2.1.2 Legislación

En relación a la Ley, en 1997 se reforma la Ley General de Salud: Capítulo IV, artículo 58 fracción V bis, relacionado con la notificación de RAM donde menciona que la comunidad podrá participar en los servicios de salud de los sectores público, social y privado a través de informar a las autoridades sanitarias acerca de efectos secundarios y reacciones adversas por el uso de medicamentos y otros insumos para la salud o por el uso, desvío o disposición final de sustancias tóxicas o peligrosas y sus desechos.¹⁴ En 1998 se reforma el Reglamento de Insumos para la Salud, Título segundo, Capítulo I, sección quinta, artículo 38

el cual indica: Las reacciones adversas de los medicamentos u otros insumos que se presenten durante la comercialización o uso de éstos, las notificadas por los profesionales de la salud, las publicadas en la literatura científica y las reportadas por los organismos sanitarios internacionales, deberán hacerse del conocimiento inmediato de la Secretaría por el titular del registro, por los distribuidores o comercializadores de los Insumos.¹⁵ Mientras que la Norma Oficial Mexicana se publica el 15 de noviembre del 2004, y entra en vigor en enero de 2005, en la cual se establece la instalación y operación de la FV (NOM 220-SSA1-2002).

La norma menciona ser de observancia obligatoria en todo el territorio nacional para los titulares del registro sanitario y comercializadores de medicamentos y productos herbolarios, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios de medicamentos. También se menciona que los hospitales y clínicas deben contar con un comité o unidad de farmacovigilancia que realice las siguientes actividades: fomentar la notificación, registrar y recopilar las sospechas de reacciones adversas que se presenten, enviar las notificaciones a cualquiera de las unidades de farmacovigilancia y participar en los estudios de farmacovigilancia intensiva.

La NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia indica que el uso terapéutico de un medicamento se basa en criterios de eficacia y seguridad, considerados desde la perspectiva de la relación riesgo/beneficio. De manera general, un medicamento es seguro cuando sus riesgos se consideran aceptables con relación al beneficio terapéutico que aporta, es decir, cuando el patrón de reacciones adversas resulta tolerable.¹

2.1.3 Justificación de los programas de Farmacovigilancia

Actualmente una de las funciones fundamentales del equipo de salud es velar por la seguridad de la terapéutica farmacológica, asimismo, buscar su mayor eficacia, tomando en cuenta el hecho real de que determinadas RAM, no pueden detectarse ni en los estudios preclínicos en animales, ni en los ensayos clínicos de fase II y III.

Es esencial tomar en cuenta, que durante las fases de investigación clínica (específicamente fases II y III), sólo un número pequeño y exclusivo de pacientes son expuestos al tratamiento (2000-5000)¹⁶, por lo que no es extraño pensar que aquellas reacciones adversas de incidencia intermedia o baja, las que tienen un largo período de latencia, las que ocurren tras tratamientos crónicos o aquellas que aparecen en grupos específicos de pacientes, no sean detectadas durante el desarrollo de estos estudios. Así, aunque el registro de un medicamento se produce tras una amplia experimentación animal y una serie completa de ensayos clínicos en el humano, nada garantiza que el medicamento sea absolutamente

seguro en la práctica clínica. El registro de un medicamento, sólo significa que, en el momento de concederse, no se han identificado riesgos inaceptables en su uso¹⁷.

Un Programa de Farmacovigilancia, puede justificarse sobre la base de mejorar el cuidado presente y futuro del paciente. Se ha demostrado que la monitorización de RAM, disminuye su incidencia y gravedad, así como el tiempo de estancia hospitalaria. Como resultado, mejora el cuidado individual del paciente. Además, mediante la detección y notificación de RAM raras e inusuales, se aumenta el conocimiento de cada medicamento, mejorando por tanto la decisión de su administración en futuros pacientes. Asimismo, los programas de farmacovigilancia a nivel hospitalario, apoyan al uso racional de los medicamentos¹⁸.

Utilidad de la información derivada del programa¹⁹:

1. A nivel internacional, la información se emplea para la detección de señales, así mismo ésta información puede emplearse a nivel nacional.
2. A nivel nacional es de suma importancia caracterizar el desarrollo de las reacciones adversas en la población, por la posibilidad de que las diferencias étnicas tengan influencia determinando la ausencia o la presencia de estos efectos indeseables.

Desde el punto de vista regulatorio, la información derivada del programa fundamenta las decisiones que protegen a la población, determinan las políticas a seguir por restricción del uso de los medicamentos potencialmente peligrosos a ciertas indicaciones terapéuticas y bajo ciertas condiciones perfectamente delineadas, o bien, en los casos de reacciones adversas de naturaleza grave, suspendiendo temporalmente su venta o excluyéndolos del mercado, cuando se disponga de alternativas terapéuticas y evitando satanizarlos injustificadamente.

3. A nivel institucional permite disponer de la información relacionada con la seguridad de los medicamentos que reciben los pacientes, lo que constituye uno de los criterios empleados para la inclusión o la exclusión de medicamentos en el cuadro básico, además de disminuir el riesgo y costo por concepto de la atención médica de las RAM, lo que contribuye a mejorar la calidad de la atención a la salud.

4. Un objetivo de la farmacovigilancia es el uso racional de los medicamentos, la utilidad de la información derivada del programa podrá fundamentar la selección del tratamiento basada en la relación riesgo-beneficio, siempre y cuando el análisis de los datos se realice a partir del conocimiento profundo de la metodología empleada en la farmacovigilancia, ésta solamente puede ser observacional, lo que a su vez pone de manifiesto la importancia de las aportaciones de los profesionales de la salud, reportando las sospechas de las reacciones adversas a los medicamentos.

2.1.4 Métodos generales de Farmacovigilancia

Para el desarrollo de actividades de farmacovigilancia, existen diversos métodos que se pueden llevar a cabo principalmente en el ámbito hospitalario^{16, 20-22}:

- ◆ Sistema de notificación voluntaria: se basa en la identificación, detección y notificación por parte de los profesionales de la salud de las sospechas de RAM, en su práctica diaria.
- ◆ Sistemas de Farmacovigilancia Intensiva: se fundamentan en la recolección de datos en forma sistemática y detallada de todos los efectos perjudiciales, que pueden ser inducidos por los medicamentos, en grupos bien definidos de la población.

Se dividen en dos grandes grupos:

1. Sistemas centrados en el medicamento: en donde se recolecta la información de todos los pacientes, de una población definida a quienes se les administra un determinado medicamento.
 2. Sistemas centrados en el paciente: se apoyan en la elección de un grupo de pacientes y el registro de todos los medicamentos que se les administran, así como de cualquier reacción adversa que se produzca.
- ◆ Estudios epidemiológicos: tienen la finalidad de comprobar una hipótesis, es decir, establecer una causalidad entre la presencia de RAM y el uso de un medicamento, pueden ser:
 1. Estudios de cohorte: es un estudio longitudinal de la frecuencia de la enfermedad en un grupo de individuos expuestos en comparación con el grupo de individuos no expuestos. Permiten calcular la incidencia de una enfermedad y el verdadero riesgo a través del riesgo relativo (RR). Son prospectivos Causa – Efecto.
 2. Estudios de casos y controles: es un estudio de comparación de individuos con una enfermedad (casos) con respecto a los que no la presentan (controles) en la búsqueda de diferencias en los antecedentes de exposición. Aportan información descriptiva sobre las características de los casos y una estimación de la fuerza de la asociación entre cada variable predictiva y la presencia o ausencia de enfermedad por medio de la Razón de Momios (RM) que se aproxima al RR. Son retrospectivos Efecto – Causa.

2.1.5 Impacto económico de la presencia de RAM

Las reacciones adversas a medicamentos pueden resultar en un aumento de la morbilidad, admisiones hospitalarias y muerte, agregando billones de dólares anuales al gasto de salud. Y es que no sólo constituye un problema de terapia farmacológica, sino también un desembolso económico, ya sea para el paciente como para la institución hospitalaria.²³

Existen pocos estudios que muestran cuánto pueden costar al sistema de salud, en forma directa o indirecta, las reacciones adversas de los medicamentos. Diferentes estudios muestran que estos costos pueden variar entre 8.032 dólares estadounidenses (US\$) en el caso del tratamiento de las lesiones cutáneas graves causadas por antiepilépticos, y entre 1,400 a 4,000 US\$ en el caso de las RAM en pacientes con tratamiento oncológico²⁴.

En un estudio efectuado en la población pediátrica, los eventos adversos también prolongaron la duración de la estancia hospitalaria de los pacientes en promedio de 4,6 días²⁵.

2.1.6 Farmacovigilancia Intensiva²⁶

El programa más conocido es el denominado *Boston Collaborative Drug Surveillance Program* (BCDSP). Se estableció en 1966, y en 1976 había reunido información sobre más de 35 000 pacientes hospitalizados en numerosos centros participantes. A partir de 1977 se redujo el número de pacientes supervisados anualmente, a la vez que se extendió sobre todo a la supervisión de pacientes ingresados en salas de cirugía, de modo que en 1982 ya había reunido información sobre más de 5 000 pacientes quirúrgicos. Durante este período el programa también se extendió a servicios de pediatría y psiquiatría.

El BCDSP en los primeros días, después de la comercialización de medicamentos se llevaron a cabo estudios de seguridad por investigadores y la información se recolectó y escribió principalmente en papel y no en programas computacionales. Se capacitaron a monitores de enfermería para obtener información de forma estandarizada, se entrevistaron a los pacientes hospitalizados y se obtuvo información sobre la exposición a fármacos, problemas médicos y características descriptivas. La información recopilada fue revisada, validada y se comenzó a introducir en el equipo. La BCDSP fue el primero en utilizar esta información para realizar investigación epidemiológica formal a gran escala y cuantificar los posibles efectos adversos de los medicamentos recetados, utilizando este método de monitorización en el hospital.

Uno de los descubrimientos clínicamente relevantes del BCDSP fue la constatación del efecto protector del AAS sobre los eventos cardiovasculares, desde entonces la BCDSP ha tenido un papel pionero en el desarrollo y aplicación de los métodos de la epidemiología de fármacos.

Además del BCDSP, se han diseñado otros programas para la identificación y evaluación de los efectos indeseables de los medicamentos en el medio hospitalario. Se han probado estrategias como la revisión sistemática de las historias clínicas periódicamente durante el ingreso y en el momento del alta por parte del equipo médico responsable, el pago por notificación, la potenciación de la notificación mediante la colaboración activa de

farmacéuticos o de estudiantes de Medicina, así como el aprovechamiento de sistemas automatizados de auditoría de la práctica médica en el hospital con el fin de incrementar la capacidad para identificar el máximo número posible de efectos adversos relevantes a un costo razonable.

La supervisión intensiva de pacientes hospitalizados es un método de elevada sensibilidad y fiabilidad, con un costo razonable. Sin embargo, a diferencia de otras técnicas, sólo puede identificar posibles efectos indeseables producidos por los medicamentos habitualmente utilizados en el medio hospitalario.

La fiabilidad de la anamnesis farmacológica previa al ingreso, puede ser muy superior a la de la notificación espontánea, si se usan cuestionarios estructurados para entrevistar al paciente. Además, el conocimiento de los medicamentos recibidos por el paciente durante la hospitalización es casi absolutamente fiable.

La supervisión intensiva de pacientes hospitalizados es un excelente indicador (es decir, puede generar eventualmente señales de alerta inmediata), aunque sólo para los fármacos utilizados en el hospital, y, lógicamente, no sirve para la detección de efectos adversos producidos por la exposición prolongada.

Estos programas no sólo deben servir para la identificación y la evaluación de reacciones adversas por medicamentos, sino también para mejorar la calidad de la atención médica y el confort del paciente.

2.2 REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM)

2.2.1 Definición

De acuerdo con la NOM-220-SSA1-2002¹ y la OMS⁶, las reacciones adversas de los medicamentos se definen como: “Cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica”.

La detección de las reacciones adversas se lleva a cabo de manera inicial en los estudios clínicos, en los cuales se obtiene información limitada, lo que a su vez hace necesario continuar con esta tarea durante su comercialización para así detectar las reacciones adversas poco frecuentes (incidencia $<1/1000$) y de inicio tardío puesto que en este momento ya se incluyen a toda la población expuesta al medicamento. Sin embargo, la detección de estos efectos involucra una gran incertidumbre ya que las reacciones adversas de los medicamentos a menudo se confunden ya sea con la evolución natural de la enfermedad o bien con patologías que también pueden estar relacionadas con otros agentes etiológicos e incluso con la aplicación de intervenciones diagnósticas²⁷⁻²⁸.

La norma también define a una Reacción Adversa Inesperada, como una reacción adversa cuya naturaleza o severidad no está descrita en la literatura científica, ni en la información contenida en la etiqueta o en la información para prescribir, ni en la documentación presentada para su registro además que no es posible inferirla de su actividad farmacológica¹³.

La calidad de información es la exhaustividad e integridad de los datos contenidos en la notificación de sospecha de reacción adversa. Se evalúa de acuerdo a 4 categorías¹:

- ◆ **Grado 0**, cuando se desconoce la fecha en que se presentó la sospecha de reacción adversa o las fechas del tratamiento.
- ◆ **Grado 1**, cuando se especifican las fechas de inicio de la sospecha de reacción adversa y del tratamiento.
- ◆ **Grado 2**, cuando además de los datos del Grado 1, se reporta el medicamento involucrado, su indicación, posología y el desenlace.
- ◆ **Grado 3**, cuando además de los datos anteriores contiene aquellos relacionados con la reaparición de la manifestación clínica consecuente a la readministración del medicamento (readministración positiva).

2.2.2 Clasificación de las sospechas de reacciones adversas

Por causalidad:

En un intento por uniformizar la evaluación de la causalidad de las reacciones adversas a los medicamentos se han desarrollado varios algoritmos con diversos grados de complejidad; estos algoritmos están constituidos por un cuestionario que analiza sistemáticamente los diferentes factores que se deben evaluar para establecer una asociación causal entre el (los) medicamento (s) y las reacciones adversas observadas²⁶⁻²⁹. Así mismo estos algoritmos son útiles para unificar criterios de diferentes evaluadores que trabajen en el mismo centro de Farmacovigilancia o cuando deben intercambiar información con organismos similares, entre ellos existe el algoritmo de Karch Lasagna modificado por Naranjo y Col. (ver anexo 1). El cual categoriza las reacciones adversas en²⁹⁻³¹:

- ◆ **RAM Definida**: una reacción que muestra una relación temporal razonable después de la administración de un medicamento o en la que los niveles del medicamento han sido determinados en los líquidos o tejidos corporales; muestra un patrón de respuesta que se asocia con el medicamento sospechoso; se confirma mediante mejoría al suspender el medicamento y reaparición después de readministración del medicamento.
- ◆ **RAM Probable**: una reacción que muestra una relación temporal razonable después de la administración de un medicamento; muestra un patrón de respuesta conocido; se

confirma al suspender el medicamento y que no se puede explicar por las características de la enfermedad del paciente y no se ha podido readministrarse el medicamento.

- ◆ **RAM Posible:** una reacción que muestra una relación temporal razonable puede o no seguir un patrón de respuesta conocido; pero que se puede explicar por las características del estado clínico del paciente.
- ◆ **RAM Dudosa:** el evento está más probablemente relacionado a otros factores que al medicamento implicado.

Por severidad:

De acuerdo a la NOM-220-SSA1-2002¹, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Las reacciones adversas se clasifican por su severidad en:

- ◆ **Leves.** Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.
- ◆ **Moderadas.** Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.
- ◆ **Graves (serio).** Cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que:
 - Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.
 - Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
 - Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
 - Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
- ◆ **Letal.** Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

2.2.3 Reacciones adversas motivo de hospitalización o morbilidad

Los estudios que analizan las RAM se han realizado en diferentes ámbitos, a modo de ejemplo se puede resaltar un metaanálisis de estudios prospectivos realizados en pacientes hospitalizados que indicó un porcentaje de reacciones adversas graves del 6,7 % suponiendo una mortalidad de 0,32 %.³²⁻³³

Cuando se extrapola este último dato a la población en general, se encuentra sorprendentemente que las RAM se encuentran entre la cuarta y la sexta causa de muerte en Estados Unidos, superando enfermedades tales como diabetes y neumonía.³⁴⁻³⁵

Existen otros estudios que se centran en los ingresos ocasionados por las RAM. El metaanálisis realizado por Beijer et al en 2002 sobre 63 artículos de estudios observacionales, reseña una prevalencia de ingresos hospitalarios por RAM de 4,9 %.³⁶

Se han realizado otros estudios dirigidos a evaluar incidentes por medicamentos en general y no solo RAM.

Algunos de estos estudios analizan los incidentes por medicamentos que motivan el ingreso hospitalario, ya que son un indicador de los efectos adversos de mayor gravedad derivados de la utilización de los medicamentos en el medio ambulatorio, en el cual se consumen más del 90 % de los medicamentos, en los países desarrollados.

Alonso en 2002³⁷ realizó un estudio sobre incidencia de ingresos hospitalarios motivados por medicamentos, publicados en la década de los '90. En ésta revisión se incluyeron todos los estudios que hubieran registrado uno o más tipos de efectos negativos de los medicamentos, entre ellos las:

- ♦ Reacciones adversas a medicamentos (RAM), según la definición de la OMS u otras definiciones.
- ♦ Fracaso terapéutico.
- ♦ Acontecimientos adversos por medicamentos (AAM).
- ♦ Problemas relacionados con medicamentos (PRM).

Todos estos efectos fueron englobados bajo las denominaciones "incidentes por medicamentos". Según el análisis realizado en esta revisión, la incidencia de ingresos hospitalarios por patología motivados por medicamentos, estaría situada en un 3,5 % (RIQ: 2,5-5 %) cuando los incidentes registrados son RAM, llegando a suponer una media de un 7,2 % (RIQ: 2,7-15,6 %) cuando se incluyen además otros efectos negativos derivados del uso clínico de los mismos.

En un metaanálisis realizado por Lazarou et al³³. Donde se analizaron 39 estudios prospectivos desde 1966 hasta 1996 en Estados Unidos sobre RAM, se encontró un porcentaje de reacciones adversas responsables del ingreso hospitalario de 4,7 % y con un desenlace fatal de 0,13 %³⁹. Como ya se ha realizado en otros estudios destacando el metaanálisis realizado por Puche et al., en 2007 donde se seleccionaron 12 artículos que abarcaron un total de 52 977 pacientes, 60 % de la población femenina encontraron una estimación de 13% de RAM las cuales se catalogaron como ciertas un 3,6 %, probables un 49,6 % y el porcentaje global de reacciones graves fue de 12 %, falleciendo por esta causa el 0,1 %³⁸.

2.2.4 Principales medicamentos implicados en la aparición de RAM

Existen varios grupos farmacológicos que suelen ser los más implicados en la aparición de RAM en diferentes estudios realizados a lo largo de los últimos años³⁹.

Así en el trabajo de Zoppi⁴⁰, los grupos terapéuticos mayormente implicados en RAM mortales fueron por orden de importancia los antineoplásicos (con una incidencia de reacciones mortales del 0,2%).

En el trabajo de Sotoca et al⁴¹ los medicamentos responsables de los efectos adversos más prevalentes son los antineoplásicos e inmunosupresores, quizás debido a su amplio uso en el hospital de referencia de enfermedades onco-hematológicas.

En el estudio de Juntti-Patinen⁴², los fármacos más implicados al igual que el estudio anterior de Zoppi fueron los antineoplásicos que se asociaron a reacciones mortales en 23 casos (1,5 % del total de fallecidos en ese hospital).

En el estudio de Van der Hooft⁴³ se informa que los fármacos que motivaron más ingresos fueron los anticoagulantes, los citostáticos/inmunosupresores y los diuréticos.

2.2.5 Factores asociados a la aparición de RAM

No todas las personas tienen la misma predisposición para presentar una reacción adversa medicamentosa. En ocasiones puede detectarse algún factor de riesgo que pueda hacer pensar en dicha probabilidad. Entre éstos factores podemos citar⁴⁴⁻⁴⁵:

Factores dependientes del fármaco:

- ◆ Grupo terapéutico. También puede ser considerado como un factor de riesgo, como lo muestra un trabajo de Ibia y cols⁴⁶. En el que la frecuencia de RAM fueron 8,5 % para sulfamidas, 7,4 % para penicilinas y 2,6 % para cefalosporinas. Estos resultados se asemejan a los reportados en el BCDSP.
- ◆ Farmacocinética. Alteración en los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y/o eliminación.
- ◆ Formulación.
- ◆ Dosis. En general, dosis altas de medicamentos es considerado un factor de riesgo para que se produzca una RAM.⁴⁷⁻⁴⁸
- ◆ Vía de administración. En lo concerniente a la vía de administración, existe el acuerdo de que la vía parenteral es la más inmunógena, pero es importante tener presente la vía tópica, la cual puede ser una fuente importante de sensibilización para muchos tipos de reacciones.
- ◆ Velocidad de administración.

- ◆ Polifarmacia. Es un término que describe a los pacientes que reciben más de 2 medicamentos.⁴⁹ Aunque este concepto tiene una connotación negativa, el uso de numerosos fármacos es frecuentemente necesario en algunos pacientes.⁵⁰ Existen varias razones legítimas para la administración de la polifarmacia en algunos individuos. Primero, la prevalencia de más de una enfermedad. Segundo, puede que no sea posible alcanzar una adecuada respuesta terapéutica con el uso de un solo fármaco. La problemática de los individuos que reciben muchos medicamentos en forma simultánea es que pueden desarrollar con mayor facilidad reacciones adversas, esto pudiera deberse a que se incrementa la posibilidad de interacciones entre ellos.⁵¹⁻⁵²

Factores dependientes del paciente:

- ◆ Fisiológicos:
 - ❖ Edad: Uno de los factores involucrados en la aparición de RAM es la edad del paciente.⁵³ Los grupos más susceptibles son los recién nacidos⁵⁴ y ancianos⁵⁵. Se ha sugerido que los ancianos tienen un mayor riesgo de desarrollar RAM debido a modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que experimentan en su organismo, tales como alteración en el metabolismo de los fármacos en el hígado, desnutrición, disminución de la función renal y cambios en los receptores farmacológicos.⁵⁶
 - ❖ Sexo: En cuanto al sexo, parece haber una mayor tendencia en las mujeres de sufrir una RAM, probablemente por un uso frecuente de medicamentos y a la rapidez con que se busca atención médica cuando se presentan complicaciones.⁵⁷
 - ❖ Embarazo y desnutrición.
- ◆ Patológicos: La presencia de enfermedades concomitantes altera de manera importante las situaciones fisiológicas normales de los pacientes (Insuficiencia renal, hepática, cardíaca, cuadros endocrinos, etc), lo que conlleva a un aumento en la probabilidad de aparición de RAM.⁵⁸⁻⁵⁹
- ◆ Predisposición alérgica. Algunos estudios afirman que existiría una mayor susceptibilidad a desarrollar una reacción adversa en los pacientes que tienen antecedentes de alergia a medicamentos, probablemente por una predisposición genética.⁶⁰⁻⁶²

Las reacciones que ocurren debido a alguna alergia a medicamentos son responsables de un 10-15% de las reacciones observadas en el paciente.⁶³
- ◆ Predisposición genética. Las características genéticas que modifican tanto los patrones farmacocinéticos como la acción farmacodinámica de los medicamentos. El polimorfismo en los genes que codifican las enzimas que metabolizan y transportan fármacos, así

como los receptores y canales iónicos responsables del efecto del medicamento, pueden aumentar el riesgo de producir una RAM y/o alterar la eficacia del fármaco.⁶⁰

2.3 CÁNCER EN LA MUJER

2.3.1 Definición

La definición de la Organización Mundial de la Salud⁶⁴ de cáncer es “El cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células. Puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo”.

La Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2002⁶⁴, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama, define al cáncer simplemente como “al tumor maligno en general, que se caracteriza por pérdida en el control de crecimiento, desarrollo y multiplicación celular, con capacidad de producir metástasis”.

2.3.2 Tipos de cáncer en la población femenina

Existen gran variedad de tipos de cáncer que se pueden clasificar según su ubicación en el cuerpo y tipos de cáncer por población específica. Existen cinco tipos principales de cáncer que afectan los órganos reproductores de la mujer: de cuello uterino, ovario, útero, vagina y vulva. En su conjunto se les conoce como cánceres ginecológicos. (Un sexto tipo de cáncer ginecológico muy poco común es el cáncer de las trompas de Falopio).

Otros tipos de cáncer que corresponden al sexo femenino son cáncer de mama y tumores trofoblásticos de gestación⁶⁵.

2.3.3 Expectativas del cáncer a nivel mundial y en México

Se prevé que, a nivel mundial, la mortalidad por cáncer aumentará un 45% entre 2007 y 2030 (pasará de 7,9 millones a 11,5 millones de defunciones), debido en parte al crecimiento demográfico y al envejecimiento de la población. En las estimaciones se han tomado en cuenta las ligeras reducciones previstas de la mortalidad por algunos tipos de cáncer en países con grandes recursos. Se estima que durante el mismo periodo el número de casos nuevos de cáncer aumentará de 11,3 millones en 2007 a 15,5 millones en 2030.⁶⁶

En la mayor parte de los países desarrollados el cáncer es la segunda causa principal de mortalidad después de las enfermedades cardiovasculares, y los datos epidemiológicos

muestran el comienzo de esta tendencia en el mundo menos desarrollado, en particular en los países «en transición» y países de ingresos medianos, por ejemplo en América del Sur y Asia. Más de la mitad de los casos de cáncer se registran ya en países en desarrollo.

En México, durante las últimas décadas la morbilidad por cáncer de mama en las mujeres se ha incrementado notablemente: ocupa el segundo lugar (17 %), después del cáncer cérvico-uterino (36 %). De acuerdo con el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, para el periodo de 1993 a 1999 se reportó una cifra acumulada de 57 509 casos nuevos de cáncer mamario y 19 375 durante los últimos dos años⁶⁷.

2.3.4 Cáncer de Mama

El cáncer de mama es una enfermedad maligna en donde la proliferación acelerada, desordenada y no controlada de células pertenecientes a distintos tejidos de la glándula mamaria, forman un tumor que invade los tejidos vecinos y metastatiza a órganos distantes del cuerpo.⁶⁸ Como otros tumores malignos, el cáncer de mama es consecuencia de alteraciones en la estructura y función de los genes. Los carcinomas de mama suponen más de 90% de los tumores malignos⁶⁹.

Factores de riesgo

Como ocurre en otros tipos de cáncer, en el de mama existen factores que pueden estar solos o en conjunto y favorecer el desarrollo de esta neoplasia. La presencia de dos o más incrementan la posibilidad de desarrollar esta enfermedad, los más importantes son⁷⁰:

- ♦ Edad avanzada.
- ♦ Menstruación a temprana edad (antes de los 12 años).
- ♦ Edad avanzada al momento del primer parto (34 años) o no haber tenido hijos nunca.
- ♦ Antecedentes personales de cáncer de mama o de enfermedad benigna (no cancerosa) de mama (hiperplasia ductal atípica).
- ♦ Madre o hermana(s) con cáncer de mama.
- ♦ Tratamiento con radioterapia dirigida a la mama 10 a 15 años previos al diagnóstico de cáncer de mama.
- ♦ Densidad mamaria aumentada en una mastografía.
- ♦ Terapia de reemplazo hormonal.
- ♦ Uso reciente de contraceptivos orales.
- ♦ Consumir bebidas alcohólicas.
- ♦ Ser de raza blanca.
- ♦ Alteraciones genéticas.

Etapas clínicas

Después de tener el diagnóstico histopatológico de cáncer se realizan estudios de laboratorio y gabinete, encaminados a determinar la extensión de la enfermedad. El pronóstico y tratamiento es individualizado y depende de la etapa clínica, ésta se determina de acuerdo al tamaño tumoral, la presencia o ausencia de metástasis ganglionares y/o a distancia (sistema de clasificación TNM).⁷¹

El sistema de estadificación TNM (tumor, nodal, metástasis) es el método más común para estadificar el cáncer de mama. Según el sistema TNM, el cáncer de mama se agrupa en cinco estadios, del 0 al IV, según su extensión, el estado nodal del tumor (si las células cancerosas se han extendido o no a los ganglios linfáticos) y si el tumor se ha extendido (metástasis).^{69, 72}

Estadio 0: es un cáncer de mama muy precoz. Las células cancerosas todavía se encuentran sólo en el conducto o lóbulo donde comenzaron.

Estadio I: significa que el tumor es pequeño, entre 0 y 2 cm de ancho, con ganglios linfáticos negativos (no hay células cancerosas en los ganglios linfáticos). El tumor no se ha extendido fuera de la mama.

Estadio II: significa una de las siguientes posibilidades:

- ♦ II A: El tumor tiene entre 2 y 5 cm de ancho y los ganglios linfáticos de la axila del mismo lado del cuerpo que el tumor pueden ser positivos.
- ♦ II B: El tumor tiene más de 5 cm de ancho y puede o no diseminarse a los ganglios linfáticos.

Estadio III: también conocido a veces como cáncer localmente avanzado, significa una de las siguientes posibilidades:

- ♦ III A: El tumor se encuentra en los ganglios linfáticos axilares que están unidos entre sí o a otras estructuras; o en los ganglios linfáticos cercanos al esternón.
- ♦ III B: El tumor puede tener cualquier tamaño y el cáncer se diseminó hasta la pared del pecho o a la piel de la mama; y se puede haber diseminado hasta los ganglios linfáticos axilares que están unidos entre sí o a otras estructuras, o el cáncer se puede haber diseminado hasta los ganglios linfáticos cercanos al esternón.
- ♦ IIIC: puede no haber signos de cáncer en la mama o el tumor puede tener cualquier tamaño y se puede haber diseminado hasta la pared del pecho o a la piel de la mama (se diseminó hasta los ganglios linfáticos por arriba o debajo de la clavícula; y se puede haber diseminado hasta los ganglios linfáticos axilares o hasta los ganglios linfáticos cercanos al esternón).

El cáncer de mama en estadio IIIC se divide en estadio IIIC operable y estadio IIIC inoperable.

Estadio IV significa que el cáncer de mama es metastásico: el cáncer se ha extendido a algún otro lugar del cuerpo.

Tratamiento^{69, 73-74}

El tratamiento es multimodal (cirugía, quimioterapia, hormonoterapia, terapia biológica y radioterapia), el uso de cada una depende de la etapa clínica en la que se encuentre la paciente.

La cirugía es la principal modalidad de tratamiento local del cáncer mamario, existen diversos procedimientos quirúrgicos, considerándose la mastectomía radical modificada (MRM) el tratamiento estándar, sin embargo si el cáncer de mama se detecta en una etapa clínica temprana, se puede ofrecer un tratamiento conservador (Tumorectomía), en el que la paciente puede incluso conservar su seno sin comprometer el tratamiento oncológico radical. Dependiendo del tamaño tumoral, el número de ganglios linfáticos con metástasis y de otros factores clínicos y patológicos se ofrece tratamiento con radioterapia, hormonoterapia y/o quimioterapia adyuvante. Estos tratamientos prolongan la supervivencia, el período libre de enfermedad y disminuyen el riesgo de recurrencia loco-regional y a distancia.

2.3.5 Cáncer de Ovario

El cáncer de ovario al igual que otros tipos de cáncer es una enfermedad que se produce mediante un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células. El cáncer se identifica siempre de acuerdo a la parte del cuerpo en que aparece primero, aunque posteriormente se propague a otras áreas. Si el cáncer aparece primero en los ovarios, se denomina cáncer de ovario.⁷⁵ A partir de los 40 años, existen numerosas variedades histológicas y las más frecuentes son las de origen epitelial (80-85 %). La enfermedad se diagnóstica en estadios avanzados en 60% de los casos. Las neoplasias de este órgano presentan una tendencia marcada a la diseminación intra-abdominal, variando su evolución dependiendo del tipo histológico. El 10 % de los cánceres que comprometen el ovario son metastásicos.

El cáncer de ovario es el sexto cáncer más común (después del cáncer de la piel) en las mujeres. Ocupa el quinto lugar como causa de muerte de cáncer en las mujeres.⁷⁶

El tratamiento es multidisciplinario y en él, se combinan la cirugía, la quimioterapia y las radiaciones ionizantes.

La quimioterapia ocupa un lugar preponderante en los esquemas de tratamiento actuales. Así como la cirugía pero estos dependen de un diagnóstico adecuado y un correcto estadiamiento. Las radiaciones ionizantes suelen utilizarse en los tipos histológicos de conocida radiosensibilidad (disgerminoma) y en estadios tempranos, fundamentalmente⁷⁷⁻⁸².

Etapas clínicas

Estadio I: Cáncer limitado a los ovarios

Estadio II: Tumor en uno o ambos ovarios con extensión pélvica.

Estadio III: Tumor en uno o ambos ovarios con extensión extra-pélvica.

Estadio IV: Metástasis a distancia.

Si está presente el derrame pleural debe de haber células malignas para designar el caso como etapa IV. La metástasis hepática parenquimatosa (del tejido celular denso) es igual a Estadio IV.

En ausencia de enfermedad metastásica extra-abdominal, el estadiamiento definitivo del cáncer de ovario requiere laparotomía. El papel de la cirugía en pacientes con estadio IV y enfermedad extra-abdominal no ha sido bien establecido. La intervención quirúrgica juega un papel fundamental en el diagnóstico y estadiamiento de las neoplasias de ovario.

Tratamiento por estadios clínicos

Estadio I

Etapa IC o Tumores pobremente diferenciados

- ♦ Cirugía: Histerectomía total abdominal (HTA) más doble anexectomía (SOB) más omentectomía seguida de:
- ♦ Quimioterapia sistémica (6 ciclos):
 - ❖ TP: Paclitaxel + Cisplatino o Carboplatino
 - ❖ CP: Ciclofosfamida + Cisplatino
 - ❖ CC: Ciclofosfamida + Carboplatino
- ♦ Radioterapia abdominal con refuerzo pélvico.

Estadio II

- ♦ Cirugía: HTA más SOB más omentectomía o cito reducción máxima posible.

Después de la intervención quirúrgica:

Si la enfermedad residual mínima es menor de 1 cm:

- ♦ Quimioterapia sistémica 6 ciclos:
 - ❖ TP: Paclitaxel + Cisplatino o Carboplatino
 - ❖ CP: Ciclofosfamida + Cisplatino
 - ❖ CC: Ciclofosfamida + Carboplatino
- ♦ Radioterapia abdominal con refuerzo pélvico

Si la enfermedad residual mayor de 1 cm:

- ♦ Quimioterapia sistémica 6 ciclos:
 - ❖ TP: Paclitaxel + Cisplatino o Carboplatino
 - ❖ CP: Ciclofosfamida + Cisplatino
 - ❖ CC: Ciclofosfamida + Carboplatino

Estadio III y IV

La mayoría de los estudios recomiendan la cirugía y la quimioterapia para pacientes en etapa III y IV; sin embargo el resultado global para las pacientes en etapa IV de la enfermedad es menos favorable. El papel de la cirugía para estas pacientes no está lo suficientemente claro.

- ♦ Cirugía: HTA más SOB más omentectomía o citoreducción máxima posible. Después de la cirugía deberá implementarse un tratamiento con quimioterapia.

2.3.6 Tratamiento contra el cáncer

El tratamiento dado para el cáncer es muy variable y dependen varios factores incluyendo el tipo y el lugar del cáncer, así como el estado físico del paciente. Los tratamientos se diseñan para atacar o remover directamente a las células cancerosas o para llevarlas a la muerte por medio de la deprivación de señales, necesarias para la división celular o para estimular sus propias defensas.⁸³

Los tratamientos se dividen en categorías, basadas en su fin y modo de acción. Los diferentes tipos de tratamiento son utilizados constantemente en combinación, ya sea simultáneamente o secuencialmente. Las siguientes secciones describen algunos de los tratamientos más comunes para el cáncer. Los tipos de tratamientos y el orden en el que son usados son decisiones del médico y del paciente.

Los tipos de tratamiento y sus objetivos son descritos brevemente a continuación.⁸⁴⁻⁸⁹

- ♦ **Cirugía:** Muchas veces es el primer tratamiento para varios tumores sólidos. En los casos donde el cáncer es detectado en una etapa temprana, la cirugía puede ser suficiente para erradicar al cáncer al remover todas las células cancerosas. Los tumores benignos también pueden ser removidos por medio de la cirugía.
- ♦ **Radiación:** Puede ser usada en conjunto con la cirugía y/o tratamientos farmacológicos. La radioterapia se fundamenta en el efecto biológico producido por las radiaciones ionizantes. Según su finalidad la radioterapia puede ser curativa, complementaria o paliativa.
- ♦ **Quimioterapia:** Es un proceso terapéutico farmacológico, que permite la reducción de los tumores mediante la administración de medicamentos que impiden la reproducción celular o detienen su crecimiento interfiriendo en funciones biológicas vitales para el desarrollo de las células tumorales. Por ello reciben el nombre de medicamentos citotóxicos, citostáticos o antineoplásicos. Los medicamentos se administran en general por vía intravenosa, pero se pueden usar también por vía oral, subcutánea, intramuscular, intratecal, intra-arterial o intracavitaria, en periodos de tiempos variables, cada 7, 21 o 28 días o en pautas continuas, dependiendo de los protocolos utilizados.
- ♦ **Inhibidores específicos:** Esta clase de medicamentos son relativamente nuevos en el tratamiento del cáncer. Trabajan al concentrarse en proteínas específicas y procesos que son casi siempre limitados a las células cancerosas, impidiendo su crecimiento y su división.

- ◆ **Anticuerpos:** Los anticuerpos usados en el tratamiento del cáncer han sido manufacturados para su uso como fármacos. Estos anticuerpos pueden trabajar por diferentes mecanismos, ya sea al separar las células cancerosas de sus señales o provocar directamente su muerte. Por su especificidad, los anticuerpos pueden ser considerados como un tipo de inhibidores específicos.
- ◆ **Modificadores de respuestas biológicas:** Estos tratamientos usan las proteínas que se encuentran naturalmente en el cuerpo, para estimular las propias defensas contra el cáncer.
- ◆ **Vacunas:** El propósito de las vacunas contra el cáncer es estimular las defensas del cuerpo. Las vacunas normalmente contienen proteínas que se encuentran o que son producidas por las células cancerosas. Al administrar estas proteínas, el tratamiento se enfoca en aumentar la respuesta inmune propias del individuo contra las células cancerosas.

2.4 QUIMIOTERAPIA

2.4.1 Definición

La quimioterapia consiste en la administración de fármacos citotóxicos capaces de destruir e inhibir el crecimiento y la reproducción de las células malignas en pacientes con enfermedad oncológica. A su vez destruyen las células del desarrollo normal que se multiplican rápidamente.⁹⁰

Situación clínica

La quimioterapia consiste en la administración de fármacos antineoplásicos que provocan la destrucción de las células tumorales, al obstaculizar sus funciones, incluida la división celular. Se emplea ante todo para el tratamiento de neoplasias generalizadas, aunque a veces se utiliza para lesiones localizadas como coadyuvante de otros tratamientos.⁹¹

El tratamiento, duración, dosis, tipos de fármacos, etc. dependen de factores tan diversos como el tipo de cáncer, su localización y estado general del paciente.

Existen más de 50 medicamentos diferentes para combatir la enfermedad y prevenir el crecimiento de las células malignas.

El principal problema de estos fármacos es su elevada toxicidad debido a la incapacidad para diferenciar las células tumorales de las células sanas. Es muy frecuente administrar 2 o 3 citostáticos juntos, estas asociaciones tienen la ventaja de que se puede reducir la resistencia de las células tumorales a los citostáticos y se puede ampliar la potencia al emplear fármacos con diferente mecanismo de acción. Sin embargo, el inconveniente es que

se pueden sumar los efectos tóxicos, pero para evitarlo se procura asociar citostáticos con distinta toxicidad.

Se administran normalmente en ciclos con periodos de descanso. Con estos periodos de descanso se intenta que las células normales de la médula ósea, se recuperen del efecto tóxico del citostático, mientras que las tumorales se recuperen en menor cuantía. De esta forma y repitiendo los ciclos se pretende reducir progresivamente el número de células tumorales hasta conseguir su erradicación completa, y las células normales se mantengan al recuperarse después de cada ciclo.

La mayoría se administran por vía IV y debido a que son muy tóxicos es necesario ajustar la dosis con la mayor precisión posible. El ajuste se realiza con la superficie corporal que deriva del peso y talla.

La mayoría de las pacientes reciben la quimioterapia como pacientes ambulatorias (en el hospital, en el consultorio del médico o en casa). Dependiendo del tipo de fármacos administrados y de la salud general del paciente; sin embargo, se podría necesitar permanecer en el hospital durante el tratamiento.

La Quimioterapia o Farmacoterapia del cáncer, está jugando un rol fundamental en el tratamiento del cáncer para aumentar la tasa de supervivencia.⁸³

Los Antineoplásicos son muy inespecíficos ya que frenan la multiplicación celular, no sólo del tejido neoplásico sino de todas aquellas que se están multiplicando como por ejemplo:

- ♦ Células de la mucosa gástrica.
- ♦ Células de la mucosa oral.
- ♦ Células que se asocian al crecimiento del folículo piloso.
- ♦ Médula.

Hay fármacos (alquilantes), que son inespecíficos y actúan en todas las etapas. En cambio hay otros (antimetabolitos) que actúan en etapas específicas.

Factores a tomar en cuenta a la hora de administrar un antineoplásico:

- ♦ Ciclo celular.
- ♦ Toxicidad general.
- ♦ Efectos tóxicos característicos de determinados fármacos.
- ♦ Resistencia (natural o adquirida).

2.4.2 Características de los agentes quimioterapéuticos

Los agentes quimioterapéuticos pueden administrarse por vía oral, sin embargo el sistema digestivo no siempre los puede absorber por lo que se suele recurrir a la vía intramuscular o intravenosa, siendo esta última la más frecuente.

La quimioterapia se emplea como una cura, control o de forma paliativa.

Los fármacos utilizados pueden dividirse en varias categorías en función de cómo afectan a las células malignas.⁹²⁻⁹⁶

Clasificación:

1. Agentes alquilantes.

Los alquilantes son los fármacos más utilizados en quimioterapia antineoplásica. Lesionan el ADN e interfieren con la replicación celular.

Existen varios tipos de agentes alquilantes que se utilizan en los tratamientos de quimioterapia:

- ♦ Derivados del gas mostaza: mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucil, melfalán e ifosfamida.
- ♦ Etileniminas: tiotepa y hexametilmelamina.
- ♦ Alquilsulfonatos: busulfán.
- ♦ Hidracinas y triazinas: altretamina, procarbazona, dacarbazina y temozolomida.
- ♦ Nitrosureas: carmustina, lomustina y estreptozocina. Las nitrosureas son únicas debido a que, a diferencia de la mayoría de los tipos de tratamiento de quimioterapia, éstas pueden atravesar la barrera hematoencefálica. Pueden ser útiles en tumores cerebrales.

2. Antimetabolitos.

Son tipos de tratamiento de quimioterapia muy similares a las sustancias normales que se encuentran dentro de la célula. Cuando las células incorporan estas sustancias a su metabolismo celular, pierden la capacidad de dividirse. Inhiben la síntesis de bases nitrogenadas y del ADN, por bloqueo enzimático, se usan además para el tratamiento de tumores, para el tratamiento de enfermedades autoinmunes y en el caso de trasplantes para impedir el rechazo. Se pueden administrar por vía IV, IM y oral. Se comportan como antagonistas de compuestos vitales para la multiplicación celular. Se clasifican de acuerdo con las sustancias con que interfieren.

- ♦ Antagonistas del ácido fólico: metotrexato.
- ♦ Antagonistas de la pirimidina: 5-Fluorouracilo, floxuridina, citarabina, capecitabina y gemcitabina.
- ♦ Antagonistas de las purinas: 6-mercaptopurina y 6-tioguanina.
- ♦ Inhibidores de la adenosina deaminasa: cladribina, fludarabina, nelarabina y pentostatina.

3. Antibióticos antitumorales.

Son tratamientos químicos realizados con productos naturales producidos por especies de hongos *Streptomyces* del suelo. Actúan sobre el ADN/ARN inhibiendo su duplicación. Inhiben a la enzima topoisomerasa 2 lo que deriva en una escisión (fragmentación) del DNA.

- ♦ Antraciclinas: doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, mitoxantrona e idarubicina.
- ♦ Cromomicinas: dactinomicina y plicamicina.

- ♦ Otros: motomicina y bleomicina.

4. Alcaloides vegetales.

Los alcaloides vegetales son tratamientos de quimioterapia derivados de varios tipos de plantas. Los alcaloides de la vinca se producen a partir de la planta vinca rosea (*Catharanthus rosea*). Los taxanos se producen a partir de la corteza del árbol tejo del Pacífico (*Taxus*). Los alcaloides de la vinca y los taxanos también se conocen como agentes antimicrotubulares. Las podofilotoxinas son derivados de la manzana de mayo o mandrágora americana. Los análogos de la camptotecina son derivados del “árbol de la felicidad” asiático (*Camptotheca acuminata*). Las podofilotoxinas y los análogos de la camptotecina también son conocidos como inhibidores de la topoisomerasa, que se usan en determinados tipos de quimioterapia. Los alcaloides vegetales son específicos al ciclo celular.

- ♦ Alcaloides de la vinca: vincristina, vinblastina y vinorelbina.
- ♦ Taxanos: paclitaxel y docetaxel.
- ♦ Podofilotoxinas: etopósido y tenipósido.
- ♦ Análogos de camptotecina: irinotecán y topotecán.

5. Inhibidores de las topoisomerasas.

Son tipos de fármacos de quimioterapia que interfieren en la acción de las enzimas topoisomerasas (topoisomerasa I y II). Durante el proceso de los tratamientos de quimioterapia, las topoisomerasas contralan la manipulación de la estructura del ADN necesaria para la replicación.

- ♦ Inhibidores de la topoisomerasa I: irinotecán y topotecán.
- ♦ Inhibidores de la topoisomerasa II: amsacrina, etoposida, fosfato de etopósido y tenipósido.

6. Agentes varios.

Son un grupo de sustancias de difícil clasificación.

- ♦ Inhibidor de reductasa ribonucleótida: hidoxiurea.
- ♦ Inhibidor de esteroides adrenocorticales: mitotano.
- ♦ Enzimas: asparaginasa y pegaspargasa.
- ♦ Agente antimicrotubular: estramustina.
- ♦ Retinoides: bexaroteno e isotretinoína.
- ♦ Derivados del platino: Cisplatino y carboplatino.

7. Inmunoterapia.

La OMS recomienda que este grupo de fármacos se utilice sólo cuando se disponga de recursos adecuados y del cuidado de un especialista. Para su uso adecuado se requiere experiencia específica, precisión diagnóstica, individualización de la dosis o equipos especiales.

Los inmunosupresores están indicados en pacientes receptores de órganos trasplantados para evitar el rechazo; también se consideran fármacos de segunda línea en enfermedades inflamatorias crónicas.

Dosis de los agentes quimioterapéuticos de acuerdo al tipo de cáncer y estadio utilizados en el estudio.

El esquema **Doxorubicina – Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel** secuencial (AC \Rightarrow P) está indicado como tratamiento adyuvante del cáncer de mama en pacientes con ganglios positivos. 4 ciclos de AC y 4 ciclos de P.

Dosis⁹⁷⁻⁹⁸:

Doxorubicina 60 mg/m² IV directo o diluido en solución salina para obtener una concentración final de 2 mg/ml en 20 - 60 min.

Ciclofosfamida 600 mg/m² IV directo en 3 – 5 min o diluido con agua estéril en >15 min.

Repetir cada 21 días.

Número máximo de ciclos: 4.

Tras 4 ciclos de AC seguir con:

Paclitaxel 175 – 225 g/m² en 500 ml de solución fisiológica en frasco de cristal, por infusión de 3 horas. Utilizar filtro 0,22 μ m y bomba de infusión. Monitorizar constantemente los signos vitales, especialmente durante la primera hora de infusión.

Se requerirá ajuste de dosis⁹⁹⁻¹⁰²:

Disfunción renal; disminuir 50 % o posponer la dosis de ciclofosfamida si el aclaramiento de creatinina es <0,3.

Disfunción hepática: disminuir o posponer la dosis de doxorubicina. No administrar paclitaxel en caso de alteraciones graves de la función hepática.

Disfunción cardíaca:

Disminuir, posponer o suspender la dosis de doxorubicina.

Dosis máxima acumulativa de doxorubicina:

- 450 mg/m² -550 mg/m² si función cardíaca normal.

- 300 mg/m² -550 mg/m² si hay factores de riesgo de cardiomiopatía

(radioterapia torácica previa, quimioterapia previa con antraciclinas o antracendionas u otros fármacos que disminuyen la contractilidad cardíaca).

Disminuir la dosis de paclitaxel en caso de neuropatía periférica grave.

El esquema de **Doxorubicina – Ciclofosfamida – 5Fluorouracilo (FAC)** de acuerdo con la literatura está indicado como tratamiento adyuvante para el cáncer de mama 60, 600 y 600

mg/m² respectivamente por vía IV 21 días de 4 a 6 ciclos y reevaluar. Evaluación mandatoria de respuesta a los 2 ciclos.¹⁰³

El esquema **Paclitaxel – Carboplatino (TP)** está indicado en el tratamiento neoadyuvante (donde se utiliza como primera opción de tratamiento sistémico previo a la cirugía) del cáncer epitelial ovárico avanzado, estadios III y IV.¹⁰⁴⁻¹⁰⁵

Carboplatino 300 – 400 mg/ m² diluido en 250 ml de solución salina por infusión de 30 min.

Paclitaxel 200 – 225 mg/ m² diluido en 500 ml de solución fisiológica por infusión de 3 horas.

Repetir cada 21 – 28 días.

Número máximo de ciclos: 6.

Ajuste de dosis¹⁰⁵⁻¹⁰⁶:

En insuficiencia renal

Cl _{cr} ml/min	Carboplatino	Paclitaxel
41 – 60	250 mg/m ²	100 % dosis
16 – 40	200 mg/m ²	100 % dosis
<16	Suspender	100 % dosis

Cl_{cr}: Aclaramiento de creatinina

En insuficiencia hepática

Bilirrubina	Carboplatino	Paclitaxel
2 – 4 x LSN*	100% dosis	135 mg/m ²
> 4 x LSN*	100% dosis	50 mg/m ²

*Límite Superior Normal

En toxicidad hematológica

Neutropenia	Carboplatino	Paclitaxel
Grado 3*	50% dosis	50% dosis
Grado 4*	Suspender	Suspender

* Criterios del grado de toxicidad común del Gynecologic Oncology Group. Ver cuadro 1.

El esquema **Epirubicina – Ciclofosfamida (EC)** está indicado en el cáncer de mama diseminado en la quimioterapia de primera línea se utilizan diversos esquemas, entre ellos los que contengan una antraciclina (epirubicina) en combinación con los citostáticos más usados como ciclofosfamida.^{103, 107}

2.4.3 Reacciones adversas asociadas a quimioterapia, premedicación y tratamiento

Cuando se realiza un tratamiento de quimioterapia antineoplásica el objetivo ideal es disponer de una acción selectiva y tóxica sobre las células tumorales y, de este modo, alcanzar una remisión completa. Desgraciadamente siempre se obtiene determinado grado de toxicidad, especialmente sobre aquellos tejidos sanos cuyas células tienen una multiplicación rápida como es el caso de la médula ósea, epitelio del tracto gastrointestinal, folículos pilosos y órganos linfoides. Por esta razón, esta toxicidad se convierte en uno de los factores limitantes de la utilización de esta terapéutica antineoplásica.¹⁰⁸⁻¹⁰⁹

Toxicidad hematológica

La toxicidad en la médula ósea es el efecto secundario más importante que producen los antineoplásicos, siendo el factor limitante la dosis para la mayoría de ellos. El momento en que se manifiesta la toxicidad depende tanto del citostático como de la dosis empleada y se relaciona con la administración su gravedad y duración.

Esta toxicidad afecta mucho más frecuentemente a leucocitos y plaquetas que a eritrocitos. Por esta razón, las consecuencias inmediatas son la susceptibilidad a las infecciones y a las hemorragias, así como la aparición de anemia.

Cuadro 1. Criterios del grado de toxicidad común del Gynecologic Oncology Group, Octubre 1988¹¹⁰

Toxicidad	Grado				
	G0	G1 Leve	G2 Moderado	G3 Severo	G4 Peligro de muerte
Hemoglobina (gr/dl)	12 a 15,5	10 a 11,9	8,0 a 9,9	6,5 a 7,9	< 6,5
Leucocitos mm ³	4 500 a 12 000	< 4 500 hasta 3 000	2 000 a 2 900	1 000 a 1 900	< 1000
Plaquetas mm ³	140 000 a 400 000	< 140 000 hasta 75 000	50 000 a 74 900	25 000 a 49 900	< 25 000

G: grado

La aparición en estos últimos años de los factores de crecimiento hemopoyético (G-CSF y GM-CSF) ha contribuido considerablemente a la prevención y tratamiento de la leucopenia, ya que aceleran la recuperación de los neutrófilos y/o macrófagos, disminuyendo el riesgo de infección, acortando la duración de la aplasia medular y la hospitalización, y permiten aumentar la intensidad de dosis de la quimioterapia. La cuarta edición de las recomendaciones de uso de la "American Society of Clinical Oncology", recomienda su utilización en profilaxis primaria cuando el riesgo de neutropenia febril es superior al 40%, pero respecto a la profilaxis secundaria establece que la reducción de dosis es la opción

inicial en pacientes con neutropenia febril, excepto en pacientes con tumores quimioterables.

En el caso de la trombocitopenia, las transfusiones de plaquetas pueden provocar reacciones alérgicas o una aloinmunización, lo que limita su eficacia. La aparición de anemia postquimioterapia ha sido significativamente reducida por la utilización de dosis preventivas de 100-200 U/kg tres días por semana de eritropoyetina por vía subcutánea, especialmente en pacientes tratados con cisplatino. Su elevado costo debe ser valorado frente al de adquisición y/o almacenamiento de la sangre y sus derivados, la reducción del riesgo de infecciones relacionadas con las transfusiones y el impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes. En la actualidad la eritropoyetina está aprobada en anemia en adultos sometidos a quimioterapia aunque esta no incluya derivados de platino.

Toxicidad gastrointestinal¹¹¹

La toxicidad gastrointestinal es, junto con la hematológica, la más común y puede manifestarse de varias formas. La mucosa del tracto gastrointestinal, por tratarse de un tejido en continua proliferación, es muy sensible a la acción de la quimioterapia. La toxicidad resultante se denomina mucositis o estomatitis. Se manifiesta de forma más retardada y suele afectar con mayor incidencia a la mucosa oral, aunque puede extenderse a otras áreas del tubo digestivo. Se presenta con más frecuencia en aquellos pacientes sometidos a dosis elevadas de quimioterapia o a ciclos de tratamiento prolongados. Se manifiesta con una sensación de quemazón inicial, que puede evolucionar a úlceras en 2 a 3 días.

Casi todas las familias de citostáticos pueden producir mucositis. A nivel individual hay que destacar especialmente doxorubicina, etopósido, 5- fluorouracilo (sobre todo cuando se administra en infusión continua), metotrexato y vinblastina. Aunque se han empleado numerosos fármacos tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la mucositis, no existen resultados concluyentes sobre la efectividad de los mismos. Una vez instaurada, el tratamiento va orientado a paliar los síntomas.

Las medidas a seguir son:

- Realizar enjuagues con suero fisiológico, bicarbonato sódico o ambos, y cuidar la higiene de la cavidad bucal antes y después de las comidas.
- Evitar irritantes tales como el tabaco, alcohol, glicerina, limón y dentríficos abrasivos.
- Evitar alimentos secos, pegajosos, ácidos o picantes y las comidas calientes.
- Ingerir una dieta blanda e incrementar el aporte de líquidos.

Si la mucositis oral se asocia con una candidiasis orofaríngea es necesario aplicar un antifúngico. En algunos pacientes se observa la denominada mucositis intestinal. Tal es el caso de 5-fluorouracilo administrado en perfusión continua y la quimioterapia a dosis altas en el tratamiento de tumores sólidos. El 5-fluorouracilo presenta todo tipo de toxicidades a nivel

gastrointestinal, tales como estomatitis, úlceras, esofagitis y diarrea, pudiendo llegar a ser la toxicidad limitante de la dosis.

La aplicación local de lidocaína al 1-2 % suele proporcionar buenos resultados. El sucralfato se muestra más eficaz en la prevención que en el tratamiento una vez instaurada. La aplicación tópica de bencidamina puede contribuir al alivio del dolor. En algunos hospitales se preparan fórmulas magistrales para tratar la mucositis, siendo las más conocidas, por su efecto paliativo, las que contienen llantén o lidocaína.

Náuseas y vómitos¹¹²

Las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia pueden afectar de forma importante a la calidad de vida del paciente oncológico. Entre otros efectos, se ha descrito su contribución al desarrollo de desequilibrios hidroelectrolíticos y metabólicos, depleción de nutrientes, anorexia, lesiones mecánicas, etc. Además, la magnitud del efecto que experimentan determinados pacientes puede inducirles al abandono de tratamientos potencialmente curativos o benéficos.

Hesketh desarrolló el sistema de clasificación más aceptado actualmente. Esta clasificación considera los efectos de la dosis, su ruta de administración, así como la emetogenicidad intrínseca de cada agente. Este sistema asigna a cada uno de los agentes quimioterápicos a uno de cinco niveles de emetogenicidad. Cada nivel define el riesgo de emesis aguda en ausencia de una profilaxis antiemética efectiva.

Cuadro 2. Potencial emetogénico de los agentes quimioterápicos más frecuentemente empleados en oncología (modificada de Hesketh).¹¹³

Nivel	Frecuencia de emesis sin profilaxis	Agente
5	>90%	Cisplatino > 50 mg/m ² Ciclofosfamida > 1.500 mg/m ² Dacarbacina
4	60%-90%	Carboplatino Cisplatino < 50 mg/m ² Ciclofosfamida < 750-1.500 mg/m ² Adriamicina > 60 mg/m ² Metrotexate > 1.000 mg/m ²
3	30%-60%	Ciclofosfamida < 750 mg/m ² Ciclofosfamida oral Adriamicina 20-60 mg/m ² Epirrubicina Ifosfamida Irinotecán Metrotexate 250-1.000 mg/m ² Mitoxantrona < 15 mg/m ²
2	10%-30%	Capecitabine Docetaxel Paclitaxel Etopósido 5-Fu Gemcitabine Metrotexate >50 mg/m ² <250 mg/m ²
1	<10%	Bleomicina Fludarabina Metrotexate < 50 mg/m ² Alcaloides de la vinca Clorambucil

El objetivo terapéutico fundamental es la prevención de las distintas formas de emesis tanto en la fase aguda como tardía. La elección del régimen más apropiado se basa fundamentalmente en el potencial emetógeno del esquema que se va a administrar, aunque también influyen los factores de riesgo individuales de cada paciente.

• Profilaxis de la emesis aguda:

El tratamiento de elección frente a la quimioterapia alta y moderadamente emetógena (niveles 3, 4 y 5 de Hesketh), es la asociación de un antagonista de la serotonina (5-HT₃) y un corticoide administrados previamente a la quimioterapia.

Diversos autores han demostrado el efecto sinérgico de la asociación de los antagonistas 5-HT₃ y los corticoides, tanto frente las náuseas y vómitos agudos inducidos por quimioterapia altamente como moderadamente emetógena. Esta asociación es considerada el tratamiento de elección en la fase aguda. La protección completa obtenida con esta pauta se sitúa en torno al 70-90 %.¹¹⁴

Aunque existe discusión sobre las dosis óptimas, algunos estudios publicados avalan la utilización de ondansetrón y granisetron a dosis menores que las recomendadas por los laboratorios que los comercializan. En el caso de ondansetrón, la dosis recomendada es de 8 a 32 mg en dosis única o bien en dos tomas.

La mayoría de los autores recomiendan administrar el equivalente a 20 mg de dexametasona, aunque es posible que dosis menores también sean efectivas.

Para la profilaxis de la quimioterapia poco emetógena (nivel 2 de Hesketh) se recomienda la utilización de un corticoide o un antidopaminérgico (metoclopramida). La quimioterapia muy poco emetógena (nivel 1 de Hesketh) no requiere profilaxis.

Diarrea

Otro tipo de toxicidad gastrointestinal importante, ya que es un factor limitante de la dosis, es la diarrea. Puede manifestarse precozmente o de forma tardía. La primera tiene un inicio rápido (antes de 24 h) y es de naturaleza colinérgica, por lo que se controla con atropina a dosis de 0,25-1,0 mg por vía IV, que debe incluirse en la premedicación de los ciclos posteriores. La diarrea de inicio retardado (>24 h) no tiene el mismo origen y se trata con loperamida 4 mg seguidos de 2 mg cada 2 h hasta que el paciente no tenga deposiciones diarreicas durante un mínimo de 12 h. Cuando la diarrea se asocia a neutropenia constituye un cuadro grave que requiere el ingreso hospitalario.¹¹¹

Dolor¹¹⁵

El dolor oncológico causado por los tratamientos puede estar originado por la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia.¹¹⁷

Es difícil determinar la incidencia real del dolor debido a los tratamientos.

La quimioterapia puede causar dolor neuropático como un efecto secundario en diferentes circunstancias. La neuropatía periférica, usualmente de tipo sensitivo causando un síndrome doloroso, es con frecuencia la toxicidad que limita el uso de algunos agentes quimioterapéuticos.¹¹⁸

El dolor constituye uno de los síntomas más frecuentes de los pacientes con cáncer. La incidencia aumenta con la progresión de la enfermedad situándose entre el 30 y 40 % en los pacientes que reciben tratamiento activo y alcanzando al 70-90 % de los que presentan enfermedad avanzada.

La prevalencia de este síntoma depende fundamentalmente de dos variables: el estadio de la enfermedad y la localización tumoral. Considerando este último factor los valores oscilan desde casi un 100 % de los tumores óseos, a un 70 a 80 % de los genitourinarios, orales y digestivos, un 40-50 % en mama y pulmón, hasta solamente 5 % en la leucemia.

El tratamiento farmacológico está basado en la aplicación de la escalera terapéutica propuesta por la OMS: analgésicos no opiodes, opiodes débiles y opiodes potentes.

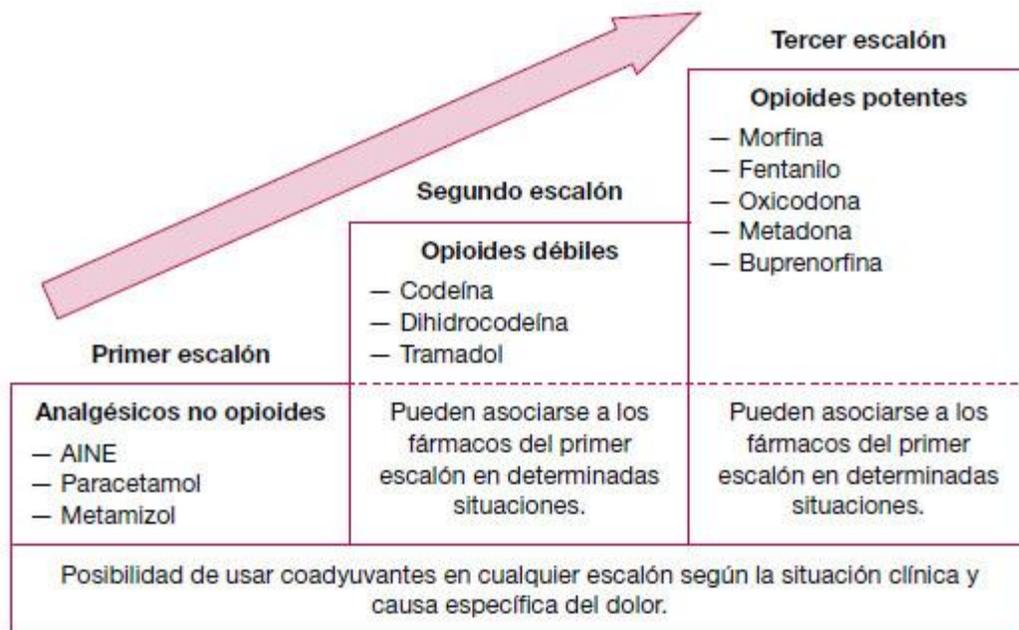


Figura 1. Escalera analgésica de la OMS¹¹⁹

La administración de analgésicos no opioides puede mantenerse al alcanzar los otros 2 escalones. Un cuarto grupo de medicamentos, denominados genéricamente adyuvantes, pueden asociarse a cualquier escalón.

Cardiotoxicidad¹²⁰

Las antraciclinas en general, la doxorubicina y daunorrubicina en particular, son los antineoplásicos más frecuentemente implicados en la producción de cardiotoxicidad. Se ha postulado que este efecto está mediado por la producción de radicales libres que inducen la formación de complejos hierro-antraciclinas.

Los signos precoces son las anomalías en el electrocardiograma e hipotensión arterial durante su administración intravenosa. Estos cambios pueden ser transitorios y no obligan a suspender el tratamiento, pero pueden evolucionar hacia una miocardiopatía con signos de insuficiencia cardíaca.

La cardiotoxicidad es dosis-dependiente.

Es aconsejable estudiar la fracción de eyección ventricular antes de iniciar el tratamiento. La aparición de insuficiencia cardíaca congestiva o la disminución de la fracción de eyección ventricular por debajo del 50 % del valor inicial, requieren la suspensión del tratamiento.

Con el objeto de minimizar el riesgo de cardiotoxicidad se han planteado diferentes alternativas:

- Administración en perfusión continua, ya que la cardiotoxicidad está ligada a la concentración máxima.

- Utilizar nuevos análogos menos cardiotoxicos como la idarrubicina oral, la epirubicina, o la mitoxantrona IV. Estos agentes permiten alcanzar dosis acumuladas más elevadas en relación a sus dosis terapéuticas.

La cardiotoxicidad del 5-fluorouracilo está asociada a un efecto tóxico del fluoroacetaldehído, producto de su degradación, sobre el miocardio. Su incidencia se sitúa en torno al 3 %, y se manifiesta en forma de isquemia miocárdica, arritmia ventricular e insuficiencia ventricular izquierda. No depende de la dosis acumulada ni de la forma de administración. La toxicidad cardíaca de la ciclofosfamida es dosis-dependiente ($>1 \text{ g/m}^2$ en una dosis) y aparece en un 2 % de los pacientes. Su prevención consiste en conocer los factores de riesgo: edad, cardiotoxicidad o insuficiencia cardíaca previas y creatinina elevada. La ifosfamida a dosis altas también puede producir una insuficiencia cardíaca reversible. El metotrexato se ha asociado a insuficiencia cardíaca a dosis $> 160 \text{ mg/m}^2$, o cuando es administrado conjuntamente con antraciclinas.

Nefrotoxicidad y urotoxicidad¹²¹

Los principales fármacos implicados son cisplatino y metotrexato, a nivel del túbulo renal, y ciclofosfamida e ifosfamida, a nivel de la vejiga urinaria.

La nefrotoxicidad del cisplatino, al igual que la de otros metales pesados, se manifiesta por necrosis tubular aguda y se detecta clínicamente por uremia, disminución del aclaramiento de creatinina y ocasionalmente hiperuricemia.

La insuficiencia renal puede manifestarse tardíamente a las 2 a 6 semanas de la administración. Para prevenir este efecto se debe hidratar adecuadamente al paciente y establecer una diuresis forzada con manitol. El fármaco debe ser administrado con sueros que contengan concentraciones de cloruro sódico del 0,33 % al 3 %. Otras alternativas para prevenir esta toxicidad consisten en emplear análogos menos nefrotóxicos, como el carboplatino o el empleo de amifostina.

La ciclofosfamida e ifosfamida pueden inducir la aparición de cistitis hemorrágica por acción tóxica directa de los metabolitos activos del fármaco, especialmente de la acroleína sobre la mucosa de la vejiga. Es más frecuente con la ifosfamida; pero también se presenta con dosis altas de ciclofosfamida o en dosis bajas durante la administración diaria de forma crónica. Se puede evitar o minimizar con una hiperhidratación (mínimo 2 litros/día) y con la administración concomitante de mesna. El mesna ejerce su acción protectora formando complejos con la acroleína en las vías urinarias.

Hepatotoxicidad¹²²

En el hígado tiene lugar el metabolismo de la mayoría de fármacos antineoplásicos. Muchos de ellos son hepatotóxicos (por ejemplo: asparaginasa, carboplatino, citarabina,

dacarbacina, hidroxurea, mercaptopurina, metotrexato, nitrosoureas y tioguanina). La presentación de esta toxicidad puede ser aguda o crónica y se manifiesta como una elevación de las transaminasas. La enfermedad venoclusiva hepática (obstrucción de las venas intrahepáticas) se presenta algunas veces como consecuencia de quimioterapia con dosis altas o de radioterapia hepática. Cursa con dolor abdominal, hepatomegalia, ascitis, ganancia de peso e ictericia.

Extravasación¹²¹

La extravasación se define como la salida de líquido intravenoso hacia los tejidos adyacentes, ya sea debido a factores intrínsecos del propio vaso o al desplazamiento de la cánula fuera de la vena.

Se sospecha de su existencia cuando en el punto de acceso venoso concurren los siguientes signos y síntomas: dolor, prurito o quemazón, enrojecimiento o palidez de la piel, hinchazón y piel fría o caliente. Otros indicios pueden ser el descenso de la velocidad de infusión o la ausencia de retorno venoso a través de la cánula.

Otras toxicidades¹²¹

La alopecia es un efecto secundario frecuente tras la administración de citostáticos, debido a la multiplicación rápida de las células de los folículos pilosos. A pesar de que no reviste gravedad, es relevante para los pacientes, que deben ser informados sobre la posibilidad de que aparezca, así como el carácter transitorio y reversible de este tipo de efecto. Ejemplos de citotóxicos productores de alopecia son: antraciclinas, bleomicina, ciclofosfamida, dacarbazina, dactinomicina, epipodofilotoxinas, docetaxel, paclitaxel y vinblastina. Aunque se han intentado medidas para prevenirla, tales como la aplicación de frío local sobre el cuero cabelludo para minimizar la difusión del fármaco, los resultados son poco satisfactorios. La medida más importante a aplicar es informar al paciente sobre la posibilidad de que ocurra y el carácter reversible de la misma. Cuando se administran citostáticos con los que existe gran incidencia se debe recomendar el recorte previo del cabello y orientar al paciente sobre la aplicación de medidas estéticas tales como la utilización de pelucas, pañuelos, etc.

Neurotoxicidad. La neurotoxicidad puede ser central o periférica. Desafortunadamente en muchos pacientes a los que se les considera que se les ha erradicado el cáncer, el dolor neuropático inducido por quimioterapia es un síntoma persistente que impacta negativamente la calidad de vida. Los dolores neuropáticos son los causados directamente por una lesión que afecta el sistema somatosensorial, central o periférico. Como la barrera sangrenervio es parcialmente protectora, pero menos eficiente que la barrera sangre-cerebro, el cuadro clínico más frecuente es el de una neuropatía

dolorosa del tipo denominado "dying-back", en el que la degeneración del nervio se realiza de la periferia hacia el cuerpo celular, a diferencia de la típica degeneración walleriana. En otros casos, el cuadro fisiopatológico es debido a una lesión de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal, de la cubierta de mielina, o de las células de Schwann.

2.4.4 RAM reportadas en la literatura producidas por agentes quimioterapéuticos utilizados en el servicio

Cuadro 3. RAM descritas en la literatura asociadas con Quimioterapia

RAM asociadas a Quimioterapia	A ⁺	C [*]	F ⁺	T ⁺	Ca ⁺
Alopecia	✓	✓	✓	✓	
Xerosis	✓		✓		
Rash	✓		✓	✓	✓
Efélides		✓	✓		
Melanoniquia	✓	✓	✓	✓	
Prurito	✓		✓		✓
Hormigueo	✓		✓		
Eritrodisestesia palmar-plantar	✓		✓		
Nauseas	✓	✓	✓	✓	✓
Vómito	✓	✓	✓	✓	✓
Resequedad bucal		✓			
Anorexia	✓	✓			
Pérdida de peso	✓				
Diarrea	✓		✓	✓	
Estreñimiento	✓				
Mucositis	✓		✓	✓	
Cefalea	✓		✓		
Mareo	✓		✓		
Neuropatía			✓	✓	✓
Mialgia	✓		✓	✓	
Artralgia				✓	
Ostealgia				✓	
Trombocitopenia	✓	✓	✓	✓	✓
Anemia	✓		✓	✓	✓
Eritropenia	✓		✓		
Leucopenia	✓	✓	✓	✓	✓
Neutropenia			✓	✓	
Astenia	✓			✓	✓
Insomnio	✓				
Hipotensión				✓	✓
Taquicardia				✓	
Decoloración orina rojo-naranja	✓				
Poliuria		✓			
Disnea	✓			✓	
Resequedad nasal		✓			
Fotosensibilidad	✓		✓		
Borrosidad		✓	✓		
Extravasación	✓				
Amenorrea		✓			✓
Fiebre	✓				
Laringitis	✓				
Fibrosis			✓		

RAM: Reacción adversa a medicamento

+ Doxorubicina^{109, 123 - 131}

* Ciclofosfamida^{109, 123, 132 -137}

◆ Fluorouracilo^{109, 123, 138 - 143}

♣ Paclitaxel^{109, 123, 144- 149}

♠ Carboplatino^{109, 123, 150 - 154}

INTERACCIONES

Doxorubicina – Ciclofosfamida

La combinación produce emesis aguda: nivel 4 (60 al 90%) según Hesketh

Según la escala de la OMS, la combinación produce¹⁵⁵:

- ♦ Neutropenia en el 62 %
- ♦ Náuseas en el 32 %
- ♦ Vómito en el 27 %
- ♦ Mucositis en el 10 %
- ♦ Toxicidad cardíaca en el 11 %

Paclitaxel – Carboplatino

La toxicidad de paclitaxel cuando se administra con cisplatino parece depender del orden de la administración, la mielosupresión es más grave si el cisplatino se administra antes que el paclitaxel.

El paclitaxel puede reducir la trombocitopenia asociada con carboplatino. La combinación de carboplatino con paclitaxel parece ser más neurotóxico que el carboplatino con docetaxel. Varios estudios clínicos han encontrado que la severidad de la trombocitopenia con la combinación de paclitaxel y carboplatino fue menor de lo esperado, que con carboplatino solamente.¹⁵⁶⁻¹⁵⁸

**Cuadro 4. Reacciones adversas reportadas en varios estudios del esquema
Paclitaxel – Carboplatino**

RAM (grados III y IV)	Rossell R ¹⁵⁹ %	Kelly K ¹⁶⁰ %	Schiller JH ¹⁶¹ %
Neutropenia	54	57	63
Trombocitopenia	8	10	10
Leucopenia	23	31	
Nauseas y vómito	55*	7**	9**
Anemia	7	13	10
Artralgia / mialgia	8		
Astenia	10		
Neuropatía periférica	9		10

* Referente a reacciones adversas de grado 1 a 4 (ver cuadro 1)

** Referente a reacciones adversas de grado 3 y 4 (ver cuadro 1)

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Realizar un estudio de Farmacovigilancia Intensiva en pacientes que reciben Quimioterapia en el Servicio de Oncología del Hospital de la Mujer.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la frecuencia de las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos que se incluyen en las diferentes quimioterapias aplicadas en el Hospital de la Mujer.
2. Determinar la severidad de las RAM y su frecuencia.
3. Determinar la causalidad de las RAM.
4. Evaluar los factores que se asocian a la aparición de RAM.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Hospital de la Mujer es uno de los 6 Hospitales Federales de Referencia y desde el año 2004 se integró el servicio de Oncología Ginecológica, en el servicio se presenta en promedio 1000 ingresos al año de pacientes hospitalizadas, dichas pacientes tienen como diagnóstico alguno de los tipos de cáncer que trata el Hospital, uno de los tratamientos empleados para esta afección es la poliquimioterapia, considerada de gran utilidad para tumores voluminosos o con metástasis, en casos de pacientes inoperables o no aptas para el tratamiento con radiaciones.¹⁶² Los citostáticos están diseñados para originar la muerte celular, sin diferenciar entre células sanas y cancerosas, por lo que presentan una gran toxicidad en el organismo.¹⁶³ Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) en pacientes con cáncer son especialmente importantes por sus implicaciones en la salud, calidad de vida del paciente, los costos que genera su tratamiento a las Instituciones de Salud y ser causantes de ingreso hospitalario como indica un metaanálisis realizado por Lazarou et al.³³ La poliquimioterapia presenta un gran número de RAM leves, una menor cantidad de RAM moderadas y por último también llega a presentar RAM graves y fatales. Pero esta frecuencia no se conoce en las pacientes que acuden a recibir quimioterapia al servicio de oncología del Hospital de la Mujer y considerando que la farmacovigilancia contribuye a detectar, verificar y cuantificar reacciones adversas de los medicamentos, y es una herramienta valiosa utilizada por muchos países para la vigilancia sanitaria y el control de los medicamentos, es importante aplicarla para disponer de la información relacionada con la seguridad de los medicamentos que reciben los pacientes, y de los factores que se pueden estar asociando a éstos efectos, por lo que se plantea el siguiente cuestionamiento: ¿A través de un estudio de farmacovigilancia intensiva cuál será la frecuencia, severidad y causalidad de RAM, y cuáles factores se asociaron a dichos efectos en mujeres que reciben quimioterapia en el servicio de Oncología del Hospital de la Mujer?

6. MATERIAL Y MÉTODO

6.1 Diseño del Estudio

Se realizó un estudio descriptivo, trasversal, observacional y prospectivo.

6.2 Ámbito Temporal

El periodo del estudio fue de 6 meses, del 1 de Marzo al 31 de Agosto de 2010.

6.3 Ámbito Espacial

El estudio se realizó en el Servicio de Oncología del Hospital de la Mujer de la Secretaria de Salud ubicado en Prolongación Salvador Díaz Mirón No. 374, Col. Santo Tomás, Delegación Miguel Hidalgo, México D.F. C.P. 11340

6.4 Población

El universo de estudio estuvo compuesto por todas las pacientes con diagnóstico de cáncer que se presentaron al Servicio de Oncología del Hospital de la Mujer y que recibieron quimioterapia independientemente de su edad, y ocupación, durante los meses de marzo a agosto de 2010.

6.4.1 Criterios de inclusión

- ♦ Pacientes con diagnóstico de cáncer con tratamiento quimioterapéutico y que ingresaron al Servicio de Oncología.
- ♦ Pacientes que recibieron una o más quimioterapias que se les pudo realizar la entrevista y su expediente estuvo disponible.
- ♦ Pacientes que reciban tratamiento quimioterapéutico que hayan o no recibido tratamiento previo oncológico (quimioterapia, radioterapia, cirugía, etc.) y/o tratamiento para tratar enfermedades concomitantes.

6.4.2 Criterios de exclusión

- ♦ Pacientes que asistieron al Servicio de Oncología por otra causa que no sea recibir tratamiento de quimioterapia.

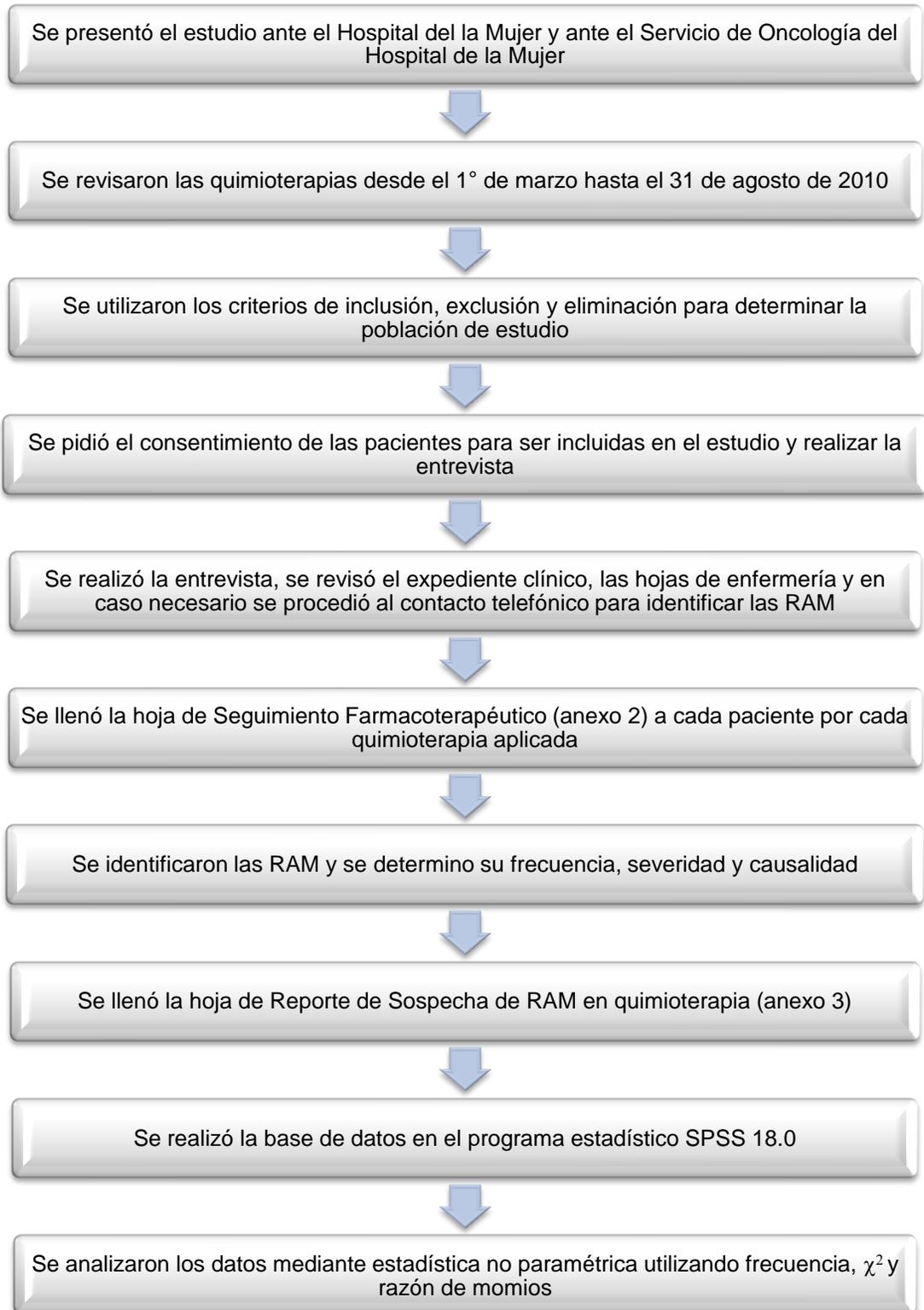
6.4.3 Criterios de eliminación

- ♦ Pacientes a las que no se les pudo realizar la entrevista, o los datos que se requirieron para el Seguimiento Farmacoterapéutico y el Reporte de Sospecha de Reacciones Adversas estuvieron incompletos.

6.5 Metodología

- ♦ Se revisaron las quimioterapias que se tuvieron programadas por mes, para conocer el número de pacientes, nombre y número de expediente. Primero se identificaron a las pacientes que iban a recibir algún ciclo de quimioterapia, independientemente de si comenzaba la poli-quimioterapia, se encontraba en ciclos intermedios o si estaban por finalizar.
- ♦ Se recolectaron los datos generales del paciente para llenar la hoja de Seguimiento Farmacoterapéutico a partir del expediente clínico como: tipo de cáncer, estadio, tratamiento, patologías concomitantes, antecedente de alergia a otros medicamentos, estudios de laboratorio etc.
- ♦ Se informó a las pacientes sobre el estudio y se les pidió su consentimiento para que fueran incluidas en el mismo.
- ♦ Se realizó la entrevista a cada paciente por cada quimioterapia que se le aplicó, utilizando el Método Dader.
- ♦ Se llenó la hoja de Seguimiento Farmacoterapéutico (ver anexo 2) cada vez que la paciente recibió un ciclo de quimioterapia.
- ♦ Se identificaron las RAM.
- ♦ Se determinó la severidad de las RAM utilizando los criterios de la NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia.
- ♦ Se utilizó el algoritmo de Naranjo modificado para la valoración de la causalidad de las reacciones.
- ♦ Las reacciones adversas detectadas en los diferentes ciclos de quimioterapia se anotaron en la hoja de Reporte de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos en Quimioterapia. (ver anexo 3).
En caso de ser necesario se procedió al contacto telefónico con los pacientes o familiares para completar los datos del tratamiento farmacológico y de las RAM que presentaron, y que no fue posible obtener durante la entrevista o cuando el primer ciclo de quimioterapia se realizó durante el mes de agosto y por corte del estudio no fue posible realizar la entrevista en el mes de septiembre.
- ♦ Se realizó la base de datos en el programa estadístico SPSS 18.0, para el análisis de resultados.
- ♦ Se realizó el análisis de los factores asociados mediante estadística no paramétrica, utilizando frecuencia, χ^2 y razón de momios.

6.5.1 Diagrama de flujo



6.6 Variables de Estudio

6.6.1 Variable dependiente

- ♦ RAM > 5 reacciones moderadas.

6.6.2 Variables independientes

- ♦ Edad. Se clasificaron en grupos de edad de 20 a 39 años, de 40 a 59 años y más de 60 años.
- ♦ Tipo de cáncer. Cáncer de mama, cáncer de ovario y cáncer de Trompa de Falopio.
- ♦ Estadio del cáncer. Estadios I, II, III y IV.
- ♦ Patologías concomitantes: Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus tipo 2, enfermedades respiratorias, enfermedades del sistema nervioso, enfermedades hormonales, enfermedades hepáticas e infecciones.
- ♦ Tratamientos utilizados en quimioterapia:
Epirubicina – Ciclofosfamida
Epirubicina – Ciclofosfamida – 5Fluorouracilo
Paclitaxel
Paclitaxel – Carboplatino
- ♦ Historia de antecedente de sospecha de reacciones adversas a otros medicamentos.

7. HIPÓTESIS

Con base a los estudios reportados en la literatura^{109, 123-154} se espera que por medio del estudio de Farmacovigilancia Intensiva en el Servicio de Oncología del Hospital de la Mujer se detecten las sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) que presentan las pacientes que reciben quimioterapia, encontrando reacciones leves tales como alopecia en un porcentaje mayor a 50%, reacciones moderadas tales como náuseas y vómitos en un porcentaje mayor a 27%, hipersensibilidad, parestesias y neuropatía sensorial en más de 16%, y reacciones graves como mielosupresión en más de 16%, con una causalidad de probables principalmente.

En cuanto a los factores que se asocian se espera que las reacciones sean atribuidas al agente quimioterapéutico.

8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Desde el inicio del estudio, hasta su finalización (marzo-agosto de 2010), se aplicaron 233 ciclos de quimioterapia en 78 pacientes, lo que representó casi la mitad de los ingresos hospitalarios en Oncología.

De las 78 pacientes a las que se les administró quimioterapia se eliminaron a 7 debido a inconsistencias en los datos: de las 7 pacientes, 3 de ellas ingresaron en el mes de agosto para la administración del primer ciclo de quimioterapia, por lo que requerían de seguimiento telefónico pero no respondieron a la llamada, 2 pacientes presentaron otro diagnóstico que no fue cáncer y a 2 pacientes no se les pudo realizar el seguimiento farmacoterapéutico porque el número de expediente estaba anotado equivocadamente.

De las 71 pacientes restantes se observó que el grupo que con más frecuencia recibió quimioterapia tenía entre 40 a 59 años y en menor cantidad las mujeres mayores de 60 años, cuadro 6.

Estos resultados encontrados fueron esperados, ya que la mayoría de los autores coinciden que la edad más frecuente en la que se presenta el cáncer se encuentra alrededor de los 48 años.¹⁶⁷⁻¹⁶⁸

De manera adicional, aunque no se cuenta con una explicación adecuada del fenómeno, se ha documentado que la edad promedio de las mujeres en la que se presenta el cáncer mamario en México es 10 años antes que la informada en países más desarrollados. Por ejemplo, las estimaciones existentes sugieren una edad promedio de detección en México de alrededor de 51 años en comparación con 64 años en Estados Unidos de América.¹⁶⁹⁻¹⁷⁰

Ahora bien, debido al crecimiento poblacional de mujeres de 45 a 54 años, así como también del grupo de 35 a 44 años, la tasa de mortalidad por cáncer de mama en dicha población se incrementó durante la última década, de 13,06 % en la década de 1990 a 14,49 % en el año 2000¹⁷¹. Es por ello que después del diagnóstico el grupo de edad de 40 a 59 años se encuentra en la etapa de tratamiento.

En cuanto al **tipo de cáncer** mostrado en el gráfico 1, el cáncer de mama fue el más frecuente con un 73,2 % del total de la muestra. Estos resultados coinciden totalmente con otros autores que indican que a partir de 2006, la mortalidad por dicha causa supera a la del cáncer cervicouterino; asimismo, se ha colocado como la segunda causa de muerte en mujeres de 30 a 54 años, sólo detrás de la diabetes mellitus.¹⁷²⁻¹⁷⁴

El cuadro 7 señala que hubo un elevado porcentaje de **estadios** III, 49 casos (69 %), encontrando un predominio del estadio IIIB en cáncer de mama (30 %) seguida del estadio II con el 18,3 % del total.

De acuerdo con estudios clínicos que indican quimioterapia neoadyuvante hacia los estadios más tempranos del cáncer de mama, fundamentalmente a los estadios II, la administración de los tratamientos concuerda con las indicaciones de quimioterapia primaria y de los métodos de evaluación de las respuestas clínicas.¹⁷⁵

En el estudio 17 pacientes fueron operadas como tratamiento concomitante, en 7 de ellas (41 %) que presentaron estadio II se administró además la quimioterapia, y las 10 restantes (59 %) presentaron estadio III.¹⁷⁶ El propósito de la **cirugía** en el manejo del cáncer es la remoción de la enfermedad si aún no ha habido diseminación del tumor a sitios distantes, lo que concuerda con este estudio.

En la población en estudio se detectó que un 48 % del total de las pacientes presentaron **otras patologías** además del cáncer (cuadro 8). Las enfermedades asociadas más frecuentes fueron hipertensión arterial (22,5 %) y Diabetes Mellitus tipo 2 (14 %), presentándose principalmente en los pacientes mayores de 40 años. Estos datos son semejantes a lo reportado por el INEGI en el 2008¹⁷¹, donde se menciona que las principales causas de mortalidad en la población son la Diabetes Mellitus en un 16,8 %, seguida por las enfermedades isquémicas del corazón (10,9%) y en quinta posición se encuentran las enfermedades hipertensivas con un 3,7 %.

Y como consecuencia los **medicamentos concomitantes** (cuadro 9) más prescritos fueron los antihipertensivos (21 %) e hipoglucemiantes en un 14 %. Cabe mencionar que 10 pacientes (14 %) fueron tratadas con antibióticos para el tratamiento de infecciones posiblemente asociadas con mielosupresión.

TRATAMIENTO QUIMIOTERAPÉUTICO

Las dosis de los tratamientos utilizados en las pacientes estuvieron en función de las características antropométricas de cada paciente de acuerdo con los regímenes establecidos en tiempo y forma y de acuerdo al tipo de cáncer (gráfico 2) y al estadio (cuadro 10).

Los ciclos de quimioterapia aplicados y planeados (cuadro 11) indican que el mayor número de pacientes (51 %) tenían planeados 4 ciclos, lo cual concuerda con las indicaciones para los tratamientos de AC y paclitaxel que suman el 49 % de los tratamientos prescritos, el 37 % tenían planeados 6 ciclos que corresponden a los tratamientos para FAC y TP los cuales

suman 39,5 % de los tratamientos prescritos y el 12 % restante tenían prescritos 1, 3, 7 y 8 ciclos.

De acuerdo con los resultados de los ciclos de quimioterapia se observa que 39 pacientes (55 %) concluyeron el tratamiento indicado y el otro 45 % todavía se encontraba en tratamiento cuando se realizó el corte del estudio.

El cuadro 12 muestra los tratamientos de premedicación utilizados en las quimioterapias, que son acordes con los estudios realizados por Omoti¹⁷⁷, donde se menciona que las RAM son esperadas y prevenibles, por lo cual se debe administrar una **premedicación** con fármacos antieméticos, glucocorticoides y antihistamínicos que favorezcan la disminución de estas reacciones.

Los tipos de medicamentos utilizados en el tratamiento de las RAM se presentan en el cuadro 13 así como su indicación terapéutica. Siendo los más comunes ranitidina (antihistamínico H2) y metoclopramida la cual se indica por sus propiedades procinéticas y antieméticas¹⁷⁸, ambos fármacos fueron prescritos en todas las pacientes para contrarrestar los efectos altamente eméticos de la quimioterapia.

El tratamiento contra el dolor fue prescrito en 22 pacientes (31 %); a 17 de ellas (24%) se les indicaron AINES (metamizol, naproxeno, ketorolaco y diclofenaco) que se encuentran en el primer escalón de la escala analgésica de la OMS¹¹⁹, y 4 (5,6 %) utilizaron paracetamol como analgésico y antipirético; a una paciente se le indicó tramadol el cual es un opioide débil clasificado dentro del segundo escalón usado en el tratamiento de dolor moderado a severo.

En menor proporción se indicó el antihistamínico fexofenadina en 5 (7%) mujeres para el alivio de los síntomas asociados con la urticaria idiopática crónica.

4 pacientes utilizaron loperamida como tratamiento contra la diarrea.

4 pacientes refirieron usar gotas oftálmicas para aliviar los síntomas de la visión borrosa, a pesar de que no fueron prescritas por el médico.

3 pacientes usaron baños coloides para tratar comezón.

1 paciente utilizó senósidos A-B como laxante para el tratamiento de la constipación.

Otras medidas utilizadas por las pacientes para mejorar los síntomas causados por RAM fueron: el uso de cremas hidratantes para aliviar la resequead de la piel, cambiar su alimentación reduciendo el consumo de carnes rojas y de irritantes, tener un alto consumo de líquidos y yogurt probiótico para regular la actividad intestinal, favoreciendo la defecación en caso de estreñimiento.

2 pacientes fallecieron por causas no asociadas a RAM: las 2 pacientes diagnosticadas con cáncer de ovario y con tratamiento a base de Paclitaxel – Carboplatino, una falleció por sepsis debido a escaras y la otra por hernia encarcelada.

FRECUENCIA DE POSIBLES REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS (RAM)

Los agentes citotóxicos originan numerosas reacciones adversas ya sea comunes a muchos de ellos, o bien específicos al fármaco o al grupo terapéutico, por lo tanto las 71 pacientes del estudio presentaron una o más de las reacciones adversas descritas en la literatura de acuerdo a los medicamentos antineoplásicos usados en el esquema de quimioterapia establecido según el diagnóstico de cada paciente (ver cuadro 3).

En los cuadros 14 y 15 se describen los intervalos de los valores de referencia tanto para biometría hemática como para química sanguínea de los estudios de laboratorio que el médico les solicitó a las pacientes.

En la literatura, existen otras reacciones adversas descritas para los agentes quimioterapéuticos además de las descritas en el cuadro 3 entre ellas:

Arritmia (doxorubicina)

Aumento en las transaminasas hepáticas (doxorubicina, 5-Fluorouracilo y Paclitaxel)

Hipocalcemia (doxorubicina y carboplatino)

Hiponatremia (ciclofosfamida y carboplatino)

Elevación de fosfatasa alcalina y bilirrubina (doxorubicina y paclitaxel)

Aumento en la concentración de ácido úrico (ciclofosfamida y doxorubicina)

De las reacciones anteriormente mencionadas no se encontraron anomalías en los resultados de los estudios de laboratorio que pudieran ser indicativas de presencia de dichas reacciones.

Las RAM y su frecuencia se presentan en el cuadro 16 y se describen más adelante.

De acuerdo al cuadro 17 se encontró que las pacientes presentaron de 5 a 21 RAM con un promedio de 13,92 RAM por paciente, lo cual se correlaciona con lo esperado en el estudio ya que las RAM causadas por agentes antineoplásicos son muy frecuentes.

También se encontró que el número de RAM en la primera quimioterapia aplicada fue determinante para la presencia de RAM en las siguientes quimioterapias, porque en los ciclos subsecuentes al primero se presentaron un número similar de RAM o un número mayor.

El promedio de RAM por ciclo de QT, mostrando que la media para todos los ciclos de quimioterapia fue mayor a 8 RAM. Cabe mencionar que el 81,7 % del total de la población presentó ≥ 6 RAM en el primer ciclo de quimioterapia.

Así como lo indica el gráfico 3, las reacciones fueron en incremento en los ciclos 2 y 3, disminuyeron en el ciclo 4, aumentaron en el ciclo 5 y volvieron a disminuir en el ciclo 6.

El gráfico 4 indica que el 69 % de las mujeres de 20 a 39 años presentaron de 12 a 15 RAM; el grupo de 40 a 59 años presentaron desde 3 hasta 21 RAM considerando que el 48 % de éste mismo grupo tuvieron más de 13 RAM y el grupo de más de 60 años, el 57 % presentaron más de 13 RAM. De acuerdo con el estudio de Ayayi et al⁵⁶ se sugiere que los ancianos tienen mayor riesgo de desarrollar RAM.

Se encontró que las reacciones adversas más frecuentes fueron:

- ♦ **Alopecia**, fue la reacción adversa leve altamente probable que presentó la más alta frecuencia, en un 98,6% del total de las pacientes del estudio. Se presentó en todos los esquemas de tratamiento excepto para el esquema epirubicina – ciclofosfamida. La alopecia es un efecto que no reviste gravedad, pero adquiere gran relevancia desde el punto de vista del paciente. Esta reacción adversa es reversible y en el caso de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama se presentó de manera total o parcial, lo que es común en casi todos los regímenes en que se utiliza ciclofosfamida y doxorubicina.¹⁷⁹
- ♦ **Toxicidad gastrointestinal**; la **náusea** y **vómito** fueron RAM altamente probables a todos los esquemas y se presentaron en un 71,6 % y 53,5 % respectivamente, del total de las pacientes, ambas son reacciones moderadas debido a que interfieren con las actividades diarias, además de requerir tratamiento farmacológico para contrarrestar su acción, a pesar de la terapia antiemética profiláctica. La náusea y el vómito inducidos por quimioterapia tienen gran importancia clínica, puesto que cuando no se pueden controlar reducen la calidad de vida del paciente. Además, causan trastornos en la nutrición (anorexia y mala-absorción) y desequilibrios electrolíticos que incluyen pérdida de electrolitos, alcalosis sistémica y deshidratación.¹⁷⁹

Se encontró que las náuseas estuvieron presentes en el 100% de las pacientes con el esquema AC \Rightarrow P, seguido con el 90% del esquema FAC, el esquema TP fue el que presentó menor frecuencia de esta RAM con un 61% lo que concuerda con lo que menciona Rossell¹⁵⁹(cuadro 4).

En cuanto al vómito éste fue más frecuente en el esquema FAC con 60% y al igual que las náuseas fue menos frecuente con TP.

Los medicamentos indicados después de la quimioterapia en todos los casos fueron ranitidina para el tratamiento de la hipersecreción gástrica, reflujo y dispepsia; y metoclopramida indicado en el tratamiento de náuseas y vómito.

- ◆ Las RAM de **cefalea, ostealgia, mialgia y artralgia** son de clasificación moderada.

El control del dolor es importante, no sólo por el alivio que supone para el paciente, tanto físico como psíquico, y para su entorno, sino también por las repercusiones fisiopatológicas negativas que puede producir sobre la enfermedad.¹¹⁵

La **cefalea** solo esta reportada para doxorubicina y 5 – Fluorouracilo, por lo que la causalidad es probable para estos citostáticos y posible para los demás, se presentó en más del 60 % de los pacientes con tratamientos que contienen paclitaxel y/o carboplatino. Para su tratamiento se prescribieron AINES.¹¹⁹

La **mialgia** que afecta al sistema muscular se presentó en un porcentaje mayor al 40 % en todos los tratamientos, su causalidad fue probable para todos los agentes, y fue más frecuente en el tratamiento en donde solo se utilizó paclitaxel como único agente alcanzando hasta un 84,6 %. En este estudio fue muy frecuente la presencia de dolor muscular sobre todo en miembros inferiores así como en la parte dorsal y cuello. Para su tratamiento se indicaron analgésicos tales como diclofenaco.¹⁴⁶

Ostealgia solo está reportada en tratamientos que contienen paclitaxel y a pesar de que fue más frecuente (71,4 a 92,3 %) en los tratamientos que contuvieron dicho agente, también se presentó en menor proporción <30 % en tratamientos con doxorubicina, ciclofosfamida y 5 – Fluorouracilo. Su causalidad fue probable para todos los citostáticos. Para su tratamiento se indicaron analgésicos como diclofenaco y en casos más severos ketorolaco.¹⁴⁶

La **artralgia** afecta a las articulaciones más frecuentemente a las rodillas, es una reacción que solo está asociada a paclitaxel pero en este estudio se presentó en un porcentaje similar que al de paclitaxel en el tratamiento adriamicina-ciclofosfamida (31,8 %) por lo que resulto probable a todos los quimioterapéuticos. Para su tratamiento se indicaron los mismos medicamentos que para mialgias.¹⁴⁶

- ◆ Se encontraron 63 estudios de laboratorio del total de las pacientes, en los que se confirma que solo 4 presentaron disminución leve en el recuento de glóbulos rojos antes de la administración de la quimioterapia, y 44 pacientes (70 %) presentaron mielosupresión en cualquiera de sus formas después de la administración de la quimioterapia, la evaluación de mielosupresión se realizó al recopilar la información de los estudios de laboratorio.

La **toxicidad hematológica** es una reacción considerada como grave ya que afecta directamente a la médula ósea y es el factor limitante para la dosis de la mayoría de los citostáticos. Afecta más frecuentemente a leucocitos y plaquetas que a eritrocitos. Las

consecuencias inmediatas son un aumento de la susceptibilidad a las infecciones principalmente por virus, hongos, bacterias y microorganismos oportunistas, riesgo de hemorragia y en menor medida la aparición de anemia.¹⁰⁹

Esta reacción que incluye **eritropenia, anemia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia** fue probable para todos los esquemas utilizados, sin embargo no ocasionó efectos graves o que pusieran en peligro la vida de las pacientes y se encontró que afectó más frecuentemente a eritrocitos, ya que 43 pacientes (60,6 %) presentaron **disminución de eritrocitos** de 3 a $4,4 \cdot 10^6/\mu\text{L}$ (siendo el valor normal de 4,5 a $6 \cdot 10^6/\mu\text{L}$) lo cual no representó una reacción de gravedad. Fue más frecuente en el esquema TP con el 72 % y menos frecuente en el tratamiento AC con el 41 %.

17 mujeres (23,9 %) presentaron **anemia**, 13 de ellas de grado 1 y las 4 restantes de grado 2 de acuerdo al cuadro 1. A una de las pacientes con anemia moderada se le realizó transfusión de dos paquetes globulares. En ninguno de los tratamientos rebasó más del 40 %, lo cual se relaciona con los estudios que indican que la anemia es menos frecuente que leucopenia a pesar de que está reportada en más del 59% de los pacientes que reciben carboplatino.

La **leucopenia** se presentó en el 28,2 % de las pacientes y de acuerdo con el criterio de grado de toxicidad hematológica (cuadro 1) el 80 % de éstas pacientes presentó leucopenia de grado 1 y el 20 % restante presentó leucopenia grado 2 o moderada. Se presentó con más frecuencia en el esquema FAC con un 50 % y menos frecuente con AC (18 %)

9 pacientes (12,4%) presentaron **neutropenia** que al igual que leucopenia se presentó con mayor frecuencia en el tratamiento con FAC, dos pacientes con valores de hasta $600/\mu\text{L}$. No hubo manifestación de cuadro febril en las pacientes que presentaron neutropenia.

En la serie megacariocítica, la **trombocitopenia** se manifestó en 4 pacientes (5,6%) y en una de ellas la reacción fue moderada con un recuento de $59\ 000/\mu\text{L}$; las demás fueron de grado 1.

- ◆ De todas las pacientes, 55 % presentaron hiperpigmentación de las uñas de las manos (**melanoniquia**). Esta reacción es considerada como leve y esta reportada para doxorubicina, ciclofosfamida, fluorouracilo y paclitaxel¹²³, por lo que es probable para estos medicamentos y posible para carboplatino. El estudio coincide con esta afirmación ya que el menor porcentaje 23,5% se presentó en el tratamiento TP. De los fármacos antineoplásicos que se administraron a estas pacientes se encuentra la doxorubicina, que produce hiperpigmentación de la piel, mucosas y uñas.¹⁸⁰ Y continua con paclitaxel ya que éste medicamento pertenece al esquema secuencial AC \Rightarrow P.

- ◆ La **coloración de la orina rojo-naranja** se presenta únicamente por la eliminación de doxorubicina¹²³ por lo que es probada para éste fármaco, es una reacción leve y casi el 55 % recibieron tratamientos que contienen éste antineoplásico, por lo cual el 100 % de pacientes que recibieron doxorubicina presentó esta RAM.
- ◆ Las reacciones de hipersensibilidad también son comunes en todos los tratamientos de quimioterapia.¹²³ En este estudio las más frecuentes fueron **xerosis, rash y prurito** con una incidencia de 38, 36,6 y 31 % respectivamente. **Xerosis** fue probable para doxorubicina, fluorouracilo y carboplatino, posible para ciclofosfamida y paclitaxel, se consideró como leve, ya que no requirió tratamiento farmacológico, solo terapia de soporte, como el uso de cremas hidratantes en el área en la que se presentó la resequeidad y fue más frecuente en esquemas con paclitaxel. El **Rash** fue posible para ciclofosfamida y probable para los demás citostáticos, es una reacción moderada ya que requirió tratamiento con antihistamínicos y en casos severos se indicó fexofenadina, se presentó en el esquema secuencial AC ⇒ P; por último el **prurito** fue probable para doxorubicina y fluorouracilo, también se considero como reacción moderada, y fue más frecuente en tratamientos que contenían paclitaxel, siendo el de mayor frecuencia paclitaxel-carboplatino, para su tratamiento se indicaron antihistamínicos y cremas hidratantes así como el uso de baños coloides o de harina.
- ◆ Las **alteraciones a nivel del Sistema Nervioso Central** fueron clasificadas como reacciones moderadas debido a que intervienen en las actividades diarias de las pacientes, llegando a causar graves malestares que requirieron tratamiento farmacológico.¹¹⁸ Entre ellas se considero el **mareo** como probable para todos los medicamentos usados en quimioterapia, se presento en un 36,6 % el cual fue más frecuente en el esquema AC ⇒ P. La **neuropatía periférica** se presento en el 17,9 % con una causalidad de probable para todos los fármacos, fue más frecuente en esquemas que contenían paclitaxel. Los signos y síntomas neurotóxicos que se pueden presentar son: insensibilidad y hormigueo de las extremidades, pérdida de los reflejos tendinosos profundos y debilidad motora.¹⁷⁸ Los cambios sensoriales no justifican la disminución de la dosis, pero si se manifiesta la pérdida de la función motora, el médico tratante debe reevaluar el plan terapéutico.
- ◆ Un 49,3 % del total de las pacientes presentaron **estreñimiento** el cual está reportado en la literatura para doxorubicina por lo que únicamente resultó probable a este agente, sin embargo en el estudio se encontró presente en mayor proporción en tratamientos que contuvieron paclitaxel alcanzando hasta 66,7 %; y el 31 % del total de pacientes cursaron con episodios de **diarrea** obteniéndose probable para doxorubicina, fluorouracilo y paclitaxel cuya mayor frecuencia se manifestó en el grupo que recibe quimioterapia con AC ⇒ P alcanzando un porcentaje de 71,4 %. Son reacciones

moderadas ya que pueden requerir tratamiento con fármacos anti diarreicos como loperamida¹⁸¹ o el uso de senosidos para tratar el estreñimiento, así como el consumo de alimentos que favorezcan la defecación.

- ◆ La reacción que más comúnmente afectó al sistema ocular fue **visión borrosa** probable a todos los esquemas y se presentó con mayor frecuencia en tratamientos que contienen ciclofosfamida. Es una reacción moderada ya que requirió tratamiento con gotas oculares y afectó a las actividades diarias de las pacientes, debido a la imposibilidad de salir por temor a sufrir accidentes relacionados con la falta de visión. Cabe mencionar que la reacción lagrimeo no está reportada, y en el análisis de la causalidad se encontró probable para doxorubicina y 5-fluorouracilo.
- ◆ De las demás reacciones moderadas que fueron importantes fueron **fiebre** en 9 pacientes (12,7 %), donde 3 de ellas superaron los 39° C, para lo que se requirió el uso de antipiréticos en 4 pacientes.
- ◆ La **eritrodisestesia palmar-plantar** es una RAM asociado al tratamiento de diversos fármacos como 5 – Fluorouracilo y las doxorubicinas liposomales (adriamicina).¹⁴² En ocasiones es lo suficientemente grave como para limitar la utilización del esquema. Se presenta con disestesia y hormigueo en manos y pies. Estos síntomas pueden progresar y formar edemas y placas eritematosas violáceas. Además, puede aparecer descamación, ulceración y necrosis de la epidermis. En este estudio este síndrome a pesar de que no presento alta frecuencia (10 %) tuvo gran impacto, ya que de las 7 pacientes que lo presentaron: 3 tuvieron prurito, 3 presentaron rash y 1 presentó descamación.
- ◆ A pesar de no se aplicó un parámetro de medida para determinar la esterilidad permanente, la RAM indicativa de esterilidad temporal es la **amenorrea**¹²³ de clasificación leve ya que no requiere tratamiento farmacológico, se presentó en 4 pacientes (5,6 %) y aunque tres de ellas se encontraron en el grupo de edad de 40 a 59 años, fue de alto impacto para la paciente que se encontró en el grupo de edad de 20 a 39 años, ya que tenía como proyecto procrear un hijo.
- ◆ Se encontró que las reacciones graves **extravasación y fibrosis** no prolongaron la estancia hospitalaria ni pusieron en riesgo la vida de las pacientes.

DESENLACE DE RAM

En este estudio 1 paciente con cáncer de ovario requirió suspensión de paclitaxel debido a que presentó rash intenso en brazos, cuello y muslos, hormigueo, hipotensión, disnea, desmayo, vómito incontrolable, mal sabor por el medicamento, edema en la boca, cara, ojos y mucositis.

2 pacientes requirieron disminución de dosis debido a la RAM. A una paciente se le redujo la dosis del esquema AC de 100 – 1000 mg a 75 – 750 mg debido a que la paciente acudió fuera de cita y estuvo en hospitalización por 1 semana por presentar toxicidad hematológica, mucositis, náuseas, síndrome febril y deterioro de las condiciones generales como palidez de tegumentos, así como rash intenso, edema en cara y boca, cabe mencionar que la paciente presento antecedentes de sospecha de RAM a metamizol y naproxeno. Otra paciente tuvo reducción de dosis de 300 a 250 mg de paclitaxel debido a la neuropatía que este agente le causó así como ostealgia, mareos, dolor de oídos y cefalea intensa.

CAUSALIDAD

La evaluación de la **causalidad** se valoró mediante la aplicación de un Algoritmo de Causalidad “Algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y Col.²⁷” (ver cuadros 18, 19 y 20).

Se catalogó al 5 % de las RAM como definidas, 12 de ellas (4,6 %) para interacciones entre agentes quimioterapéuticos que según algunos estudios realizados se ve potencializado el efecto^{113, 119} (cuadro 1, cuadro 2 y la escala de la OMS).

Las reacciones clasificadas como probables constituyeron el mayor número con un 52 % donde 131 (50 %) se asociaron a 1 solo fármaco y el 2 % restante a la interacción de antineoplásicos.

El 28 % de las sospechas de RAM fueron clasificadas como posibles y solo el 14,6 % fueron dudosas.

En el estudio se encontró que las reacciones reportadas para quimioterapia (864 RAM) fueron las más frecuentes con un 88% del total de reacciones encontradas y resultaron clasificadas de posibles a definidas.

Las reacciones no reportadas a quimioterapia (123) fueron menos frecuentes con solo el 12%.

De estas 123 RAM, 23 fueron infecciones (2,3 % del total de las RAM) y a pesar de que no se consideran RAM causadas directamente por la quimioterapia, la infección en el paciente oncológico deriva del hecho del que los fármacos antineoplásicos presentan, en su mayoría, como RAM la mielotoxicidad. Por esto, el paciente oncológico pasará por fases de neutropenia, en la que el riesgo de presentar una infección es más elevado. Esto contribuye a su vez, con la alteración de las barreras anatómicas (mucositis, enteritis), la microflora endógena, los patógenos nosocomiales y el estado nutricional. En el paciente neutropénico

estas infecciones pueden ser producidas por bacterias Gram positivas, Gram negativas, hongos y virus.¹⁸²

En este estudio las pacientes presentaron las siguientes infecciones:

Herpes en 7 pacientes de las cuales 4 presentaron disminución de glóbulos blancos y 3 presentaron eritropenia.

Gripe en 8 pacientes de las cuales 3 presentaron disminución de glóbulos blancos y 6 disminución de glóbulos rojos.

Infección de vías urinarias en 5 pacientes donde 4 de ellas presentó disminución de glóbulos rojos y 2 de ellas disminución de glóbulos blancos.

Infección vaginal en 2 pacientes donde una presentó eritropenia y leucopenia y la otra eritropenia.

Infección de vías respiratorias en una paciente que tenía antecedente de leucopenia.

12 reacciones (1,2 %) pertenecen a una de las siguientes tipos: descamación, dipsia, lagrimeo o incontinencia y resultaron con causalidad posible y/o probable para uno o más antineoplásicos.

Las 88 RAM restantes (8,9 %) resultaron con causalidad dudosa a todos los fármacos de los esquemas de QT.

Sin embargo destacan las siguientes reacciones 48 reacciones (4,8%) ya que pueden ser causadas por enfermedades como Diabetes Mellitus, hipertensión arterial, gastritis o por si solas como trigliceridemia y colesterolemia son indicativos de riesgo de enfermedades del corazón.

Gastritis en 9 pacientes.

Colesterolemia en 16 pacientes

Trigliceridemia en 12 pacientes de las cuales 6 de ellas también presentan colesterolemia.

Hiperglucemia en 10 pacientes de las cuales 5 de ellas tienen como patología conjunta Diabetes Mellitus tipo II y una de ellas presentó descontrol metabólico.

Las 40 reacciones restantes (4%) se clasificaron como reacciones adversas inesperadas ya que como lo indica la NOM 220 su naturaleza y severidad no está descrita en la literatura científica y no es posible inferirlas en la actividad de los fármacos. Éstas reacciones son: tinnitus, constipación, edema, cólico, bochorno, colpalgia, hematoma, diaforesis, desmayo, escalofrío, acantestesis, dolor dental y palidez de tegumentos.

SEVERIDAD DE LAS RAM Y LA FRECUENCIA DE ACUERDO A SU SEVERIDAD.

De acuerdo a la distribución de RAM según la **gravedad** presentada en el cuadro 21, en todos los tratamientos las reacciones moderadas fueron las más frecuentes con el 58 %, seguidas de las reacciones leves que representaron el 32 % y en menor proporción fueron las reacciones moderadas a graves y graves las cuales representaron un 12 %. En el cuadro 22 se muestra la frecuencia de cada una de ellas por tratamiento.

ASOCIACIÓN DE APARICIÓN DE RAM CON FACTORES PREDISPONENTES

De acuerdo con el análisis estadístico presentado en el cuadro 23, se encontró que el estadio II presentó un factor de protección contra más de 6 RAM moderadas y el estadio III presentó un factor de riesgo para la aparición de más de 6 RAM moderadas y graves, este resultado se puede atribuir al tamaño de la muestra. La edad, tipo de cáncer, antecedente de sospecha de RAM, patologías concomitantes e incluso el tratamiento no son factores de riesgo debido a que los resultados del análisis estadístico no fueron significativos.

Dado que en este estudio la aparición de RAM no se encontraron relacionadas con factores dependientes del paciente no fue posible establecer un perfil de paciente que potencialmente pueda sufrir una RAM a quimioterapia.

La terapéutica oncológica actual es muy compleja y los medicamentos que se utilizan poseen como característica común, su toxicidad que se manifiesta en forma de múltiples reacciones adversas¹⁸²⁻¹⁸³, la participación del farmacéutico en el Servicio de Oncología de un recinto hospitalario ayuda a la atención a este grupo de pacientes y permite mejorar la asistencia fármaco terapéutica en diversos aspectos que inciden directamente en la calidad de vida del paciente, estableciendo protocolos de actuación para identificar, resolver o prevenir los problemas reales o potenciales relacionados con el uso de medicamentos.¹⁸⁴⁻¹⁸⁵ Ya sea mediante intervenciones con el paciente, acudiendo al expediente clínico del paciente o bien interactuando con el equipo de salud.

Es importante considerar la relevancia del estudio debido a que en el Hospital de la Mujer no se habían realizado estudios previos de Farmacovigilancia y este estudio resultó ser de gran utilidad para la creación del Comité de Farmacovigilancia, el cual entró en función en agosto de 2010.

9. CONCLUSIONES

En este estudio de Farmacovigilancia Intensiva a quimioterapia se encontró que el cáncer más común entre las mujeres incluidas en el estudio, fue el cáncer de mama (73,2%) seguido del cáncer de ovario (25,4%).

Las RAM se presentaron más frecuentemente en el grupo de edad de 40 a 59 años.

Las quimioterapias utilizadas fueron Doxorubicina – Ciclofosfamida (31%); Doxorubicina – Ciclofosfamida – 5Fluorouracilo (14,1%); Paclitaxel (18,3%); Paclitaxel – Carboplatino (25,4%) y Doxorubicina – Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel secuencial (AC ⇒ P) (9,9%).

Las reacciones más frecuentes fueron alopecia la cual se presentó en el 98 % lo cual concuerda con lo que se esperaba en la hipótesis ya que se encontró una frecuencia de más del 50 % del total de la población en estudio; las náuseas se esperaban en más del 27 % y se encontraron en el 77 %, al igual que las náuseas los vómitos se esperaban en más del 27 % y se reportaron en 55 % de las pacientes; astenia, cefalea, eritropenia, ostealgia, mialgia, melanoniquia y coloración de la orina se presentaron en más del 50% de las pacientes del estudio.

El 100% de las pacientes presentaron más de 5 RAM, se detectaron 988 sospechas de reacciones adversas de las cuales el 88 % estuvieron asociadas con medicamentos utilizados en quimioterapia, 2,3 % posiblemente están asociadas con mielosupresión, 1,2 % de las RAM no reportadas en estudios clínicos son posibles o probables para uno o más agentes de quimioterapia, 4,8 % pueden ser causadas por enfermedades concomitantes y solo el 4 % son reacciones adversas inesperadas.

Con respecto a la severidad se encontró que el 32,1% fueron de clasificación leve, 58,1% moderadas y 11,8% graves.

El 5% de las RAM fueron clasificadas de acuerdo a su causalidad como definidas, 52% fueron probables, 28,4% posibles y 14,6% dudosas.

Se encontró que los factores asociados fueron solo los estadios II como protector de RAM y el estadio III como factor de riesgo de RAM.

En relación con los objetivos planteados se cumplieron ya que se logró identificar y clasificar las sospechas de RAM.

10.PROPUUESTAS Y/O RECOMENDACIONES

1. La propuesta es difundir al personal del Hospital de la Mujer y particularmente al servicio de Oncología los resultados obtenidos para implementar la identificación, cuantificación y notificación de las reacciones adversas a medicamentos oncológicos.
2. Se recomienda monitorizar a los pacientes desde que se les es diagnosticado el cáncer hasta el final del tratamiento quimioterapéutico ya que la obtención de una correcta identificación de RAM es una tarea que inicia desde antes del inicio de la terapia.
3. Se propone dar un seguimiento a las pacientes después de cierto tiempo para evaluar si existen reacciones adversas que tienen un largo periodo de latencia y si hubo recuperación de las RAM presentadas y en cuanto tiempo se llevó a cabo dicha recuperación.
4. Se propone realizar un estudio con un número de muestra mayor para que el análisis estadístico sea significativo.
5. Se recomienda poner especial atención a las reacciones no reportadas en la literatura pero que en el estudio resultaron posibles o probables para uno o más agentes de la quimioterapia y a las reacciones adversas inesperadas para así poder evaluar si se presentan con frecuencia en futuras pacientes.
6. Se recomienda capacitar al personal involucrado en la prescripción y administración de medicamentos para identificar y la notificar voluntariamente las RAM así como participar en programas de Farmacovigilancia.
7. Se propone implementar en el Hospital de la Mujer un Centro de Información de Medicamentos cuyas acciones sean coordinadas con las actividades de Farmacovigilancia para proporcionar información completa y actualizada a los profesionales de la salud.
8. Se recomienda que se realicen otros estudios de Farmacovigilancia que incluyan toda clase de medicamentos además de los utilizados en quimioterapia en otras áreas del Hospital, especialmente en el área de Neonatología ya que no existe una gran cantidad de estudios orientados en población pediátrica así como en el área de embarazo ya que los medicamentos utilizados en mujeres embarazadas son de uso restringido y se deben identificar las posibles reacciones que se presenten.

11. RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Durante el estudio que comprendió del 1° de marzo al 31 de agosto de 2010 hubo un total de 488 ingresos hospitalarios en el servicio de Oncología, y un total de 233 quimioterapias aplicadas a 78 pacientes del sexo femenino lo cual representa un 47,75% del total de ingresos.

De las 78 pacientes se eliminaron a 7. De las 71 restantes la frecuencia de los rangos de edad de las mujeres que recibieron quimioterapia se presenta en el cuadro 6.

Cuadro 6. Distribución de las pacientes de acuerdo al grupo de edad al cual pertenecen

Grupo de edad	n (%)
	71 (100)
20 a 39 años	13 (18,3)
40 a 59 años	44 (62)
Más de 60 años	14 (19,7)

Los tipos de cáncer que presentaron las pacientes en estudio corresponden a Cáncer de mama, Cáncer de ovario y Cáncer de Trompa de Falopio, con un mayor porcentaje de cáncer de mama, (Gráfico 1).

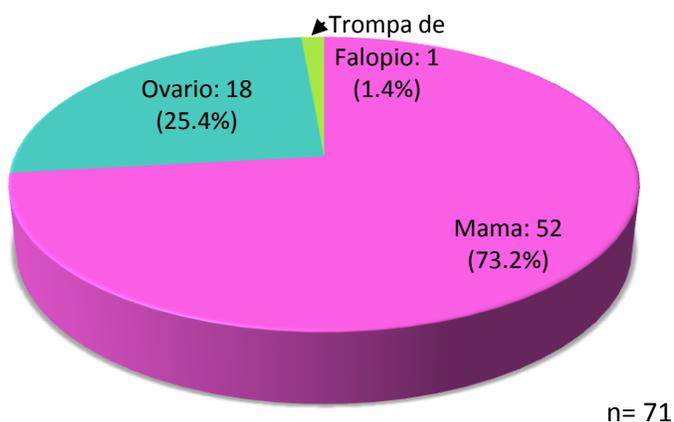


Gráfico 1. Tipos de Cáncer

El cuadro 7 relaciona el tipo de cáncer con los estadios, destacándose el estadio III como el más significativo en el cáncer de mama.

Cuadro 7. Distribución de las pacientes de acuerdo al estadio y tipo de cáncer

Estadio	Tipo de cáncer	
	Mama	Ovario
	n (%)	n (%)
	52 (73,2)	18 (25,4)
EC IIA	8 (11,3)	-
EC IIIA	12 (16,9)	3 (4,2)
EC IIB	5 (7,0)	-
EC IIIB	21 (29,7)	-
EC IC	-	3 (4,2)
EC IIIC	2 (2,8)	10 (14,1)
EC IV	4 (5,6)	2 (2,8)

EC: Estadio

La paciente con cáncer de Trompa de Falopio presentó estadio EC IIIC

De las 71 pacientes, 17 (23,9%) fueron operadas como tratamiento simultáneo contra el cáncer. 16 de ellas pertenecieron al grupo con cáncer de mama por lo que se les realizó la Mastectomía radical modificada; la paciente restante presentó cáncer de Trompa de Falopio y se le realizó una Laparotomía explorada y citoreductora.

Se recopiló información de las 71 pacientes del estudio con respecto a patologías concomitantes y su distribución se presenta en el cuadro 8, presentándose la mayor parte de la población sin otro tipo de patologías.

Cuadro 8. Distribución de pacientes que presentan otras patologías

Otras patologías	n (%)
	71 (100)
Sin otras patologías	37 (52,1)
Hipertensión Arterial	14 (19,7)
Diabetes Mellitus II	7 (9,9)
Respiratorias	4 (5,6)
Sistema Nervioso	2 (2,8)
Hipertensión y Respiratoria	2 (2,8)
Cardiacas	1 (1,4)
Hormonales	1 (1,4)
Hepáticas	1 (1,4)
Diabetes e Hipertensión	1 (1,4)
Hipertensión e Infección	1 (1,4)

Los medicamentos indicados en las patologías de las 34 pacientes que presentaron otras enfermedades se presentan en el cuadro 9.

Cuadro 9. Grupos de medicamentos utilizados como terapia concomitante

Grupo	Indicación	n (%) 34 (100)
Antihipertensivos	Hipertensión arterial	15 (44,1)
Antibióticos	Infecciones	10 (29,4)
Hipoglucemiantes	Diabetes Mellitus tipo 2	6 (17,6)
Antiagregantes plaquetarios	Hipertensión arterial	4 (11,8)
Antitusígeno	Tos	3 (8,8)
Antiulcerosos	Gastritis	2 (5,9)
Broncodilatadores	Asma	2 (5,9)
Hormonas	Hipotiroidismo y menopausia	2 (5,9)
Antimicóticos	Infección causada por hongos	1 (2,9)
Antidiarreicos	Diarrea	1 (2,9)
Antiácidos	Dispepsia	1 (2,9)
Antigripales	Gripe y síntomas	1 (2,9)
Antiepilépticos	Crisis convulsiva	1 (2,9)

De las 71 pacientes, 12 de ellas (16,9 %) presentaron antecedentes de sospecha de reacciones adversas atribuidas a otros medicamentos:

4 pacientes presentaron antecedentes de sospecha a la penicilina, 4 presentaron sospecha a AINES (metamizol, AAS, naproxeno, ketorolaco y diclofenaco), 2 a antibióticos β -lactámicos junto con AINES, 1 a sulfonamidas y 1 a naproxeno, sulfonamidas, penicilina y a pseudoefedrina.

TRATAMIENTO QUIMIOTERAPÉUTICO

Los medicamentos administrados en las quimioterapias fueron: Doxorubicina, Ciclofosfamida, 5-Fluorouracilo, Paclitaxel, Carboplatino y Epirubicina.

Los esquemas utilizados de acuerdo al tipo de cáncer se muestran en el gráfico 2.

Los esquemas son los siguientes:

Doxorubicina – Ciclofosfamida (AC). 22 pacientes (31 %)

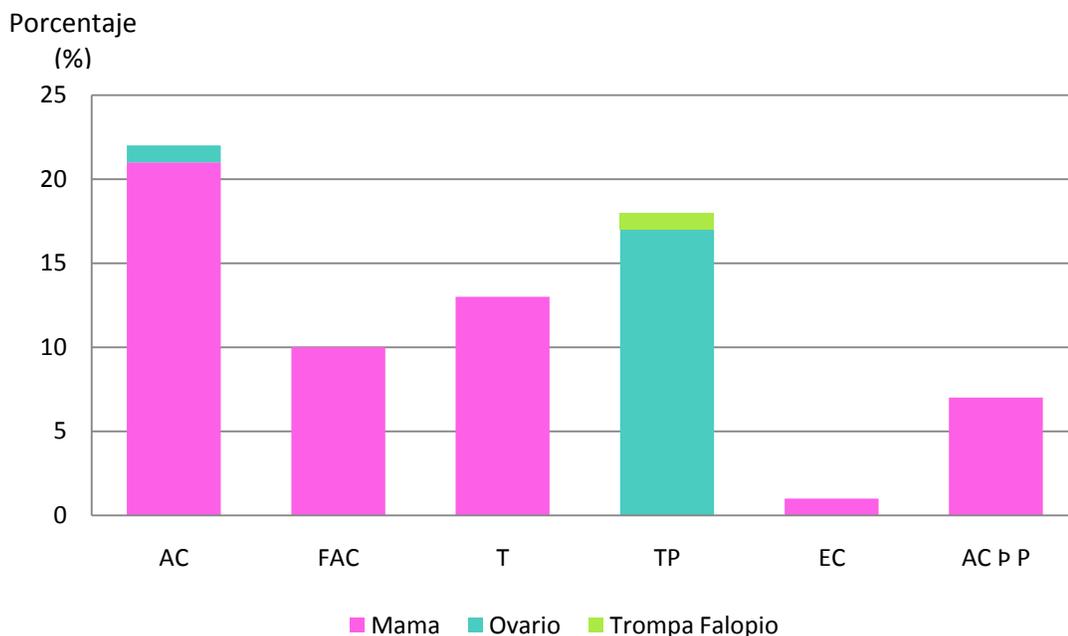
Doxorubicina – Ciclofosfamida – 5Fluorouracilo (FAC). 10 pacientes (14,1 %)

Paclitaxel (T) no se encuentra como un esquema aislado sino que pertenece al esquema (AC \Rightarrow P). 13 pacientes (18,3 %)

Paclitaxel – Carboplatino (TP). 18 pacientes (25,4 %)

Epirubicina – Ciclofosfamida (EC). 1 paciente (1,4 %)

Doxorubicina – Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel secuencial (AC \Rightarrow P). 7 pacientes (9,9 %)



AC: Doxorubicina-Ciclofosfamida

FAC: Doxorubicina-5Flourouracilo-Ciclofosfamida

T: Paclitaxel

TP: Paclitaxel-Carboplatino

EC: Epirubicina-Ciclofosfamida

AC ⇒ P: Doxorubicina – Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel secuencial

Gráfico 2. Esquemas utilizados por tipo de cáncer

En el cuadro 10 se muestran los tratamientos aplicados en el estudio dependiendo del tipo y estadio de cáncer que presentó cada paciente.

Cuadro 10. Tratamiento de acuerdo al tipo de cáncer y estadio

Estadio	Cáncer de mama				Cáncer de ovario
	AC	FAC	T	AC ⇒ P	TP
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	21 (29,7)	10 (14,1)	13 (18,3)	7 (9,9)	18 (25,4)
EC IIA	3 (4,2)	4 (5,6)	1 (1,4)	-	-
EC IIIA	5 (7,0)	-	6 (8,5)	1 (1,4)	3 (4,2)
EC IIB	3 (4,2)	2 (2,8)	-	-	-
EC IIIB	9 (12,7)	1 (1,4)	5 (7,0)	6 (8,5)	-
EC IC	-	-	-	-	3 (4,2)
EC IIIC	1 (1,4)	-	1 (1,4)	-	9 (12,7)
EC IV	-	3 (4,2)	-	-	2 (2,8)

AC: Doxorubicina-Ciclofosfamida

FAC: Doxorubicina-5Flourouracilo-Ciclofosfamida

T: Paclitaxel

TP: Paclitaxel-Carboplatino

AC ⇒ P: Doxorubicina – Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel secuencial

Hubo una paciente con cáncer de Trompa de Falopio con un estadio EC IIIC a la cual se le aplicaron 6 ciclos de quimioterapia a base de Paclitaxel – Carboplatino.

Hubo un paciente con cáncer de Mama con un estadio EC IV a la cual se le aplicó 1 ciclo a base de Epirubicina – Ciclofosfamida.

Hubo una paciente con cáncer de Ovario con estadio EC IIIC a la cual se le aplicó el esquema Doxorubicina – Ciclofosfamida

En el estudio, el esquema AC se utilizó en el cáncer de mama para los estadios II y III además también se utilizó en una paciente con cáncer de ovario como tratamiento de segunda línea ya que no respondió al tratamiento convencional para el cáncer de ovario.¹⁶⁴

El tratamiento de Paclitaxel no se encuentra como un esquema aislado sino que pertenece al esquema (AC ⇒ P); sin embargo en el estudio las pacientes con cáncer de mama estadio III que recibieron éste agente quimioterapéutico habían concluido antes del inicio del estudio el esquema con AC.

El esquema Doxorubicina – Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel secuencial (AC ⇒ P) se utilizó en pacientes con cáncer de mama de estadio III.

El esquema de Doxorubicina – Ciclofosfamida – 5Fluorouracilo (FAC) se utilizó en cáncer de mama en los estadios II, III y IV

El esquema Paclitaxel – Carboplatino (TP) se administró a pacientes con cáncer de ovario estadios I, III y IV.

El esquema Epirubicina – Ciclofosfamida (EC) se utilizó en una paciente con cáncer de mama estadio IV, la cual ya había recibido con anterioridad en el Hospital General tratamientos a base de AC y Paclitaxel, 25 radiaciones y cirugía, además de haber estado en protocolo de estudio con 6 ciclos de quimioterapia con otros esquemas de segunda línea sin mejora.

En el cuadro 11 se presenta el número de quimioterapias aplicadas así como el número de quimioterapias planeadas para cada paciente.

De las 71 pacientes 36 de ellas (50,7 %) tenían planeados 4 ciclos, 26 (36,6 %) tenían planeados 6 ciclos, 6 (8,45 %) tenían planeados 8 ciclos y 3 pacientes (4,22 %) tenían planeados 1, 3 y 7 ciclos respectivamente.

Cuadro 11. Número de ciclos de quimioterapia aplicados por paciente

Número de quimioterapias aplicadas	Número de quimioterapias planeadas					
	1	3	4	6	7	8
	n (%) 1 (100)	n (%) 1 (100)	n (%) 36 (100)	n (%) 26 (100)	n (%) 1 (100)	n (%) 6 (100)
1	1 (100)	1 (100)	4 (11,1)	4 (15,4)	-	-
2	-	-	2 (5,6)	6 (23,1)	1 (100)	-
3	-	-	2 (5,6)	2 (7,7)	-	-
4	-	-	28 (77,8)	2 (7,7)	-	-
5	-	-	-	2 (7,7)	-	4 (66,7)
6	-	-	-	10 (38,5)	-	-
7	-	-	-	-	-	2 (33,3)

Los medicamentos que se utilizaron como premedicación para prevenir o disminuir la intensidad de las RAM se encuentran en el cuadro 12.

Cuadro 12. Premedicación utilizada de acuerdo al esquema de QT aplicada

Esquema de quimioterapia	Premedicación y dosis	Dilución
AC y FAC	Dexametasona 16 mg Ondansetron 8 mg Ranitidina 50 mg	Diluidos en 250 ml de solución salina para 30 min
T y TP	Dexametasona 16 mg Ondansetron 8 mg Ranitidina 50 mg Cloropiramina 20 mg Difenhidramina 25 mg	Diluidos en 250 ml de solución salina para 30 min Diluida en 20 ml de solución salina BOLO Diluida en 100 ml de solución salina para 10 min

AC: Doxorubicina-Ciclofosfamida

FAC: Doxorubicina-5Flourouracilo-Ciclofosfamida

T: Paclitaxel

TP: Paclitaxel-Carboplatino

Los medicamentos que se utilizaron como tratamiento de las RAM se presentan en el cuadro 13.

Cuadro 13. Tipos de medicamentos utilizados en el tratamiento de RAM

Tipo	Indicación	n (%) 71 (100)
Antihistamínico H2	Hipersecreción gástrica	71 (100)
Antiemético	Náuseas y/o vómito	71 (100)
AINES	Dolor	17 (23,9)
Antihistamínico	Reacciones alérgicas	8 (11,3)
Gotas oftálmicas	Visión borrosa	4 (5,6)
Analgésicos antipiréticos	Dolor y fiebre	4 (5,6)
Analgésico opioide	Dolor	1 (1,4)
Laxantes	Constipación y estreñimiento	1 (1,4)

AINES: Anti-inflamatorios no esteroideos

REACCIONES ADVERSAS

La calidad de información que se obtuvo del estudio de acuerdo con la NOM 220, corresponde al grado 3.

La información que se utilizó resultó de la entrevista aplicada en las pacientes y del expediente clínico de donde se tomaron datos de los estudios de laboratorio para poder identificar las RAM internas.

Del peso y la talla se obtuvieron las dosis (mg/m^2) de cada medicamento y se encontró que ninguna paciente sobrepasó la dosis recomendada.

Se revisaron los signos vitales anotados en las hojas de enfermería antes, durante y después de la administración de la quimioterapia. Sus valores de referencia son:

La frecuencia cardíaca normal de los adultos sanos oscila entre 60 y 100 latidos por minuto.

La frecuencia respiratoria oscila entre 15 y 20 respiraciones por minuto.

La temperatura corporal normal es de 36,5 °C.

La presión sanguínea normal es: sistólica de 120 mm Hg y diastólica de 80 mm Hg.

A toda paciente se le solicitó una biometría hemática completa con diferencial después de cada ciclo de quimioterapia, para identificar reacciones de mielosupresión y posteriormente determinar la toxicidad hematológica.

Los valores de referencia son:

Cuadro 14. Intervalos de referencia de Biometría Hemática¹⁶⁴⁻¹⁶⁵

Prueba	Bajo	Alto	Unidad
Leucocitos	4,5	12	$10^3/\mu\text{L}$
% Neutrofilos	50	70	%
% Linfocitos	19	45	%
% Monocitos	0	11	%
% Eosinófilos	0,8	6	%
% Basófilos	0,3	1,8	%
# Neutrofilos	2,5	7	$10^3/\mu\text{L}$
# Linfocitos	1	4	$10^3/\mu\text{L}$
# Monocitos	0,2	1,2	$10^3/\mu\text{L}$
# Eosinófilos	0	0,5	$10^3/\mu\text{L}$
# Basófilos	0	0,2	$10^3/\mu\text{L}$
Eritrocitos	4,5	6	$10^6/\mu\text{L}$
Hemoglobina	12	15,5	g/dL
Hematocrito	38	50	%
Volumen corpuscular medio	80,7	98	fL
Hemoglobina corpuscular media	27,2	33,5	pg
Concentración de hemoglobina corpuscular media	32,5	35,2	g/dL
Amplitud de distribución eritrocitaria	11,7	15	%
Plaquetas	140	400	$10^3/\mu\text{L}$
Volumen plaquetar medio	117	11,6	L fL

Se revisaron los resultados de los estudios de química sanguínea que incluyeron los elementos descritos en el cuadro 15.

Cuadro 15. Intervalos de referencia de Química Sanguínea ¹⁶⁴⁻¹⁶⁵

Prueba	Bajo	Alto	Unidad
Glucosa	70	110	mg/dL
Nitrógeno uréico	8	18	mg/dL
Creatinina	0,3	1	mg/dL
Ácido úrico	2,3	7,5	mg/dL
Bilirrubina total	0	1	mg/dL
Bilirrubina directa	0	0,5	mg/dL
Alaninoaminotransferasa (ALT)	10	60	IU/L
Aspartatoaminotransferasa (AST)	10	42	IU/L
Fosfatasa alcalina (ALP)	42	121	IU/L
Proteínas totales	6	8,3	g/dL
Albumina	3,2	5,5	g/dL
Colesterol	101	239	mg/dL
Triglicéridos	50	200	mg/dL
Sodio	135	145	mmol/L
Potasio	3,5	5,3	mmol/L
Cloro	95	110	mmol/L

El resultado fue que ninguna paciente presentó daño renal o hepático ni alteraciones en los electrolitos.

El total de reacciones adversas que se encontraron en las 71 pacientes se presentan en el cuadro 16.

Cuadro 16. Total de reacciones adversas presentadas

RAM	n (%)	RAM acumuladas
Alopecia	70 (98,6)	70
Náuseas	55 (77,5)	125
Astenia	51 (71,8)	176
Cefalea	45 (63,4)	221
Eritropenia	43 (60,6)	264
Ostealgia	41 (57,7)	305
Mialgia	40 (56,3)	345
Melanoniquia	39 (54,9)	384
Coloración de orina rojo-naranja	39 (54,9)	424
Vómito	39 (54,9)	463
Estreñimiento	35 (49,3)	499
Resequedad bucal	30 (42,3)	529
Xerosis	27 (38,0)	556
Mareo	26 (36,6)	582
Rash	26 (36,6)	608
Anorexia	23 (32,4)	631
Borrosidad	23 (32,4)	653
Prurito	22 (31,0)	676
Diarrea	22 (31,0)	698
Artralgia	20 (28,2)	718
Leucopenia	20 (28,2)	738

Anemia	17 (23,9)	755
Colesterolemia*	16 (22,5)	771
Insomnio	15 (21,1)	786
Neuropatía	14 (19,7)	800
Trigliceridemia*	12 (16,9)	812
Hiperglucemia*	10 (14,1)	822
Neutropenia	9 (12,7)	831
Fiebre	9 (12,7)	840
Efélides	9 (12,7)	849
Gastritis*	9 (12,7)	858
Acantestesis*	8 (11,3)	866
Gripe [†]	8 (11,3)	874
Eritrodisestesia palmar-plantar	7 (9,9)	881
Disnea	7 (9,9)	888
Tinnitus*	7 (9,9)	895
Herpes [†]	7 (9,9)	902
Hormigueo	6 (8,5)	908
Hipotensión	5 (7,0)	913
Constipación*	5 (7,0)	918
Dipsia*	5 (7,0)	923
Edema*	5 (7,0)	928
Infección Vías Urinarias [†]	5 (7,0)	933
Trombocitopenia	4 (5,6)	937
Pérdida de peso	4 (5,6)	941
Taquicardia	4 (5,6)	945
Amenorrea	4 (5,6)	949
Cólicos*	4 (5,6)	953
Mucositis	3 (4,2)	956
Resequedad nasal	3 (4,2)	959
Descamación*	3 (4,2)	962
Bochornos*	3 (4,2)	965
Lagrimeo*	3 (4,2)	968
Incontinencia*	2 (2,8)	970
Extravasación	2 (2,8)	972
Poliuria	2 (2,8)	974
Infección vaginal [†]	2 (2,8)	976
Fotosensibilidad	1 (1,4)	977
Laringitis	1 (1,4)	978
Fibrosis	1 (1,4)	979
Colpalgia*	1 (1,4)	980
Hematomas*	1 (1,4)	981
Diaforesis *	1 (1,4)	982
Desmayo *	1 (1,4)	983
Escalofrío*	1 (1,4)	984
Dolor dental*	1 (1,4)	985
Infección Vías Respiratorias [†]	1 (1,4)	986
Palidez tegumentos*	1 (1,4)	987
Descontrol metabólico*	1 (1,4)	T= 988

RAM: Reacciones adversas a medicamentos

* RAM que no han sido reportados a los medicamentos utilizados en las quimioterapias del estudio.^{109, 123-154}

† Efectos encontrados que se mencionan en estudios clínicos debidos a mielosupresión.^{109, 123}

El número de RAM presentadas por paciente se presentan en el cuadro 17. Cabe mencionar que éste número resultó de los diferentes tipos de RAM que se presentaron en todos los ciclos de quimioterapia aplicados.

Cuadro 17. Número de reacciones adversas presentadas por paciente

Número de reacciones adversas	n (%) 71 (100)
5	1 (1,4)
6	1 (1,4)
7	3 (4,2)
8	2 (2,8)
9	5 (7,0)
10	5 (7,0)
11	4 (5,6)
12	7 (9,9)
13	6 (8,5)
14	6 (8,5)
15	6 (8,5)
16	8 (11,3)
17	4 (5,6)
18	6 (8,5)
19	1 (1,4)
20	2 (2,8)
21	2 (2,8)
22	1 (1,4)
23	1 (1,4)
25	1(1,4)

Estadísticos descriptivos: Promedio 13,92 Mediana 14 Moda 16

De las 71 pacientes 58 de ellas (81,7 %) presentaron ≥ 6 RAM en el primer ciclo de quimioterapia.

43 (60,6 %) pacientes presentaron más RAM en la segunda quimioterapia comparada con el primer ciclo. 17 pacientes (32,7 %) de las 52 a las que se les aplicaron ≥ 3 quimioterapias presentaron más RAM en el tercer ciclo comparado con los ciclos anteriores; y 32 (66,7 %) de las 48 pacientes que recibieron ≥ 4 quimioterapias presentaron un menor número de RAM en el cuarto ciclo comparado con el tercero. Las 6 pacientes a las que se les aplicó la quinta QT (8,4 %) presentaron más RAM que en el cuarto ciclo; las 10 pacientes que recibieron 6QT presentaron menos RAM en comparación con el ciclo 5 y la paciente que recibió 7 QT del mismo tratamiento presentó menos RAM que en el ciclo 6.

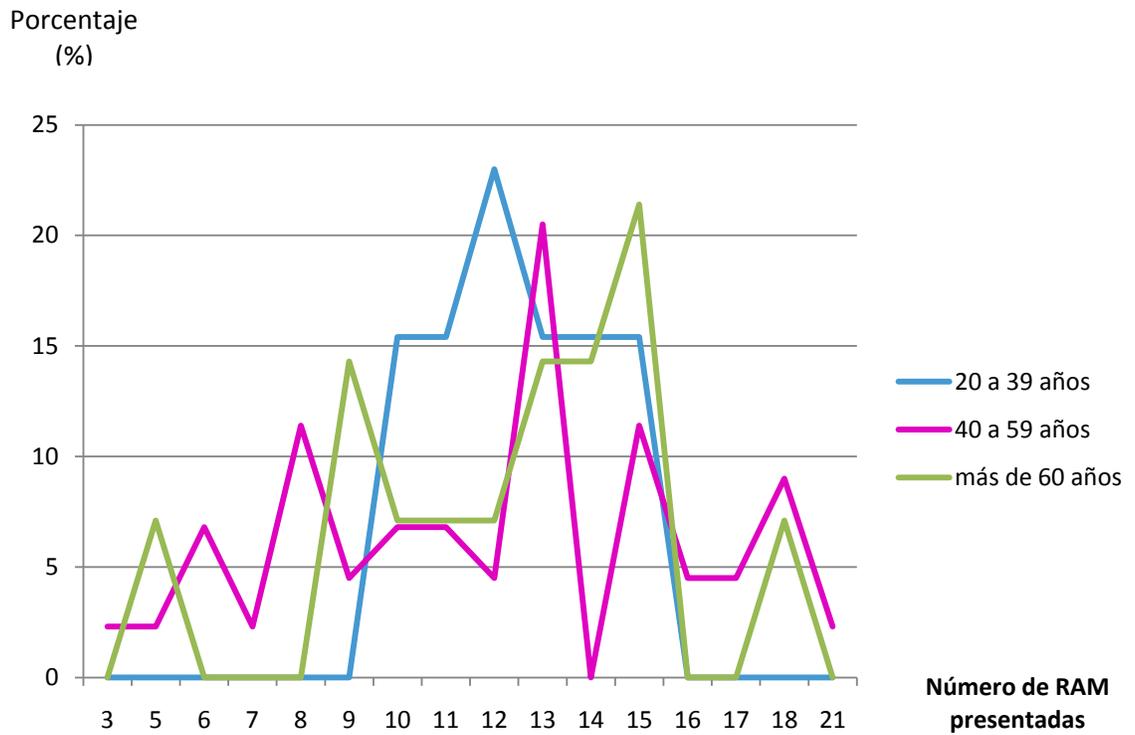
El promedio de RAM por cada ciclo de quimioterapia se presenta en el gráfico 3 y se observa la tendencia de aumentar o disminuir las RAM con respecto al ciclo de QT administrado.



RAM: Reacción adversa a medicamento QT: Quimioterapia

Gráfico 3. Promedio de reacciones adversas a medicamentos por ciclo de quimioterapia aplicado

En el gráfico 4 se presentan el número de RAM que presentó cada paciente dependiendo de grupo de edad al cual perteneció.



RAM: Reacciones adversas a medicamentos

Gráfico 4. Número de reacciones adversas a medicamentos presentadas por grupo de edad

En el cuadro 18 se muestra la causalidad de cada una de las sospechas de reacciones adversas presentadas por las pacientes para cada uno de los fármacos de la quimioterapia.

Cuadro 18. Causalidad de las sospechas de RAM

RAM	Doxorubicina	Ciclofosfamida	5Fluorouracilo	Paclitaxel	Carboplatino
Alopecia	Probable	Probable	Probable	Probable	Posible
Xerosis	Probable	Posible	Probable	Posible	Probable
Rash	Probable	Posible	Probable	Probable	Probable
Eférides	Posible	Probable	Probable	Posible	Posible
Melanoniquia	Probable	Probable	Probable	Probable	Posible
Prurito	Probable	Posible	Probable	Posible	Posible
Hormigueo	Probable	Probable	Posible	Posible	Posible
Eritrodisestesia palmar-plantar	Probable	Posible	Probable	Posible	Posible
Descamación	Dudosa	Dudosa	Posible	Dudosa	Dudosa
Hematomas	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa
Diaforesis	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa
Nauseas	Probable	Probable	Probable	Probable	Probable
Vómito	Probable	Probable	Probable	Probable	Probable
Resequedad bucal	Probable	Probable	Probable	Probable	Probable
Anorexia	Probable	Probable	Probable	Probable	Probable
Pérdida de peso	Posible	Posible	Dudosa	Posible	Posible
Diarrea	Probable	Posible	Probable	Probable	Posible
Estreñimiento	Probable	Posible	Posible	Posible	Posible
Gastritis	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa
Mucositis	Probable	Probable	Dudosa	Probable	Dudosa
Cólico	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa
Constipación	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa
Dipsia	Posible	Posible	Dudosa	Dudosa	Dudosa
Cefalea	Probable	Posible	Probable	Posible	Posible
Mareo	Probable	Probable	Probable	Probable	Probable
Neuropatía	Probable	Probable	Probable	Probable	Probable
Desmayo	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa
Mialgia	Probable	Probable	Probable	Probable	Probable
Artralgia	Probable	Probable	Probable	Probable	Probable
Ostealgia	Probable	Probable	Probable	Probable	Probable
Acantestesis	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa
Trombocitopenia	Probable	Probable	Probable	Probable	Probable
Anemia	Probable	Probable	Probable	Probable	Probable
Eritropenia	Probable	Probable	Probable	Probable	Probable
Leucopenia	Probable	Probable	Probable	Probable	Probable
Astenia	Probable	Probable	Probable	Probable	Probable
Insomnio	Posible	Posible	Posible	Posible	Posible
Bochornos	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa
Escalofrío	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa
Hipotensión	Posible	Posible	Dudosa	Posible	Posible
Taquicardia	Posible	Posible	Dudosa	Posible	Posible
Coloración de la orina	Definida	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa
Edema	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa
Poliuria	Posible	Posible	Posible	Posible	Posible
Incontinencia	Dudosa	Posible	Dudosa	Dudosa	Dudosa
Disnea	Posible	Posible	Dudosa	Posible	Posible
Resequedad nasal	Posible	Posible	Dudosa	Posible	Posible

Lagrimo	Probable	Dudosa	Probable	Dudosa	Dudosa
Fotosensibilidad	Posible	Posible	Posible	Dudosa	Dudosa
Borrosidad	Probable	Probable	Probable	Probable	Probable
Extravasación	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Probable	Probable
Amenorrea	Probable	Probable	Probable	Probable	Probable
Tinnitus	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa
Colpalgia	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa
Colesterolemia	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa
Trigliceridemia	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa
Hiperglucemia	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa
Dolor dental	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa
Laringitis	Probable	Probable	Dudosa	Dudosa	Dudosa
Neutropenia	Probable	Probable	Probable	Probable	Probable
Fibrosis	Probable	Probable	Posible	Dudosa	Dudosa
Palidez de tegumentos	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa
Descontrol metabólico	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa	Dudosa

RAM: Reacciones adversas a medicamentos

Las reacciones presentadas para Epirubicina son igual que las presentadas para hidrocloreuro de Doxorubicina (Adriamicina).

En el cuadro 19 se encuentra la causalidad de la sospecha de reacciones adversas para la asociación de fármacos quimioterapéuticos.

Cuadro 19. Causalidad de las sospechas de RAM en asociaciones de fármacos

RAM	Doxorubicina - Ciclofosfamida	Paclitaxel - Carboplatino
Nauseas	Definida	Definida
Vómito	Definida	Definida
Neutropenia	Definida	Definida
Mucositis	Probable	Dudosa
Trombocitopenia	Posible	Probable
Leucopenia	Definida	Definida
Anemia	Probable	Probable
Artralgia	Posible	Definida
Mialgia	Posible	Definida
Astenia	Posible	Definida
Neuropatía	Posible	Definida

RAM: Reacciones adversas a medicamentos

El cuadro 20 indica la causalidad después de la aplicación del Algoritmo de Naranjo modificado para los agentes quimioterapéuticos solos o por esquema de tratamiento.

Cuadro 20. Causalidad de las reacciones por fármaco o asociación utilizado en quimioterapia

Fármaco o asociación	Causalidad de la reacción			
	Definida	Probable	Posible	Dudosa
Doxorubicina	1	31	10	3
Ciclofosfamida	0	24	17	4
5 – Fluorouracilo	0	27	7	11
Paclitaxel	0	23	14	8
Carboplatino	0	20	16	9
Doxorubicina – Ciclofosfamida	4	2	5	0
Paclitaxel – Carboplatino	8	2	0	1
Total	13	129	69	36

Como resultado final se obtuvieron 247 evaluaciones de causalidad de las cuales: 13 (5,26 %) resultaron definidas, 129 (52,22 %) fueron probables, 69 (27,9 %) fueron posibles y por último 36 (14,57 %) fueron clasificadas como dudosas.

El cuadro 21 presenta la clasificación de la severidad de las reacciones adversas.

El número total de reacciones adversas fue de 988, de las cuales 864 de ellas (88 %) se han asociado a la quimioterapia en varios estudios, el 12 % restante (123 RAM) no se han asociado a la quimioterapia. Por lo anterior mencionado la clasificación por severidad se realizó en las reacciones que tienen sustento científico.

Se encontró que de las 864 RAM que están asociadas a quimioterapia; 272 (32,1 %) RAM fueron de clasificación leve, 492 (58,1 %) RAM pertenecieron a clasificación moderada y minoritariamente se presentaron 100 (11,8 %) RAM graves.

En el cuadro 22 se muestra el porcentaje de reacciones adversas por gravedad y por tipo de fármaco utilizado en el tratamiento.

Cuadro 21. Clasificación de la severidad de las reacciones adversas encontradas de acuerdo con la NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia¹

RAM	Leve n (%) 71 (100)	Moderada n (%) 71 (100)	Grave n (%) 71 (100)	Letal* n (%) 71 (100)
Alopecia	70 (98,6)			
Melanoniquia	39 (54,9)			
Coloración orina rojo-naranja	39 (54,9)			
Resequedad bucal	30 (42,3)			
Xerosis	27 (38,0)			
Anorexia	23 (32,4)			
Insomnio	15 (21,1)			
Efélides	9 (12,7)			
Hormigueo	6 (8,5)			
Pérdida de peso	4 (5,6)			
Amenorrea	4 (5,6)			
Resequedad nasal	3 (4,2)			
Poliuria	2 (2,8)			
Fotosensibilidad	1 (1,4)			
Nauseas		55 (77,5)		
Astenia		51 (71,8)		
Cefalea		45 (63,4)		
Ostealgia		41 (57,7)		
Mialgia		40 (56,3)		
Vomito		39 (54,9)		
Estreñimiento		35 (49,3)		
Mareo		26 (36,6)		
Rash		26 (36,6)		
Borrosidad		23 (32,4)		
Prurito		22 (31,0)		
Diarrea		22 (31,0)		
Artralgia		20 (28,2)		
Neuropatía		14 (19,7)		
Fiebre		9 (12,7)		
Eritrodisestesia palmar-plantar		7 (9,9)		
Disnea		7 (9,9)		
Hipotensión		5 (7,0)		
Mucositis		3 (4,2)		
Laringitis		1 (1,4)		
Eritropenia			43 (60,6)	
Leucopenia			20 (28,2)	
Anemia			17 (23,9)	
Neutropenia			9 (12,7)	
Trombocitopenia			4 (5,6)	
Taquicardia			4 (5,6)	
Extravasación			2 (2,8)	
Fibrosis			1 (1,4)	
Total n 864 100%	272 (32,1)	492 (58,1)	100 (11,8)	0

RAM: Reacciones adversas a medicamentos

* A pesar de que algunas RAM pueden ser letales no se consideró esa clasificación debido a que ninguna paciente falleció por causa de RAM.

Cuadro 22. Distribución de las RAM leves, moderadas y graves de acuerdo al tratamiento

Tratamiento	AC	FAC	T	AC ⇒ P	TP
RAM Leves	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	22 (100)	10 (100)	13 (100)	7 (100)	18 (100)
Alopecia	22 (100)	10 (100)	13 (100)	7 (100)	18 (100)
Coloración orina R-N	22 (100)	10 (100)	-	7 (100)	-
Melanoniquia	15 (68,2)	5 (50)	9 (69,2)	6 (85,7)	4 (23,5)
Resequedad bucal	9 (40,9)	5 (50)	7 (53,8)	4 (57,1)	5 (27,8)
Xerosis	6 (27,3)	3 (30)	9 (69,2)	-	5 (27,8)
Anorexia	10 (54,4)	2 (20)	4 (30,8)	3 (42,9)	3 (17,6)
Insomnio	6 (27,3)	1 (10)	4 (30,8)	1 (14,3)	3 (17,6)
Eférides	3 (13,6)	1 (10)	1 (7,7)	-	4 (23,5)
Hormigueo	3 (13,6)	-	1 (7,7)	1 (14,3)	1 (5,6)
Pérdida de peso	1 (4,5)	-	1 (7,7)	-	2 (11,8)
Amenorrea	-	1 (10)	1 (7,7)	1 (14,3)	1 (5,6)
Resequedad nasal	1 (4,5)	-	-	1 (14,3)	1 (5,6)
Poliuria	-	1 (10)	-	-	1 (5,6)
Fotosensibilidad	-	1 (10)	-	-	-
RAM Moderadas	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Nauseas	18 (81,8)	9 (90)	9 (69,2)	7 (100)	11 (61,1)
Astenia	15 (68,2)	6 (60)	11 (84,6)	5 (71,4)	13 (72,3)
Cefalea	13 (59,1)	6 (60)	8 (61,5)	6 (85,7)	12 (66,7)
Ostealgia	5 (22,7)	3 (30)	12 (92,3)	5 (71,4)	15 (83,4)
Mialgia	9 (49,9)	4 (40)	11 (84,6)	4 (57,1)	11 (61,1)
Vómito	12 (54,5)	7 (70)	8 (61,5)	4 (57,1)	7 (38,9)
Estreñimiento	9 (49,9)	5 (50)	8 (61,5)	1 (14,3)	12 (66,7)
Mareo	6 (27,3)	5 (50)	5 (38,5)	5 (71,4)	5 (29,1)
Rash	5 (22,7)	3 (30)	6 (46,1)	4 (57,1)	8 (44,4)
Borrosidad	4 (18,2)	4 (40)	6 (46,1)	5 (71,4)	4 (23,5)
Prurito	3 (13,6)	3 (30)	5 (38,5)	3 (42,9)	8 (44,4)
Diarrea	4 (18,2)	1 (10)	2 (15,4)	5 (71,4)	10 (55,6)
Artralgia	7 (31,8)	1 (10)	3 (23,0)	2 (28,6)	6 (33,3)
Neuropatía	2 (9,1)	1 (10)	5 (38,5)	1 (14,3)	5 (29,1)
Fiebre	4 (18,2)	-	3 (23,0)	1 (14,3)	1 (5,6)
Eritrodisestesia	1 (4,5)	2 (20)	2 (15,4)	-	2 (11,8)
Disnea	2 (9,1)	-	1 (7,7)	1 (14,3)	2 (11,8)
Hipotensión	2 (9,1)	-	-	2 (28,6)	1 (5,6)
Mucositis	1 (4,5)	-	1 (7,7)	-	1 (5,6)
Laringitis	1 (4,5)	-	-	-	-
RAM Graves	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Eritropenia	9 (40,9)	7 (70)	9 (69,2)	5 (71,4)	13 (72,2)
Leucopenia	4 (18,2)	5 (50)	3 (23,0)	2 (28,6)	6 (33,4)
Anemia	4 (18,2)	4 (40)	2 (15,4)	2 (28,6)	5 (27,8)
Neutropenia	4 (18,2)	3 (30)	-	-	2 (11,8)
Trombocitopenia	1 (4,5)	1 (10)	1 (7,7)	-	1 (5,6)
Taquicardia	1 (4,5)	-	1 (7,7)	1 (14,3)	1 (5,6)
Extravasación	-	-	-	-	1 (5,6)
Fibrosis	1 (4,5)	-	-	-	-

RAM: Reacciones adversas a medicamentos

AC: Doxorubicina-Ciclofosfamida

FAC: Doxorubicina-5Flourouracilo-Ciclofosfamida

T: Paclitaxel

TP: Paclitaxel-Carboplatino

AC ⇒ P: Doxorubicina – Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel secuencial

La paciente con cáncer de mama a la cual se le aplicó el tratamiento con Epirubicina – Ciclofosfamida presentó como reacción leve anorexia, como reacciones moderadas náuseas, vómito, mialgia, artralgia, ostealgia, astenia y disnea; y por último presentó como reacción grave extravasación.

En el cuadro 23 se presentan los resultados del análisis estadístico por χ^2 y razón de momios para determinar la asociación de aparición de RAM con factores predisponentes, encontrando solo los estadios II y III con significancia estadística, el II como agente protector y el III como factor de riesgo.

Cuadro 23. Evaluación estadística de los factores predisponentes

VARIABLE	χ^2	RM (IC)[†]	p
Edad			
20 a 39 años	0,20	1,38 (0,29 – 7,28)	0,654
40 a 59 años	0,75	0,61 (0,17 – 2,09)	0,386
60 años o más	0,39	1,56 (0,34 – 8,10)	0,534
Tipo de Cáncer			
Mama	0,04	0,88 (0,23 – 3,28)	0,835
Ovario	0,00	1,03 (0,27 – 4,0)	0,966
Estadio			
Estadio II	18,43	0,06 (0,01 – 0,31)	0,00001*
Estadio III	10,81	6,15 (1,74 – 22,53)	0,001*
Estadio IV	0,09	0,09 (0,11 – 6,67)	0,776
Antecedente de sospecha de RAM			
No	3,35	3,21 (0,76 – 13,86)	0,067
Sí	3,35	0,31 (0,07 – 1,32)	0,067
Patologías concomitantes			
Sin otras patologías	0,09	0,85 (0,27 – 2,71)	0,762
Diabetes Mellitus tipo II	0,00	0,98 (0,15 – 8,08)	0,980
Hipertensión Arterial	0,00	0,98 (0,23 – 4,35)	0,970
Tratamiento			
Adriamicina – Ciclofosfamida	2,52	0,42 (0,12 – 1,41)	0,112
Adriamicina – Ciclofosfamida – 5Fluorouracilo	2,70	0,33 (0,07 – 1,54)	0,100
Paclitaxel	1,27	2,47 (0,44 – 18,06)	0,260
Paclitaxel - Carboplatino	0,42	1,51 (0,38 – 6,47)	0,519

*p<0.05 RM: Razón de momios, IC: Intervalo de Confianza

11. ANEXOS

Anexo 1. Algoritmo de Naranjo.



Secretaría de Salud
Hospital de la Mujer
Servicio de Oncología
Farmacovigilancia Intensiva



ALGORITMO DE NARANJO

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

Puntuación:

Definida: 9 ó más puntos.

Probable: 5-8 puntos

Posible: 1-4 puntos

Dudosa: 0 ó inferior

Anexo 2. Seguimiento Farmacoterapéutico de pacientes que reciben Quimioterapia.



Secretaría de Salud
Hospital de la Mujer
Servicio de Oncología
Farmacovigilancia Intensiva



SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO DE PACIENTES QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA
Confidencial

Nombre de la paciente: _____

Expediente: _____ Fecha: _____

Edad: _____ Peso: _____ Teléfono: _____

Tipo de cáncer: _____ Estadio: _____

Otras patologías:

Medicamentos de la Quimioterapia:

Medicamentos para prevenir RAM:

Medicamentos para tratar RAM:

Ciclo de la Quimioterapia: _____

Ciclos anteriores de Quimioterapia:

Descripción del estado de salud de la paciente:

Antecedente o sospecha de RAM:

Próxima cita: _____

Anexo 3. Reporte de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos en Quimioterapia.



Secretaría de Salud
Hospital de la Mujer
Servicio de Oncología
Farmacovigilancia Intensiva



REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN QUIMIOTERAPIA

Confidencial

Reporte No: _____ Fecha de entrada: ____/____/____

DATOS DEL PACIENTE	
Nombre:	_____
No de expediente:	_____
Edad:	_____
Peso:	_____
Talla:	_____
Tipo de cáncer:	_____
Estadio:	_____
Médico tratante:	_____

REACCIONES ADVERSAS PRESENTADAS EN TODO EL TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA				
Reacción Adversa	Clasificación	Ciclo de QT	Duración	Exámenes auxiliares relevantes
A				
B				
C				
D				
E				
F				
G				
H				
I				
J				
K				
L				
M				
N				
O				
P				
Q				
R				
S				
T				

MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS A LA PACIENTE DURANTE LA QUIMIOTERAPIA					
Nombre comercial y/o Genérico	Ciclo de QT	Sospecha	Datos del medicamento	Dosis	Vía admon

12. GLOSARIO

Acantestesia: trastorno de la sensibilidad, pinchazo.

Adenocarcinoma: carcinoma derivado del tejido glandular o aquel en el cual las células tumorales forman estructuras glandulares identificables.

Aloinmunización: Respuesta inmunitaria generada en un individuo o cepa de una especie por un aloantígeno de un individuo o una cepa diferente de la misma especie.

Alopecia: calvicie, ausencia de pelo.

Amenorrea: ausencia o suspensión anormal de las menstruaciones.

Anamnesis: historia clínica de un paciente, en especial la empleada en el interrogatorio del paciente.

Antineoplásico: que inhibe o impide la evolución de las neoplasias; que restringe la maduración y la proliferación de las células malignas.

Artralgia: dolor articular.

Astenia: falta o pérdida de los poderes normales o vitales.

Citostático: agente que actúa inhibiendo el crecimiento y la multiplicación de las células.

Citotóxico: agente que posee un determinado grado de acción destructiva específica sobre ciertas células.

Colpalgia: dolor en la vagina.

Diaforesis: sudoración.

Dipsia: sed.

Disestesia: trastorno de cualquier sentido; especialmente el del tacto. Sensación anormal desagradable producida por estímulos normales.

Disnea: respiración difícil o dolorosa.

Dispepsia: trastorno de la actividad o función de la digestión; suele aplicarse a las molestias epigástricas que siguen a las comidas.

Efélides: hiperpigmentación de piel (pecas).

Emesis: vómito.

Eritrodisestesia palmar – plantar: trastorno de cualquier sentido; especialmente el del tacto; caracterizado por hormigueo, entumecimiento, eritema, rash e hinchazón.

Extravasación: escape; p. ej., de sangre, de un vaso hacia los tejidos.

Fibrosis: formación de tejido fibroso.

Hematomas: colección localizada de sangre extravasada, generalmente coagulada, en un órgano, espacio o tejido.

Laparotomía: incisión a través del flanco o, de forma más general, a través de cualquier parte de la pared abdominal.

Melanoniquia: hiperpigmentación de los lechos ungueales (uñas).

Mialgia: dolor muscular.

Mielosupresión: afección en la cual disminuye la actividad de la médula ósea; esto da lugar a que haya menos glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.

Mucositis: inflamación y ulceración dolorosa de las membranas mucosas del revestimiento del tracto gastrointestinal.

Neuropatía: trastorno funcional o alteraciones patológicas del sistema nervioso periférico, que algunas veces se limita a lesiones no inflamatorias.

Ostealgia: dolor de huesos.

Poliuria: secreción excesiva de orina.

Prurito: trastorno cutáneo caracterizado por picor, comezón.

Rash: erupción, lesiones eflorescentes visibles de la piel dependientes de enfermedad que se caracteriza por enrojecimiento y abultamiento.

Tinnitus: ruido que se escucha en los oídos, como de timbres, zumbadores o motores.

Xerosis: sequedad de la piel.

2. BIBLIOGRAFÍA

1. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalacion Y Operacion De La Farmacovigilancia. (Diario Oficial de la Federación, publicada el 15 de noviembre, 2004)
2. Bardán B, Rodríguez I, López V, Fernández E, Freire A. "Implantación y seguimiento de un programa de farmacovigilancia: validación del método de trabajo". España (Coruña): Servicio de Farmacia Hospital Arquitecto Marcide; 2000.
3. De Abajo FJ, Madurga M, Montero D, Martín-Serrano G. La Farmacovigilancia en una agencia de regulación de medicamentos: fines y estrategias. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2003; 5: 683-706.
4. Castilla EE et al. Thalidomide, a current teratogen in South America. *Teratology* 1996; 54: 273-277.
5. Flores Casas M. Farmacovigilancia. Revisión bibliográfica y actualización (tesis). México: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, 2010.
6. Organización Mundial de la Salud. La Farmacovigilancia: Garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; Octubre 2004.
7. Hartzema G, Martini N. Pharmacoepidemiology: the Role of the Clinical Pharmacist. *Contemporary Pharmacy Issues*. 1991; 1-29.
8. Edwards IR, Biriell C. Harmonization in pharmacovigilance. *Drug Safety* 1994; 10 (2): 93-102.
9. World Health Organization. Safety monitoring of medicinal products. Guidelines for setting up and running a pharmacovigilance centre. Uppsala, Sweden: WHO Collaboration Centre for International Drug Monitoring; 2000.
10. González J, Arango V, Einarson T. Contribution of Latin America to Pharmacovigilance. *The Annals of pharmacotherapy*. Jul 2006; (4): 1394-1403.
11. Secretaria de Salud, Dirección General de Control de Insumos para la salud, Centro Nacional de FV. Introducción a la Farmacovigilancia. México: Secretaria de Salud; enero de 1995.
12. Secretaria de Salud, Comisión Federal Para la Protección Contra Riesgos Sanitarios. Hacia una política farmacéutica integral para México. México: SSA, COFEPRIS. 1ª Ed; 2005.
13. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Programa de FV, la Norma Oficial, guías y otros documentos relacionados con RAM. México: COFEPRIS: 2010. [consultado en octubre 2010] Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx>
14. Ley General de Salud 1997. (Diario Oficial de la Federación, publicada el 7 de mayo,1997)
15. Reglamento de Insumos para la Salud 1998. (Diario Oficial de la Federación, publicada el 2 de abril,1998)
16. Gómez-Oliván L, Téllez L y López O. Importancia de establecer programas de farmacovigilancia en hospitales mexicanos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 2005; 36 (2): 41-48.
17. Barkett D. *Monitoring for Drug Safety*. 2nd edition. MTP Press Limited Lancaster; 1985.
18. Miller W. Técnicas básicas para el ejercicio de la Farmacia Clínica. Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospital. NY: Health Sciences Consotium, Inc; 1998.
19. Rodríguez-Betancourt JL, García-Vigil JL, Giral-Barnés C, Hernández-Santillán D, Jasso-Gutiérrez L. Farmacovigilancia II. Las Reacciones Adversas y el Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos . *Rev Med IMSS* 2004; 42(5):419-423.

20. Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales. El Farmacéutico y la Farmacovigilancia en el Hospital. Madrid: Ediciones Médica. Ciba-GEYGI S. A; 1985.
21. Bégaud B, Chaslerie A, Fourrier A, et al. Etu-des de cohortes en pharmacovigilance, 2ª ed. Bordeaux: ARME- Pharmacovigilance editions; 1995.
22. Elguero J, Pérez Gutthann S. Bases de datos en farmacología y terapéutica. Monografías Dr. Antonio Esteve (nº 18). Ediciones Doyma, Barcelona; 1996.
23. Backstrom M, Mjorndal T. "Spontaneous reporting of adverse drug reactions by nurses". *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2002; 11: 647-650.
24. Segura O, Maldonado CE. Las reacciones adversas a medicamentos: una aproximación desde el punto de vista económico. *Biomédica* 2003; 23: 401-407.
25. Martínez-Mir I, García-López M, Palop V, Ferrer JM, Rubio E, Morales-Oliva F. A prospective study of adverse drug reactions in hospitalized children. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 681-688.
26. Laporte J, Tognoni G. Farmacovigilancia en el hospital. En: J.R Laporte y G. Tognoni Principios de Epidemiología de Medicamentos. 2ª ed. Barcelona: Ediciones Científico-Técnicas, 1993.
27. Naranjo C, Usoa E. Reacciones adversas a medicamentos. En: Farmacología Clínica, Métodos de Farmacología Clínica. Programa Regional de Medicamentos Esenciales de la Organización Panamericana de la Salud, 1992.
28. Davies D. Textbook of adverse drug reactions. 4th ed. EUA (Oxford): Oxford Medical Publications; 1991.
29. OPS-OMS. Métodos de Farmacología Clínica. Programa de Desarrollo de Servicios de Salud. OPS-OMS; enero 1992.
30. Guemes AM et al. Reacciones Adversas y Problemas Relacionados con los Medicamentos en un Servicio de Urgencias. *Revista Española Salud Pública* 1999; 73: 511-518.
31. Valsecia ME. Farmacovigilancia y Mecanismos de Reacciones Adversas Medicamentos. Argentina. En: Malgor LA, Valsecia ME. Farmacología Médica. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste, 1999.
32. Giachetto G, Danza A, Lucas L, Cristiani F, Cuñetti L, Vázquez X, et al. Hospitalizaciones por reacciones adversas a medicamentos y abandono del tratamiento farmacológico en el hospital universitario. *Rev Med Urug* 2008; 24: 102-108
33. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patient: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *JAMA* 1998; 279(15):1200-1205.
34. Pirmohamed M et al. Adverse Drug Reactions as Cause of Admission to Hospital: Propective Analysis of 18 820 Patients. *BMJ* 2004; 324: 15-9.
35. Wiffen P, Gill M, Edwards J, Moore A. Adverse drug reactions in hospital patients. A systematic review of the prospective and retrospective studies. *Bandolier Extra*; 2002:1-15.
36. Beijer HJM, De Blaey CJ. Hospitalizations caused by adverse drug reactions: a meta – analysis of observational studies. *Pharm Wold Sci* 2002; 24 (2): 46 – 54.
37. Alonso P, Otero MJ, Maderuelo JA. Ingresos hospitalarios causados por medicamentos: incidencia, características y coste. *Farm Hosp* 2002; 26 (2): 77 – 89.
38. Puche Cañas E, Luna del Castillo JD. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acudieron a un hospital general: un metaanálisis de resultados. *An Med Interna* 2007; 24: 574-578.
39. Pardo-Cabello JA. Reacciones adversas a medicamentos fatales en pacientes hospitalizados (tesis doctoral). España: Universidad de Granada, 2008.
40. Zoppi M, Braunschweig S, Kuenzi UP, Maibach R, Hoigné R. Incidence of lethal adverse drug reaction in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 158 – 167.

41. Sotoca JM, Corominas N, Codina C, Ribas J. Efectos adversos a medicamentos detectados a través del conjunto mínimo básico de datos de las altas hospitalarias. *El farmacéutico de hospitales* 2006; 174: 5-7.
42. Juntti – Patinen L, Neuvonen PJ. Drug – related deaths in a university central hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 479 – 482.
43. Van der Hooft CS, Sturkenboom MC, Van Grootheest K, Kingma HJ. Adverse drug reaction – related hospitalizations: a nationwide study in The Netherlands. *Drug Saf* 2006; 29: 161 – 168.
44. Armijo J, Gonzales M. Estudios de Seguridad de Medicamentos: Método para detectar las reacciones adversas y valoración de la relación causa-efecto. En el Ensayo Clínico en España. Madrid: Farmaindustria, 2001.
45. Vargas C, Balaguer G. Interacciones Medicamentosas. *Medicine* 1999; 7 (130): 6135.
46. Ibia EO, Schwartz RH, Wedermann BL. Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting. *Arch Dermatol* 2000; 136(7): 849 – 854.
47. Bauer LA. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. En: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 5th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2002.
48. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomic biomarkers for prediction of severe adverse drug reactions. *N Engl J Med* 2008; 358(6):637-639.
49. Arango V E. Polifarmacia en el anciano. *Univ Med* 2002; 43(1):87-90.
50. Chutka R, Takahashi P, Hoel R. Inappropriate medications for elderly patients. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 122-139.
51. Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63(2):187- 195.
52. Ballentine NH. Polypharmacy in the elderly: maximizing benefit, minimizing harm. *Crit Care Nurs Q* 2008; 31(1):40-45.
53. Brekke M, Rognstad S, Straand J, Furu K, Gjelstad S, Bjorner T, Dalen I. Pharmacologically inappropriate prescriptions for elderly patients in general practice: How common?. Baseline data from The Prescription Peer Academic Detailing (Rx-PAD) study. *Scand J Prim Health Care* 2008; 26(2):80-85.
54. Lim MT, Ratnavel N. A prospective review of adverse events during interhospital transfers of neonates by a dedicated neonatal transfer service. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9(3):289-293.
55. Perhats C, Valdez AM, St Mars T. Promoting safer medication use among older adults. *J Emerg Nurs* 2008; 34(2):156-158.
56. Ajayi FO, Perry J. Adverse drug reactions: a review of relevant factors. *J Clinic Pharmacology* 2000; 40: 1093-1101.
57. Onder G, Pedone C, Landi F. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from Italian Group of Pharmacoepidemiology in the elderly”. *JAGS* 2002: 1962-1968.
58. Dreisbach AW, Lertora JJ. The effect of chronic renal failure on drug metabolism and transport. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4 (8): 1065-1074.
59. Fernandez-Llimos F, Tuneu L, Baena MI, Garcia-Delgado A, Faus MJ. Morbidity and mortality associated with pharmacotherapy. Evolution and current concept of drug-related problems. *Curr Pharm Des* 2004; 3 (10): 3947-3967.
60. Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *The Lancet* 356 (2000), 1667-1671.
61. Knowles SR, Uetrecht J, Shear NH. Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndrome. *The Lancet* 356(2000), 1587-1591.
62. Aronson JK., Ferner RE. Joining the Do TS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ* 327(2003), 1222-1225.

63. Jones TA., Como JA. Assessment of medication errors that involved drug allergies at a University Hospital. *Pharmacotherapy* 23(2003).
64. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2.2002. Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. (Diario Oficial de la Federación, publicada el 6 de septiembre, 2002)
65. American College of Obstet. and Gynecol. Classification and staging of Gynecologic malignancies. Technical Bolletin No.155. May 1991.
66. Maza-Fernández ME, Vecchi-Martini E. El cáncer de mama en México: evolución, panorama actual y retos de la sociedad civil. *Salud Publica Mex* 2009; 51 supl 2: S329-S334.
67. Torres-Arreola et al. Detección oportuna del cáncer de mama. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007; 45 (2): 157-166
68. Elisa S, Contreras A, Llanque C. Cáncer o carcinoma de mama. *Rev Pacea Med Fam* 2008; 5 (7): 14-23
69. Secretaria de Salud. Boletín de Práctica Médica Efectiva. Cáncer de mama. México: Secretaria de Salud; 2007.
70. Brandan, Villaseñor. Detección del Cáncer de Mama: Estado de la Mamografía en México. *Cancerología* 2006: 147-162.
71. Martínez-Martínez B. Clasificación. Estadificación. En Lombardía-Prieto J. La mama paso a paso. Ed. Ergon S.A, 2002: 307-315.
72. Beers M, Porter R, Jones T, Kaplan J, et.al Trastornos de la mama. El Manual Merck de diagnóstico y tratamiento. 11a ed. Madrid- España: Elsevier; 2007.
73. Lorusso C. Cáncer de mama, Medicina Familiar Y Práctica ambulatoria. 2a ed. Buenos Aires -Argentina: Panamericana; 2006.
74. American Joiny Committee on Cancer. Cancer staging Handbook. 6th ed. AJCC; 2002.
75. Soriano J. Cáncer de ovario. En: Manual de Prácticas Médicas H. C. Q. "Hermanos Ameijeiras". 2da edición. La Habana (Cuba), 2008.
76. Rodruguez R, Edmundo J, et al. Cáncer de ovario en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de Cuba: 2001 a 2005. *Rev Cubana Cir* 2009; 48 (1).
77. Aabo K, Adams M, Adnitt P et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. *Br J Cancer* 1998; 78: 1479- 1487.
78. Neijt JP, du Bois A, Williams C . Advanced Ovarian Cancer – What Do We Know and What Do We Need? *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 1: 1-92.
79. European Society for Medical Oncology. Recommendations ESMO for diagnosis, treatment and follow-up of ovarian cancer. [monografía en internet]. ESMO: 2010. Disponible en: <http://www.esmo.org>
80. Ozols RF. Maintenance therapy in advanced ovarian cancer: progression-free survival and clinical benefit. *J Clin Oncol* 2003; 21 (13): 2451-3.
81. Linchenat, A. Cáncer de Ovario. En: Soriano J, Galán Y, Guerra –Yi M. Guía de recomendaciones. Diagnóstico y tratamiento en cáncer. SOCECAR, 2004: 29-32.
82. Yancik R. Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. *Cancer* 1993; 71 (2 Suppl): 517-23.
83. Schaeffer-Aedo CJ. Implementación y evaluación de un programa de atención farmacéutica en pacientes oncológicos adultos que reciben tratamiento de quimioterapia parenteral, atendidos en el Hospital Clínico Regional de Valdivia (tesis). Chile: Universidad Austral de Chile, 2005.
84. Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC). 1972-1995. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 1-63. Lyon: IARC; 1990.
85. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Breast Cancer. Version 2; 2006. URL disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf

86. Pestalozzi B, Castiglione M. Primary Breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 2)7-10.
87. Amgen. Guía de actualización en terapéutica oncológica. Grupo de trabajo en farmacia oncológica. Amgen; 1997-1998.
88. Cuevas JJ, Santos JA. *Oncología Básica*. Madrid: Vector; 1985.
89. Hoskins W.J, et al. *Principles and practice of gynecologic oncology*. 2th ed. Lippincott – Raven; 1996.
90. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas*. 1999.
91. Cajaraville, G, Carreras M, Massó J, Tamés M. *Oncología*. Farmacia Hospitalaria. 2ª edición. España; 1992.
92. Piedra Sánchez F. *Evaluación en la terapéutica hospitalaria del cáncer*. España: Universidad Complutense de Madrid, 2004.
93. American Medical Association Council on Scientific Affairs. Guidelines for handling parenteral antineoplastics. *JAMA* 1985; 253: 1590-1592.
94. National Sanitation Foundation. Standard No 49 for class (laminar flow) biohazard cabinetry. Ann Arbor: National Sanitation Foundation; 1990.
95. Wilkes M, Ingwersen K, Barton M. Controlling Occupational Exposure to hazardous Drugs. OSHA Recommendations on the Safe Handling of HAZARDOUS drugs, Washington, DC, 1996. In: *Oncology Nursing. Drug Handbook*. Toronto: Jones and Barlett Publishers; 2000.
96. American Hospital Formulary Service. *Drug Information*; 1999. American Hospital Formulary Service. *Drug Information*; 1999.
97. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirrincione CT, Goldstein LJ, Martino S et al. Improved Outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicine dose in adjuvant chemotherapy regimen for patients with nodepositive primary breast cancer. *JClin Oncol* 2003; (21): 976 – 983.
98. Maumonas EP, Bryant J, Lembersky BC et al. Paclitaxel (T) following doxorubicin/cyclophosphamide (AC) as adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer: results from NSABP B-28. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: Abstract 12, 2003.
99. Cancer Care Ontario. Info for Health Care Professionals. URL disponible en: http://www.cancercare.on.ca/access_drugFormulary.htm
100. Drugdex® System. *Drug Evaluations*. Micromedex® Healthcare Series 2001 Vol.111.
101. Dorr RT, Von Hoff DD. *Cancer Chemotherapy Handbook*. 2nd ed. Amgen.
102. Ficha técnica de Paclitaxel. Lab. Bristol-Myers, S.A.
103. Grochow LB. Individualized dosing anti – cáncer drugs and the role of therapeutic monitoring. In: *A clinician's guide to chemotherapy pharmacokinetics and pharmacodinamics*, 1th ed. USA: Williams & Wrzosek; 1988.
104. Calvert et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol*. 1989; 7(11):1748-56.
105. CCO Formulary Carboplatin [monografía en Internet] [citado 2 noviembre 2010]. Disponible en: <http://www.cancercare.on.ca/pdfdrugs/carbopla.pdf>
106. CCO Formulary Paclitaxel. [monografía en Internet] [citado 2 noviembre 2010]. Disponible en: <http://www.cancercare.on.ca/pdfdrugs/paclitax.pdf>
107. Gurney HP, Ackland S, Gebski V, Farrell G. factors affecting epirubicine pharmacokinetics and toxicity: evidence against using body surface area for dose calculation. *J Clin Oncol* 1998; (16): 2299 – 2304.
108. Cajaraville G, Carreras MJ, Massó J, Tamés MJ. *Libro de Farmacia Hospitalaria*. España: Editores Bonal J, Domínguez A, Gamundi M, Napal V, Valverde E; 2004.
109. Cajaraville G. *Atención Farmacéutica en Onco-Hematología*. Instituto Oncológico San Sebastián; 2002.
110. Gynecologic Oncology Group Common Toxicity Criteria Grade-October 1988. In: Manning S, ed. *Clinical Gynecologic Oncology*, 4th ed.

111. Spencer W. Complicaciones bucales de la terapéutica del cáncer. En: Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Temprano y Avanzado. Oncología Clínica. 1ª ed. México, Editorial El Manual Moderno: 1997.
112. Fresco R, Suarez L. Recomendaciones para la prevención y el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia. Rev Med Uruguay 2004; 20: 120-129
113. Hesketh PJ. Defining the emetogenicity of cancer chemotherapy regimens: relevance to clinical practice. Oncologist 1999; 4: 191-6.
114. Espinoza J. Estudio del Impacto de Implementación de un Programa de Atención Farmacéutica al Paciente de Unidad Oncológica (tesis). Chile: Facultad de Química. Departamento de Farmacia. Pontificia Universidad Católica de Chile, 2000.
115. Moreno CB. Fisiopatología del dolor por cáncer. En: Libro de Dolor y Cáncer. Bogotá (Colombia): editado por la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor, ACED., 2009.
116. Murillo E, Duque A, Virizuela JA. Tratamiento etiológico o causal del dolor oncológico. En Sanz Ortiz J. El control del sufrimiento evitable. Terapia analgésica. Madrid (España): Ed. You & Us, S.A., 2001.
117. Porta J, Gómez-Batiste X, Tuca A. Cap. 3: Dolor. En: Control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y Terminal. España: Arán; 2004: 33-90.
118. Fadul CE. Dolor neuropático en el paciente con cáncer. En Hernández JJ, Moreno C, eds. Dolor Neuropático: fisiopatología, diagnóstico y manejo. Bogotá: Editorial Universidad del Rosario; 2006: 109-139.
119. Puebla-Díaz. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. Dolor iatrogénico. Oncología, 2005; 28 (3):139-143
120. Barros de Oliveira MP, Ferrreira Gomes R, Carvalho Silva NP, Barros de Oliveira MV, Calado Filho I. Cardiotoxicity and chemotherapy. Rev Bras Clin Med, 2009; 7: 326-330
121. Grever MR, Grieshaber CK. Toxicology by organ system. En: Holland JF et al. Cancer Medicine. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins: 1997.
122. Lucena MI, Camargo R, Andrade R, Pérez-Sánchez C, Sánchez de la Cuesta. Comparison of Two Clinical Scales for Causality Assessment in Hepatotoxicity. Hepatology 2001; 33(1)Jan:123-30.
123. Edward Chu, Vincent T. DeVita Jr. Physician's Cancer Chemotherapy Drug Manual. 1st ed. London UK: Jones and Bartlett Publishers International; 2007.
124. Batist G et al. Reduced Cardiotoxicity and Preserved Antitumor Efficacy of Liposome-Encapsulated Doxorubicin and Cyclophosphamide Compared with Conventional Doxorubicin and Cyclophosphamide in a Randomized, Multicenter Trial of Metastatic Breast Cancer. Journal Clinical Oncology 2001; 19 (5):1444-1454.
125. Harris L et al. Liposome-Encapsulated Doxorubicin Compared with Conventional Doxorubicin in a Randomized Multicenter Trial as First-Line Therapy of Metastatic Breast Carcinoma. Cancer 2002; 94(1):25-36.
126. Chan et al. Phase III Study of TLC D-99 (Liposome Encapsulated Doxorubicin) and Cyclophosphamide vs Epirubicin (EPI) and Cyclophosphamide (CPA) in first line treatment of Metastatic Breast Cancer (MBC). Eur J Cancer 1999; 35 (suppl. 4): 315 (abstract 1263).
127. O'Brien ME et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first –line treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2004; 15 (3):440-449.
128. Ojeda B et al. Cost-mimimisation analysis of pegylaed liposomal doxorubicin hydrochloride versus topotecan in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer in Spain. Br J Cancer 2003; 89 (6): 1002-1007.
129. Scientific Discussion of Myocet. EMEA 2000. URL disponible en:<http://www.emea.eu>

130. Bontenbal M et al. Doxorubicin vs epirubicin, report of a second-line randomized phase II/III study in advanced breast cancer. EORTC Breast Cancer Cooperative Group. *Br J Cancer* 1998; 77(12):2257-63.
131. Doxorubicine liposomale; dans le cancer du sein, l'art de compliquer pour rien. *Prescrire* 2003; 237: 99-101.
132. Alwood M, Stanley A. *The cytotoxics Handbook*. Radcliffe Medical Press; 1997.
133. *Medicamentos citostáticos*. 3^a ed. SEFH; 2003.
134. Harper-Wynne C, English J, Meyer L et al. Randomized trial to compare the efficacy and toxicity of cyclophosphamide t, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) with methotrexate mitoxantrone (MM) in advanced carcinoma of brast. *Br J 1 Cancer* 1999, 81: 316 – 22.
135. Garrone O, Del Mastro GL, Mariani A, et al. Studio di fattibilità del regime ciclofosfamide, methotrexate e 5- fluorouracile somministrati per vua endovenosa con e senza "granulocyte colony-stimulating factor" nel carcinoma mammario operato. *Minerva Me* 1993, 84: 467-72.
136. Hornung RL, Longo AL. Hematopoietic stem cell depletion by restorative growth factor regimens during repeated high-dose cyclophosphamide therapy. *Blood* 1992, 80: 77-83.
137. Solidoro A, Otero J, Vallejos C et al. Intermittent continuous IV infusion of high-dose cyclophosphamide for remission induction in acute lymphocytic leukemia. *Cancer Treat Rep* 1981; 65: 213-218.
138. Haidak DJ, et al. Tear-duct fibrosis (dacryostenosis) due to 5- fluorouracil. *Ann Intern Med* 1978; 88: 657.
139. Keefe DL, et al. Clinical cardiotoxicity of 5-fluorouracil. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 1060–70.
140. Takimoto C, et al. Reversible 5-fluorouracil-associated encephalopathy in a dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficient patient. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59: 161.
141. Pirzada NA, et al. Fluorouracil-induced neurotoxicity. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 35–8.
142. Lokich JJ, Moore C. Chemotherapy-associated palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome. *Ann Intern Med* 1984; 101: 798–800.
143. Sridhar KS. Allergic reaction to 5-fluorouracil infusion. *Cancer* 1986; 58: 862–4.
144. Fabre-Guillevin E, et al. Taxane-induced glaucoma. *Lancet* 1999; 354: 1181–2.
145. Arbuck SG, et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1993; 15: 117–30.
146. Nguyen VH, Lawrence HJ. Use of gabapentin in the prevention of taxane-induced arthralgias and myalgias. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1767–9.
147. Khan A, et al. Paclitaxel-induced acute bilateral pneumonitis. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1471–4.
148. Flory SM, et al. Onycholysis associated with weekly administration of paclitaxel. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 584–5.
149. Beri R, et al. Severe dermatologic reactions at multiple sites after paclitaxel administration. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 238–41.
150. Canetta R, et al. Carboplatin: the clinical spectrum to date. *Cancer Treat Rev* 1985; 12 (suppl A): 125–36.
151. Parsons SK, et al. Severe ototoxicity following carboplatin-containing conditioning regimen for autologous marrow transplantation for neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 669–74.
152. O'Brien MER, et al. Blindness associated with high-dose carboplatin. *Lancet* 1992; 339: 558.
153. Tarrass F, et al. End-stage renal disease following carboplatin chemotherapy for a nasopharyngeal carcinoma. *Ren Fail* 2007; 29: 1049–51.
154. Markman M, et al. Initial experience with a novel desensitization strategy for carboplatin-associated hypersensitivity reactions: carboplatin-hypersensitivity reactions. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004 130: 25–8.

155. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino y col. Improved Outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with nodepositive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 976-83.
156. Bookman MA, McGuire WP, Kilpatrick D, Keenan E, Hogan WM, Johnson SW et al. Carboplatin and paclitaxel in ovarian carcinoma: a phase I study of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1895–1902.
157. Huizing MT, van Warmerdam LJC, Rosing H, Schaefers MCW, Lai A, Helmerhorst TJM et al. Phase I and pharmacologic study of the combination paclitaxel and carboplatin as first-line chemotherapy in stage III and IV ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1953–64.
158. Belani CP, Kearns CM, Zuhowski EG, Erkmen K, Hiponia D, Zacharski D et al. Phase I trial, including pharmacokinetics and pharmacodynamic correlations, of combination paclitaxel and carboplatin in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 676–84.
159. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, Keppler U, Macha H.N, Pirker R et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 2002; 13: 1539-1549.
160. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Jr, Presant CA, Grevstad PK et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin in the Treatment of Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2001; 19(13): 3210-3218.
161. Schiller JH, Harrington D, Belani, CP, Langer C, Sandler A, Krook J et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non – Small – Cell Lung Cancer. *N Engl. J Med* 2002; 346 (2): 92-96.
162. Alfonso L. La quimioterapia de las enfermedades malignas. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1976.
163. Real N. Calidad técnica, clínica y económica de un servicio de quimioterapia (tesis). Cuba: IFAL Universidad de la Habana, 2002.
164. Lorusso V. Epithelial ovarian cancer: second and third line chemotherapy (review). *Int J Oncol* 2002 Jul; 21 (1): 179-86.
165. ICSH, IFCC, WASP. Recommendations for use of SI units in clinical laboratory measurements. *Br J Haematol* 1972; 23; 287-288.
166. Balcells A. la clínica y el laboratorio. 16ª ed. Barcelona (España): Masson S. A.; 2006.
167. Pérez M. Afecciones mamarias. Su comportamiento en nuestro medio. *Rev Cubana Ginecol Clín* 1997; 13(2): 16-21.
168. Durán M. Relación de variables pronosticas con el receptor del factor de crecimiento epidérmico en cáncer de mama estadio I y II. *Rev Cubana Oncol* 2001; 17:10-6.
169. Rodríguez-Cuevas S, Macías C, Labastida S. Cáncer de mama en México: ¿enfermedad de mujeres jóvenes? *Ginecol Obstet Méx* 2000; 68:185-190.
170. Rodríguez-Cuevas S, Capurso-García M. Epidemiología del cáncer de mama. *Ginecol Obstet Méx* 2006; 74: 585-593.
171. INEGI. Anuario Estadístico de los Estados Unidos Mexicanos, eds. 1999- 2005. [monografía en internet]. México: INEGI: 2005 [consultado octubre 2010]. Disponible en: http://www.inegi.gob.mx/prod_serv/contenidos/espanol/biblioteca/default.asp?c=694
172. Knaul FM, Nigenda G, Lozano R, Arreola-Ornelas H, Langer A, Frenk J. Breast cancer in Mexico: a pressing priority. *Rep Health Matt* 2008; 16 (32): 113-123.
173. Secretaría de Salud. Defunciones: 1979-2007. Sistema Nacional de Información en Salud. [monografía en internet]. Dirección General de Información en Salud. Secretaría de Salud. México, D.F. [Consultado en octubre 2010]. Disponible en: <http://sinais.salud.gob.mx/basesdedatos/index.html>.
174. Lozano R, Gómez-Dantes H, Arreola-Ornelas H, Méndez O, Knaul FM. El cáncer de mama en México: cifras para la toma de decisiones. Observatorio de la Salud.

- Documento de trabajo. México-DF: Competitividad y Salud-Fundación Mexicana para la Salud; 2008.
175. Barreto G, Uribe J, Márquez M, Quijada J, Febres R, López P et al. Quimioterapia de inducción o neoadyuvante en el carcinoma de la mama en estadios II y III: segunda comunicación. *Rev Venez Oncol* 2001; 13(4):120-136.
 176. Perloff M, Lesnick G J. Chemotherapy before and after mastectomy in stage III breast cancer. *Arch Surg* 1982; 117: 879.
 177. Omoti C, Agada L. Cumplimiento con la Quimioterapia en Pacientes Adultos con Leucemia en Benin, Nigeria. *Seguimiento farmacoterapéutico* 2005; 3 (1):7
 178. Hall P, Kuhn J. Náusea y vómito. En: *Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Temprano y Avanzado. Oncología Clínica*. 1ª ed. México: Editorial El Manual Moderno. México,1997.
 179. Bruce A, Ryan D. Quimioterapia de Enfermedades Antineoplásicas. Fármacos Antineoplásicos. En: Hardman J, Limbird L. Goodman & Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 10ª ed. Mc Graw-Hill Interamericana, 2003: 1405-1462.
 180. Domecq C, Urquiza M, Soto M. *Manual de Manejo de Medicamentos Citostáticos (tesis)*. Chile: Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile, 1996.
 181. Jafri S, Pasricha P. Fármacos usados para la diarrea, estreñimiento y enfermedad inflamatoria intestinal; fármacos usados para enfermedades biliar y pancreática. En: Hardman J, Limbird L. Goodman & Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 10ª ed. Mc Graw-Hill Interamericana, 2003: 1054-1055.
 182. Herreros A. Atención Farmacéutica en el Paciente Oncológico. En: *Diploma de Atención Farmacéutica*. Madrid (España): Editado por General Asde, 1999.
 183. Shahnaz S, Cartmell A. Comprehensive Pharmaceutical Care of Oncology Patients: A Management Model. *Drug Benefit Trends* 1999; 11(11): 56-62.
 184. González G. *Fundamentos de farmacia clínica y atención farmacéutica*. Capítulo 9. 1a ed. Chile: ediciones Universidad Católica, 2004.
 185. Van Grootheest AC, van Puijenbroek EP, de Jong-van den Berg LTW. Contribution of pharmacist to the reporting of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2002; 11: 205-10.