

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**



**Farmacovigilancia intensiva del tratamiento quimioterápico de pacientes con
cáncer de mama en el Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del
Valle S. -INCAN- .**

**Anna Vittoria Schlesinger Wug
Química Farmacéutica**

Guatemala, mayo de 2013

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure of a man in a crown and robes, possibly a saint or a historical figure, seated on a horse. The figure is surrounded by various symbols: a castle, a lion, and a cross. The text "UNIVERSITAS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER" is inscribed around the perimeter of the seal.

**Farmacovigilancia intensiva del tratamiento quimioterápico de pacientes con
cáncer de mama en el Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del
Valle S. -INCAN- .**

Informe de Tesis

**Presentado por
Anna Vittoria Schlesinger Wug**

**Para optar al título de
Química Farmacéutica**

Guatemala, mayo de 2013

JUNTA DIRECTIVA

<i>Oscar C3bar Pinto, Ph.D.</i>	<i>DECANO</i>
<i>Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.</i>	<i>SECRETARIO</i>
<i>Licda. Liliana Vides de Urizar</i>	<i>VOCAL I</i>
<i>Dr. Sergio Alejandro Melgar Valladares</i>	<i>VOCAL II</i>
<i>Lic. Luis Antonio G3lvez Sanchinelli</i>	<i>VOCAL III</i>
<i>Br. Fayver Manuel de Le3n Mayorga</i>	<i>VOCAL IV</i>
<i>Br. Maily Graciela C3rdova Aud3n</i>	<i>VOCAL V</i>

ACTO QUE DEDICO A...

DIOS quien es mi roca y mi fortaleza, por su fidelidad a sus promesa, por sus respuestas, por su amor e incontables bendiciones.

MIS PADRES Emilio Rodolfo Schlesinger Porras y Aura Marina Wug Ojeda de Schlesinger, quienes con paciencia y amor entrañable han hecho de mí la persona que soy, porque han creído siempre en mí y me han acompañado a cada paso con sus sabios consejos, apoyándome para conquistar cada meta y cada sueño. Gracias por su ejemplo de amor, lucha y fortaleza, por sus enseñanzas y la maleta de valores que me han dado. Este logro es suyo.

MIS HEMANOS, Mónica Michelle y Emilio Rodolfo, mis eternos compañeros, por su cariño de siempre, por presionarme y retarme a conquistar mis metas.

MIS ABUELITOS María Ana Ojeda Valladares, María Julia Porras Velásquez y Marco Antonio Wug Saravia, por llenar mi vida de su amor. Nos vemos en el cielo abuelitos.

TODA MI FAMILIA, con cariño especial para mi tía Patty, tía Miriam, tío Armando y a mis primas Katty, Jenny y Nancy, por su apoyo, su cariño y su ejemplo.

Mi novio HEINRICH GUDIEL, mi gran bendición, quien llena mi vida de amor y felicidad, por su apoyo incondicional, por su paciencia, ayuda y amorosos consejos.

LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA, quienes son ejemplo de fortaleza, paciencia y el amor a la vida.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por su fidelidad a sus promesas, pues nunca dejó de tocar a la puerta de mi vida, este logro es de Él y para Él.

“He aquí yo estoy a la puerta y llamo; si alguno oye mi voz y abre la puerta, entraré con él, y cenaré con él, y él conmigo...” (Apocalipsis 3:20)

A la Universidad de San Carlos, mi alma mater. A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, a la Escuela de Química Farmacéutica y a todos mis catedráticos por inundar mi vida de conocimiento y formarme como profesional.

A mis asesores, Licda. Eleonora Gaitán, Licda. Cynthia Cordón y Dr. Hugo Castro, y mi revisora Dra. Amarillis Saravia, por su dirección y valioso apoyo en la elaboración de este trabajo de investigación.

Asimismo, al Dr. Mynor Gudiel y Lic. Federico Nave, por su apoyo en el análisis estadístico.

Al Dr. Walter Guerra, por hacer posible la realización de este trabajo en INCAN, por su apoyo permanente durante la realización de este estudio, por creer en mí y por sus sabios consejos.

Al personal de enfermería del área de Aplicación de Quimioterapia de INCAN, por compartir conmigo durante el estudio, por sus enseñanzas y cariño.

A mis padrinos de graduación, por acompañarme en este logro académico y ser para mí un ejemplo.

A la Dra. Amarillis Saravia y Licda. Raquel Pérez Obregón por su amistad, sus enseñanzas y consejos, el cariño y confianza depositada en mí.

A mis compañeros de promoción y amigas de EPS, por compartir tantas vivencias y recuerdos inolvidables durante la vida universitaria. Asimismo, a mis alumnos de farmacología, por compartir conmigo este logro.

A las pacientes con cáncer de mama, el motivo de ser de este trabajo de investigación, mi más profundo agradecimiento y admiración.

INDICE

	Página
1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	4
3. ANTECEDENTES.....	6
4. JUSTIFICACIÓN.....	60
5. OBJETIVOS.....	62
6. MATERIALES Y MÉTODOS.....	63
7. RESULTADOS.....	70
8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	93
9. CONCLUSIONES.....	112
10. RECOMENDACIONES.....	114
11. REFERENCIAS.....	116
12. ANEXOS.....	121

1. RESUMEN

El presente estudio trata sobre la farmacovigilancia aplicada a la práctica médica oncológica, y presenta la descripción y análisis de las reacciones adversas a la medicación identificadas en las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama que reciben los primeros tres ciclos de quimioterapia. Con ello se pretende contribuir al fortalecimiento de la farmacovigilancia de los medicamentos citostáticos en Guatemala. Se trata de un estudio de tipo descriptivo-prospectivo que utilizó el método de farmacovigilancia intensiva para la identificación, descripción y análisis de las reacciones adversas a medicamentos –RAM- que presentan las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S. –INCAN-. El estudio incluyó un total de 60 mujeres de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión y los resultados fueron recolectados durante un período de 6 meses, comprendido de junio a diciembre de 2012.

Se identificaron 43 tipos de reacciones adversas y un total de 2245 reacciones adversas a la medicación –RAM- observadas durante los tres ciclos de quimioterapia, de las cuales el 43% se observaron en las pacientes con los esquemas CAF/CEF, el 19% con los esquemas AT/ET, 13% con AC/EC, 9% con TC, 8% con otros esquemas, y 7% con el esquema TAC. Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia durante el estudio, independientemente del esquema administrado, fueron vómitos (5%), náuseas (6%), hiperpigmentación del lecho ungueal (5%), dolor óseo en los miembros inferiores (4%), cefalea (4%), alopecia (7%) y la toxicidad hematológica (que incluye anemia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia). Las RAM de mayor significancia clínica se clasificaron de acuerdo a los grados 1-5 del Criterio Común de Terminología de Efectos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE-NCI).

La toxicidad hematológica se observó en todas las pacientes, pero la anemia y leucopenia fue más severa con el esquema TAC (25% de anemia grado de severidad 2, 17% de leucopenia de grado de severidad 2); 7% de las pacientes con los esquemas AC/EC presentaron neutropenia en grado de severidad 3.

Se evidenció que la depresión del sistema inmune causada por la terapia antineoplásica aumenta el riesgo de infecciones, pues todas las pacientes presentaron infección del tracto respiratorio superior en grado 2 (mayor frecuencia en 38% con los esquemas AC/EC), y 8% con los esquemas AT/ET requirieron administración de antibióticos (severidad grado 3). Todas las pacientes sufrieron de herpes bucal, 8% con el esquema TAC presentaron infección urinaria y 8% con el esquema TAC presentaron candidiasis oral.

Respecto a la toxicidad gastrointestinal todas las pacientes presentaron estreñimiento; la diarrea fue más severa con el esquema TAC (17% grado de severidad 2) y con el esquema TC (11% grado de severidad 3); la náusea fue más severa con los esquemas CAF/CEF (15% grado de severidad 2) y AC/EC (5% grado de severidad 3) y los vómitos fueron más severos con los esquemas AC/EC y TAC (22% grado de severidad 2) y AC/EC (10% grado de severidad 3). Asimismo, todas las pacientes presentaron anorexia, aunque se observó también aumento en el apetito con los esquemas CAF/CEF, AT/ET y TC, sequedad bucal en todas las pacientes; aumento en la salivación con los esquemas CAF/CEF; malestar estomacal, pirosis o irritación del tracto gastrointestinal, cambios en el sentido del gusto en todas las pacientes e inflamación con o sin sangrado de las encías.

Asimismo, todas las pacientes sufrieron alopecia, pero fue más severa desde el primer ciclo en el 71% de las pacientes con los esquemas AC/EC; la hiperpigmentación de las uñas fue más frecuente con esquemas CAF/CEF, EC/AC Y TAC (67%); la hiperpigmentación palmar/plantar se observó con mayor frecuencia con los esquemas AC/AC (53%) aunque la hiperpigmentación de la lengua se observó solamente con los esquemas AT/ET y TAC y se observó oscurecimiento del trayecto venoso en 19% de las pacientes con los esquemas CAF/CEF. Todas las pacientes experimentaron extravasación, pero fue más severa con el esquema CAF/CEF (3%), se encontró un mayor número de episodios de extravasación de grado 2 en todas las pacientes con esquema de quimioterapia que incluía doxorubicina o epirubicina, ambos vesicantes.

De igual manera, el mayor porcentaje de reacciones de hipersensibilidad en grado de severidad 1 ocurrió con los esquemas que incluyen paclitaxel (AT/ET (6%) y TAC (8%)), en grado de severidad 2 (AT/ET (6%) y AC/EC (5%); 22% de las pacientes con el esquema TC presentó signos de hipersensibilidad cutánea.

Finalmente, respecto a la neurotoxicidad, se observó depresión y/o ansiedad con los esquemas TAC (8%) y CAF/CEF (6%), todas las pacientes presentaron insomnio pero fue más frecuente con esquema TAC (25%); la pérdida de la memoria se observó con otros esquemas (20%) y con los esquemas AC/EC (14%), el dolor neuropático en miembros inferiores se observó también con otros esquemas (6%) y con los esquemas AC/EC (8%), todas las pacientes presentaron mareos y adormecimiento en manos y/o pies.

Se utilizó el algoritmo de causalidad de Karch-Lasagna para conocer la relación de causalidad entre la reacción adversa a la medicación identificada y los medicamentos

administrados, el 51% de las RAM se clasificaron como definidas, 30% se clasificaron como probables, 17% posibles y 2% condicionales, de acuerdo al algoritmo de causalidad.

Durante la ejecución del estudio se realizaron acciones dirigidas a la capacitación del personal de enfermería y el aporte de material bibliográfico de fácil consulta, sumado a la colaboración con el Comité de Farmacovigilancia y Educación Sanitaria a las pacientes del estudio. Se considera que estas acciones pueden colaborar en la prevención de reacciones adversas a la medicación en el Área de Aplicación de Quimioterapia de INCAN.

2. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de muerte a escala mundial. Datos estadísticos actuales indican que el cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo (OMS, 2012). El cáncer de mama es una enfermedad por la que se forman células cancerosas en los tejidos de la mama (NIC, 2012). El cáncer de mama, junto con el cáncer uterino, es la principal causa de muerte en mujeres entre los 35 y 64 años en América Latina. El cáncer de mama es la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres guatemaltecas después del cáncer cérvico-uterino (ICAR, 2002). Los datos proporcionados por el Registro de Cáncer del INCAN respaldan estos datos, pues muestran que el cáncer de cérvix y cáncer de mama son los cánceres de mayor prevalencia anual en la población de mujeres guatemaltecas en la última década.

En la actualidad, la quimioterapia con agentes citostáticos constituye una de las armas de la medicina, junto con otros tratamientos, para tratar los casos de cáncer mama. El tratamiento incluye una serie de procedimientos terapéuticos encaminados a conseguir el control de la enfermedad neoplásica, mediante una reducción de la masa tumoral, de forma más o menos completa, lo que se traduce en la curación del proceso o en un significativo aumento de supervivencia. La diversificación de usos que han sufrido los agentes citostáticos en estos últimos años como resultado del avance en los conocimientos médicos, implica que estos medicamentos sean cada vez más usados en la terapia oncológica y hematológica asistencial.

Sin embargo, el efecto citotóxico que estos medicamentos producen no es selectivo para las células tumorales, sino que afecta a todas las células del organismo, en particular aquellas células normales de tejidos de rápida renovación, resultando en efectos secundarios indeseables y efectos tóxicos adversos. Las acciones tóxicas de estos medicamentos incluyen: Acción teratógena, citostática, carcinógena, mutágena, alteración corneal, cardiotoxica, hepatotóxica, nefrotóxica, hemorrágica, vesicante, irritante de piel y mucosas, emetogénico, hematológica, entre otras (Martindale, 2009). Estos efectos secundarios que se derivan del mecanismo de acción de los citostáticos, pueden variar mucho de un paciente a otro, pueden manifestarse clínicamente o no manifestarse en lo absoluto en un paciente particular, y la posibilidad de desarrollarlos depende de cada paciente.

De lo señalado anteriormente cabe deducir que las reacciones adversas a medicamentos requieren una especial atención en las pacientes que reciben quimioterapia con medicamentos

citostáticos, puesto que contribuyen a un aumento de las hospitalizaciones, prolongan la estancia hospitalaria y en algunos casos, provocan la muerte.

Ante la necesidad de conocer las cifras de reacciones adversas a medicamentos que manifiestan las pacientes que reciben quimioterapia, desde la perspectiva de la farmacovigilancia, se propuso la realización del presente estudio de farmacovigilancia intensiva, con el cual se estableció la incidencia de las reacciones adversas a medicamentos citostáticos en pacientes guatemaltecos con cáncer de mama.

Se trató de un estudio observacional de tipo descriptivo-prospectivo de farmacovigilancia intensiva, realizado con el objetivo de fortalecer la farmacovigilancia de medicamentos citostáticos en pacientes guatemaltecos tratados en el Instituto de Cancerología y Hospital "Dr. Bernardo del Valle S." –INCAN. El presente trató sobre la identificación, análisis y descripción de las reacciones adversas a medicamentos citostáticos, que presentan los pacientes con diagnóstico oncológico de cáncer de mama que reciben quimioterapia, de acuerdo al esquema utilizado.

3. ANTECEDENTES

3.1. CANCER: NOCIONES GENERALES

“Cáncer” es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; también se habla de “tumores malignos” o “neoplasias malignas” (OMS, 2012). El cáncer se caracteriza por la existencia de células que han sufrido un cambio en los mecanismos de control que regulan su capacidad de diferenciación y de proliferación (Flores, J. 1997). Tales células proliferan excesivamente y forman tumores localizados que comprimen o invaden las estructuras normales adyacentes (Katzung, 2007). La proliferación excesiva ocasiona la penetración en tejidos adyacentes, la compresión de estructuras vecinas (nervios, vasos, etc.) y la migración a otros territorios donde mantienen su capacidad de crecer y proliferar (Flores, J. 1997).

Hay más de 100 diferentes tipos de cáncer. La mayoría de los cánceres toman el nombre del órgano o de las células en donde empiezan; por ejemplo, el cáncer que empieza en el colon se llama cáncer de colon; el cáncer que empieza en las células basales de la piel se llama carcinoma de células basales.

Una característica del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, proceso conocido como metástasis (OMS, 2012). Las células cancerosas pueden diseminarse a otras partes del cuerpo por el sistema sanguíneo y por el sistema linfático (NCI, 2012). Las metástasis son la principal causa de muerte por cáncer (OMS,2012).

En pocas palabras, el cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células, que puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo (OMS, 2012). Un tumor puede ser benigno (no canceroso) o maligno (canceroso, lo que significa que se puede diseminar a otras partes del cuerpo) (ASCO, 2012).

El cáncer comienza en una célula. La transformación de una célula normal en tumoral es un proceso multifásico y suele consistir en la progresión de una lesión precancerosa a un tumor maligno. Estas alteraciones son el resultado de la interacción entre los factores genéticos del paciente y agentes externos. La acumulación general de factores de riesgo

se combina con la tendencia que tienen los mecanismos de reparación celular a perder eficacia con la edad (OMS, 2012).

El objetivo último de la terapéutica anticancerosa es la eliminación completa de toda célula cancerosa, mediante métodos quirúrgicos, radioterápicos y farmacológicos (Flores, J. 1997).

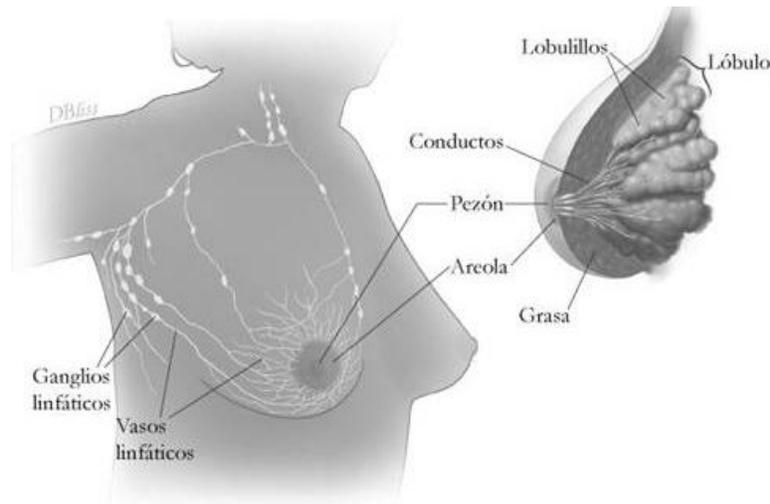
3.2. CÁNCER DE MAMA

Se denomina también “cáncer de seno”. El cáncer de mama es una enfermedad por la que se forman células malignas (cancerosas) en los tejidos de la mama (NIC, 2012). El cáncer se forma en los tejidos de la mama, por lo general en los conductos (tubos que llevan leche al pezón) y los lobulillos (glándulas que producen leche). Se puede presentar tanto en los hombres como en las mujeres, aunque el cáncer de mama masculino es raro (ASCO, 2011).

3.2.1. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA MAMA

La mama está formada principalmente por tejido adiposo. Dentro de este tejido se encuentra una red de lóbulos formados por minúsculas estructuras tubulares llamadas lobulillos que contienen las glándulas de secreción de la leche. Conductos minúsculos conectan las glándulas, los lóbulos y los lobulillos, y transportan la leche desde los lóbulos al pezón, ubicado en el centro de la areola (el área más oscura que rodea al pezón).

Toda la mama está irrigada por vasos sanguíneos y linfáticos; la sangre irriga las células, y el sistema linfático drena los productos de desecho corporal. Los vasos linfáticos se conectan con los ganglios linfáticos, que son órganos diminutos con forma de poroto que ayudan a combatir las infecciones (ASCO, 2011). Hay grupos de ganglios linfáticos cerca del seno en la axila (sobaco), arriba de la clavícula y en el pecho detrás del esternón (Instituto Nacional del Cáncer, 2012). La mayoría de los vasos linfáticos del seno conducen a los ganglios linfáticos en las axilas (ganglios axilares). Algunos vasos linfáticos conducen a los ganglios linfáticos dentro del tórax (ganglios mamarios internos) y a aquellos en la parte superior o inferior de la clavícula (ganglios supraclaviculares o infraclaviculares) (American Cancer Society, 2012).

Gráfico No. 1: Anatomía de la mama

Fuente: Instituto Nacional del Cáncer –NIC-. Lo que usted necesita saber sobre el cáncer de seno. Actualizado el 7/6/2012.

Consultado el 1/7/12 Disponible en <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/necesita-saber/seno/page2>

3.2.2.EL PROCESO DEL CÁNCER

El cáncer empieza en las células, las cuales son las unidades básicas que forman los tejidos. Los tejidos forman los senos y otras partes del cuerpo (Instituto Nacional del Cáncer, 2012). La mayoría de los cánceres de seno comienzan en las células que recubren los conductos (cánceres ductales). Algunos cánceres de seno se originan en las células que recubren los lobulillos (cánceres lobulillares), mientras que un pequeño número se origina en otros tejidos (American Cancer Society, 2012).

El cáncer de mama se disemina cuando las células cancerosas se desplazan a otros sitios del cuerpo a través de los vasos sanguíneos o linfáticos. Esto se denomina metástasis. Lo más frecuente es que el cáncer de mama se extienda hacia los nódulos linfáticos de la región (axilar, cervical o supraclavicular). Cuando se extiende a otras partes del cuerpo con frecuencia se ven afectados los huesos, los pulmones y el hígado. Más raramente, el cáncer de mama puede diseminarse al cerebro. El cáncer también puede reaparecer (regresar después del tratamiento) localmente en la piel, en la misma mama (si el tratamiento no incluyó extirpación), en otros tejidos de la región torácica o en otras partes del cuerpo (ASCO, 2011). Aun así, no todas las mujeres con células cancerosas en sus ganglios linfáticos presentan metástasis, y es posible que algunas mujeres no tengan células

cancerosas en sus ganglios linfáticos y luego presentar metástasis (American Cancer Society, 2012).

3.2.3. TIPOS DE CÁNCER DE MAMA

Existen varios tipos de cáncer de seno, aunque algunos de ellos se presentan en pocas ocasiones. En algunos casos, un solo tumor del seno puede ser una combinación de estos tipos o ser una mezcla de in situ y cáncer invasivo (American Cancer Society, 2012).

- 3.2.3.1. ***Carcinoma ductal in situ***: El carcinoma ductal in situ (en inglés: ductal carcinoma in situ, DCIS; también conocido como carcinoma intraductal) es el tipo más común de cáncer de seno no invasivo. Las células cancerosas están dentro de los conductos, pero no se han propagado a través de las paredes de los conductos hacia el tejido que rodea el seno. Casi todas las mujeres que son diagnosticadas en esta etapa temprana del cáncer de seno se pueden curar. Cuando se diagnostica el DCIS, se buscará si hay áreas de células cancerosas muertas o en proceso de morir, lo que se conoce como necrosis tumoral, dentro de la muestra de tejido. Si hay necrosis, es probable que el tumor sea más agresivo. Frecuentemente se usa el término comedocarcinoma para describir el DCIS con necrosis (American Cancer Society, 2012). La mayor parte de los cánceres de mama in situ son DCIS (ASCO, 2011).
- 3.2.3.2. ***Carcinoma lobular in situ***: El carcinoma lobular in situ (en inglés: lobular carcinoma in situ, LCIS; también conocido como carcinoma lobulillar). El LCIS no se considera cáncer y, por lo general, es controlado por el médico. Constituye un factor de riesgo para el cáncer de mama (ASCO, 2011).
- 3.2.3.3. ***Carcinoma ductal invasivo o infiltrante***: El carcinoma ductal invasivo o infiltrante es el tipo más común de cáncer de seno. Este cáncer comienza en un canal o conducto lácteo del seno, penetra a través de la pared del conducto y crece en el tejido adiposo del seno. En este punto puede tener la capacidad de propagarse (hacer metástasis) hacia otras partes del cuerpo a través del sistema linfático y el torrente sanguíneo (American Cancer Society, 2012).
- 3.2.3.4. ***Carcinoma lobulillar invasivo o infiltrante***: El carcinoma lobulillar invasivo comienza en las glándulas productoras de leche (lobulillos). Al igual que el carcinoma ductal invasivo, se puede propagar (hacer metástasis) a otras partes del cuerpo (American Cancer Society, 2012).

Tipos de cáncer de seno menos comunes

- 3.2.3.5. ***Cáncer inflamatorio de seno:*** Por lo general, no se presenta una sola protuberancia o tumor, sino que el cáncer inflamatorio del seno hace que la piel del seno luzca rojiza y se sienta acalorada. También puede causar un aspecto grueso en la piel del seno con hoyuelos similar a la cáscara de una naranja. Suele tener una mayor probabilidad de propagación y un peor pronóstico que el típico cáncer ductal invasivo o lobulillar invasivo.
- 3.2.3.6. ***Cáncer de seno triple negativo:*** Este término se usa para describir los cánceres de seno (usualmente carcinomas ductales invasivos), cuyas células carecen de receptores de estrógeno y receptores de progesterona, y no tienen un exceso de proteína HER2 en sus superficies.
- 3.2.3.7. ***Enfermedad de Paget del pezón:*** Comienza en los conductos del seno y se propaga hacia la piel del pezón y después hacia la areola. Es un tipo poco común y representa sólo alrededor del 1% de todos los casos del cáncer de seno. La piel del pezón y de la areola con frecuencia se presenta con costras, escamas y enrojecida, con áreas de sangrado o supuración. Es posible que se experimente ardor o picazón (comezón).
- 3.2.3.8. ***Tumor filoides:*** Es poco común y se forma en el estroma (tejido conectivo) del seno, a diferencia de los carcinomas, que se forman en los conductos o en los lobulillos. Otros nombres para estos tumores incluyen tumor filoides y cistosarcoma filoides. Por lo general, estos tumores son benignos, pero en pocos casos pueden ser malignos.
- 3.2.3.9. ***Angiosarcoma:*** Forma de cáncer que se origina en las células que cubren los vasos sanguíneos o los vasos linfáticos. En raras ocasiones, este cáncer se origina en los senos. Cuando ocurre, por lo general se desarrolla como una complicación de tratamientos previos de radiación. Ésta es una complicación de la radioterapia dirigida al seno que se presenta en muy raras ocasiones y que se puede desarrollar en alrededor de 5 a 10 años después de la radiación (American Cancer Society, 2012).
- 3.2.3.10. ***Tipos especiales de carcinoma invasivo de mama:*** Existen algunos tipos especiales de cáncer de seno que son subtipos de carcinoma invasivo. Algunos de éstos pueden tener un mejor pronóstico que el carcinoma ductal infiltrante regular. Éstos incluyen:
- Carcinoma quístico adenoide (o adenoquístico).
 - Carcinoma adenoescamoso de bajo grado (un tipo de carcinoma metaplásico).

- Carcinoma medular.
- Carcinoma mucinoso (o coloide).
- Carcinoma papilar.
- Carcinoma tubular.

Algunos subtipos tienen un pronóstico igual o tal vez peor que el carcinoma ductal infiltrante regular. Éstos incluyen:

- Carcinoma metaplásico (la mayoría de los tipos, incluyendo el tipo de células escamosas y el de células fusiformes).
- Carcinoma micropapilar.
- Carcinoma mixto (tiene características de ductal invasivo y lobulillar).

En general, todos estos subtipos siguen siendo tratados como carcinoma ductal infiltrante regular (American Cancer Society, 2012).

3.2.4. FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

Un factor de riesgo es cualquier factor que aumenta la posibilidad de que una persona desarrolle cáncer. Si bien los factores de riesgo pueden influir en el desarrollo del cáncer, la mayoría no es una causa directa de esta enfermedad (ASCO, 2012).

3.2.4.1. FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES

- 3.2.4.1.1. **Incidencia según el sexo:** El simple hecho de ser mujer es el principal riesgo de padecer cáncer de seno. Los hombres pueden padecer cáncer de seno, pero esta enfermedad es aproximadamente 100 veces más común entre las mujeres que en los hombres (American Cancer Society, 2012).
- 3.2.4.1.2. **Edad:** El riesgo de desarrollar cáncer de mama aumenta a medida que la mujer envejece y, en la mayoría de los casos, la enfermedad se desarrolla en mujeres de más de 50 años.
- 3.2.4.1.3. **Antecedentes personales de cáncer de mama:** Una mujer que ha tenido cáncer de mama en una mama tiene una probabilidad del 1% al 2% por año de desarrollar un segundo cáncer en la otra mama.
- 3.2.4.1.4. **Antecedentes familiares de cáncer de mama:** Las mujeres que tienen un pariente en primer grado (madre, hermana, hija) a la que se le ha diagnosticado cáncer de mama corren más riesgo de desarrollar la enfermedad. El tener más de un pariente en primer

grado con cáncer de mama aumenta aún más el riesgo, en especial si se lo diagnosticó a una edad temprana, porque esto podría indicar cambios genéticos hereditarios. Las mujeres que tienen un pariente en segundo grado (tía, sobrina, abuela, nieta) a quien se le ha diagnosticado cáncer de mama también tienen un riesgo más elevado de desarrollar cáncer de mama. También se debe considerar el lado del padre (paterno) de la familia, de la misma manera que el lado de la madre (materno).

3.2.4.1.5. **Predisposición genética:** Las mutaciones a los genes 1 o 2 del cáncer de mama (BRCA1 o BRCA2) se asocian con mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama u ovario. Los casos de cáncer de mama u ovario en el lado paterno de la familia aumentan significativamente el riesgo de tener cáncer de mama u ovario hereditarios. Los investigadores estiman que el BRCA1, el BRCA2 y otros genes asociados al riesgo del cáncer de mama representan del 5% al 10% de todos los cánceres de mama.

3.2.4.1.6. **Antecedentes personales de cáncer de ovario:** Los antecedentes de cáncer de ovario pueden aumentar el riesgo de una mujer de desarrollar cáncer de mama. Las mutaciones de los genes del cáncer de mama, como el BRCA1 o el BRCA2, pueden aumentar considerablemente el riesgo de cáncer de ovario y de mama.

3.2.4.2. **FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON ESTILO DE VIDA Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA**

3.2.4.2.1. **Exposición a estrógeno y progesterona:** El estrógeno y la progesterona son hormonas femeninas que controlan el desarrollo de las características sexuales secundarias (como el desarrollo de las mamas) y del embarazo. La producción de estrógeno y progesterona disminuye en la menopausia. La exposición prolongada a estas hormonas aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

– Las mujeres que comienzan a menstruar antes de los 11 o 12 años o llegan a la menopausia después de los 55 años tienen más riesgo de desarrollar cáncer de mama porque las células mamarias están expuestas al estrógeno y a la progesterona durante un tiempo más prolongado.

- Las mujeres que tuvieron su primer embarazo después de los 35 años o las que nunca tuvieron un embarazo a término corren más riesgo de desarrollar cáncer de mama. El embarazo puede actuar como protección contra el cáncer de mama porque empuja a las células mamarias hacia la última fase de maduración.
- 3.2.4.2.2. **Terapia de reemplazo hormonal posterior a la menopausia:** El uso reciente (en los últimos 5 años) y el uso prolongado (varios años o más) de la terapia de reemplazo hormonal (posterior a la menopausia) aumentan el riesgo de que una mujer padezca cáncer de mama.
- 3.2.4.2.3. **Anticonceptivos orales (píldoras anticonceptivas):** Algunos estudios sugieren que los anticonceptivos orales aumentan levemente el riesgo de desarrollar cáncer de mama, mientras que otros no han mostrado relación entre el uso de anticonceptivos orales y el desarrollo de cáncer de mama.
- 3.2.4.2.4. **Hiperplasia atípica de la mama:** Esta alteración aumenta el riesgo de cáncer de mama y se caracteriza por la presencia de células anormales, pero no cancerosas, que se encuentran en una biopsia de mama.
- 3.2.4.2.5. **Carcinoma lobular in situ (LCIS):** El LCIS aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama invasivo (el cáncer que se disemina hacia los tejidos circundantes).
- 3.2.4.2.6. **Factores del estilo de vida:** Al igual que con otros tipos de cáncer, los estudios continúan mostrando que diversos factores del estilo de vida pueden contribuir al desarrollo de cáncer de mama.
- Estudios recientes han demostrado que las mujeres posmenopáusicas obesas tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama.
 - La falta de ejercicio puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de mama porque el ejercicio disminuye los niveles de hormonas, altera el metabolismo y mejora el sistema inmunitario. El aumento de la actividad física se asocia con un menor riesgo de desarrollar cáncer de mama.
 - Beber dos o más bebidas alcohólicas (que incluyen cerveza, vino y licor) por día aumenta el riesgo de cáncer de mama.
- 3.2.4.2.7. **Radiación:** Las dosis altas de radiación ionizante (por ejemplo, proveniente de radiografías o cabinas de bronceado) pueden aumentar el riesgo de la mujer de desarrollar cáncer de mama. Sin

embargo, la cantidad mínima de radiación que recibe una mujer durante la mamografía anual no se ha asociado con un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama (ASCO, 2012).

- 3.2.4.2.8. **Lactancia:** Algunos estudios sugieren que la lactancia podría disminuir ligeramente el riesgo de cáncer de seno, especialmente si la lactancia se prolonga por un año y medio a dos años (American Cancer Society, 2012).

3.2.5. SÍNTOMAS Y SIGNOS

Las mujeres con cáncer de mama pueden experimentar síntomas o anomalías en las mamas, pero muchas mujeres no presentan nada de esto en el momento del diagnóstico. Muchas veces, los signos o síntomas en las mamas pueden estar causados por otra afección que no sea cáncer. Algunos de los signos y síntomas que deben observarse son:

- Nuevos nódulos que se sientan como un nudo firme (muchas mujeres habitualmente tienen mamas llenas de nódulos) o el engrosamiento de la mama o debajo del brazo.
- Sensibilidad, secreción (puede suceder de repente, contener sangre o producirse solamente en una mama) o cambios físicos en el pezón (como pezón invertido, una llaga persistente o el cambio en el tamaño o la forma de la mama).
- Irritación o cambios en la piel, como rugosidades, hoyuelos, escamosidad o nuevos pliegues.
- Mamas enrojecidas, hinchadas y tibias al tacto, con una erupción cutánea que asemeja la piel de una naranja.
- Dolor en la mama (generalmente no es un síntoma de cáncer de mama, pero debe comunicarse al médico) o, en particular, dolor en la mama que no desaparece (ASCO, 2012).

3.2.6. DETERMINACIÓN DEL ESTADÍO

El conocimiento del estadio clínico permite al médico decidir cuál es el mejor tratamiento y predecir el pronóstico de la paciente (ASCO, 2012). El sistema de estadificación TNM clasifica los cánceres según las categorías T, N y M:

- La letra T seguida de un número del 0 al 4 describe el tamaño del tumor y su propagación a la piel o a la pared torácica debajo del seno. Los números T mayores indican un tumor más grande y/o una propagación más extensa a los tejidos adyacentes al seno.

- La letra N seguida de un número del 0 al 3 indica si el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos vecinos al seno y, de ser así, cuántos ganglios linfáticos se encuentran afectados.
- La letra M seguida de un número del 0 al 1 indica si el cáncer se ha propagado o no a los órganos distantes (por ejemplo, los pulmones o los huesos) (American Cancer Society, 2012).

Se asigna el estadio del cáncer combinando las clasificaciones T, N y M.

- Estadio 0: El estadio cero (0) describe una enfermedad que se limita a los conductos y lobulillos del tejido mamario y que no se ha diseminado al tejido circundante de la mama. También se denomina cáncer no invasivo.
- Estadio IA: El tumor es pequeño, invasivo y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos.
- Estadio IB: El tumor está confinado a los conductos y lobulillos del tejido mamario y no se ha diseminado al tejido circundante de la mama o mide menos de 20 milímetros (mm), y se observa diseminación microscópica a los ganglios linfáticos.
- Estadio IIA: Cualquiera de estas condiciones: No hay evidencia de un tumor en la mama, pero el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares aunque no a zonas distantes del cuerpo; el tumor mide 20 mm o menos y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares; el tumor mide más de 20 mm pero menos de 50 mm y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares.
- Estadio IIB: Cualquiera de estas condiciones: El tumor mide más de 20 mm pero menos de 50 mm y se ha diseminado a un número de uno a tres ganglios linfáticos axilares; el tumor mide más de 50 mm pero no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares.
- Estadio IIIA: Un cáncer de cualquier tamaño que se ha diseminado a un número de cuatro a nueve ganglios linfáticos axilares, pero no a otras partes del cuerpo. El estadio IIIA también puede ser un tumor mayor de 50 mm que se ha diseminado a un número de uno a tres ganglios linfáticos.
- Estadio IIIB: El tumor se ha diseminado a la pared torácica o ha causado hinchazón o ulceración de la mama, o se diagnostica como cáncer inflamatorio de mama. Puede o no haberse diseminado a los ganglios linfáticos axilares, pero no se ha diseminado a otras partes del cuerpo.

- Estadio IIIC: Tumor de cualquier tamaño que no se ha diseminado a partes distantes del cuerpo pero se ha diseminado a 10 o más ganglios linfáticos axilares, o a los ganglios linfáticos debajo de la clavícula, a los ganglios mamarios internos y ganglios axilares, o a los ganglios linfáticos ubicados por encima de la clavícula.
- Estadio IV (metastásico): El tumor puede tener cualquier tamaño y se ha diseminado a sitios distantes del cuerpo, generalmente los huesos, pulmones o hígado o la pared torácica. Se observa diseminación de cáncer metastásico al momento de realizar el primer diagnóstico de cáncer en alrededor del 5% al 6% de los casos. La mayoría de las veces, el cáncer de mama metastásico es el resultado de una recurrencia que se produce muchos meses o años después del diagnóstico y el tratamiento del cáncer original.
- Recurrente: El cáncer recurrente es aquel que vuelve a aparecer después del tratamiento. Si se produce una recurrencia, es posible que sea necesario volver a determinar el estadio del cáncer (redeterminación) mediante el uso del sistema antes mencionado (ASCO, 2012).

3.2.7. TRATAMIENTO

- 3.2.7.1. **Terapia local y terapia sistémica:** La terapia local tiene como objetivo tratar un tumor en un sitio específico, sin afectar el resto del cuerpo. La cirugía y la radioterapia son ejemplos de terapias locales. La terapia sistémica se refiere a medicamentos que se administran por vía oral o directamente en el torrente sanguíneo para llegar a las células cancerosas en cualquier lugar del cuerpo. La quimioterapia, la terapia hormonal y la terapia dirigida son terapias sistémicas.
- 3.2.7.2. **Terapia adyuvante y terapia neoadyuvante:** A los pacientes a quienes no se les detecta cáncer después de la cirugía a menudo se les administra tratamiento adicional para ayudar a evitar que el cáncer regrese. A esto se le conoce como terapia adyuvante. Los médicos creen que incluso en las etapas tempranas de cáncer de seno, las células cancerosas se pueden desprender del tumor primario del seno y comenzar a propagarse. Estas células no se pueden palpar en un examen físico ni ver en las radiografías o en otros estudios por imágenes, y no causan síntomas. Sin embargo, pueden establecer tumores nuevos en los tejidos adyacentes, otros órganos y en los huesos. El objetivo de la terapia adyuvante es destruir estas células ocultas. Tanto la terapia sistémica (como quimioterapia, terapia hormonal y terapia dirigida)

como la radiación se pueden usar como terapia adyuvante. Algunas pacientes reciben tratamiento, como la quimioterapia o la terapia hormonal antes de la cirugía. La meta de este tratamiento es reducir el tamaño del tumor con la esperanza de que esto permita una operación menos extensa. A esto se le llama terapia neoadyuvante. (American Cancer Institute, 2012).

3.2.7.3. **Cirugía del cáncer de mama:** Las opciones de tratamiento quirúrgico incluyen:

- Eliminación del cáncer de la mama: Tumorectomía (mastectomía parcial), casi siempre seguida de radioterapia o mastectomía, con o sin reconstrucción inmediata.
- Evaluación de ganglios linfáticos: Biopsia del ganglio linfático centinela o vaciamiento de los ganglios linfáticos axilares.

3.2.7.4. **Radioterapia del cáncer de mama:** La radioterapia es un tratamiento con rayos o partículas de alta energía que destruyen las células cancerosas. La radiación al seno a menudo se administra después de la cirugía de conservación del seno para ayudar a reducir la probabilidad de que el cáncer regrese en el seno o en los ganglios linfáticos adyacentes. También se recomienda después de la mastectomía en pacientes donde el cáncer mide más de 5 cm o cuando los ganglios linfáticos son positivos al cáncer. La radiación también se usa para tratar el cáncer que se ha propagado a otras partes, por ejemplo los huesos o el cerebro. La radioterapia puede administrarse como:

- Radioterapia externa o teleterapia.
- Radiación acelerada al seno.
- Radioterapia conformacional tridimensional (3D).
- Braquiterapia o radiación interna (American Cancer Institute, 2012).

3.2.7.5. **Quimioterapia:** Es un tratamiento con medicamentos contra el cáncer que se pueden administrar por vía intravenosa (inyectados en la vena) o por vía oral. Los medicamentos pasan a través del torrente sanguíneo para llegar a las células cancerosas en la mayoría de las partes del cuerpo. La quimioterapia se administra en ciclos, de manera que cada período de tratamiento va seguido de un período de recuperación. Por lo general, el tratamiento dura varios meses.

- **Quimioterapia adyuvante:** Cuando se administra terapia a pacientes sin evidencia de cáncer después de la cirugía, a esto se le llama terapia adyuvante. La cirugía se emplea para remover todo el cáncer que se pueda ver, pero la terapia adyuvante se usa para destruir cualquier célula

cancerosa que haya quedado al no ser visible. La radiación, la quimioterapia y la terapia hormonal se pueden usar como tratamientos adyuvantes. El objetivo de la quimioterapia adyuvante es destruir las células que no han sido detectadas y que se han transportado del seno.

- **Quimioterapia neoadyuvante:** La quimioterapia que se administra antes de la cirugía se llama terapia neoadyuvante. El mayor beneficio es que puede reducir cánceres grandes para que sean lo suficientemente pequeños y puedan ser extirpados mediante una cirugía menos extensa.
- **Quimioterapia para el cáncer de seno avanzado:** La quimioterapia también se puede usar como tratamiento principal para las mujeres cuyo cáncer se había propagado fuera del seno y del área axilar en el momento del diagnóstico o después de los tratamientos iniciales. La duración del tratamiento depende de si el tamaño del cáncer se redujo, cuánto se redujo y cómo la mujer tolera el tratamiento (American Cancer Institute, 2012).

Un paciente puede recibir un medicamento por vez o combinaciones de diferentes fármacos al mismo tiempo. Los siguientes medicamentos o combinaciones de medicamentos pueden utilizarse como terapia adyuvante para tratar el cáncer de mama:

- Ciclofosfamida
- Metotrexato
- Fluorouracilo
- Doxorubicina
- Epirubicina
- Paclitaxel
- Docetaxel
- CMF (ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU)
- CAF (ciclofosfamida, doxorubicina y 5-FU)
- CEF (ciclofosfamida, epirubicina y 5-FU)
- EC (epirubicina y ciclofosfamida)
- AC (doxorubicina y ciclofosfamida)
- TAC (docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida)
- AC seguida de T (doxorubicina y ciclofosfamida, seguida de paclitaxel o docetaxel)
- TC (docetaxel y ciclofosfamida)

- El trastuzumab (Herceptin), una terapia dirigida a HER2, también puede administrarse con la quimioterapia como tratamiento adyuvante para el cáncer de mama positivo para HER2.

Aparte de los fármacos y las combinaciones de fármacos mencionados arriba, se pueden utilizar los siguientes fármacos para tratar el cáncer de mama recurrente o metastásico, ya sea de forma individual o en combinación:

- Vinorelbina
- Capecitabina
- Paclitaxel fijado a proteínas
- Doxorubicina liposomal pegilada
- Gemcitabina
- Carboplatino
- Cisplatino
- Ixabepilona
- Eribulina (ASCO, 2012)

3.2.7.6. **Terapia dirigida:** La terapia dirigida es un tratamiento que apunta a los genes o las proteínas específicos de un tumor, o a las condiciones del tejido que contribuyen al crecimiento y la supervivencia del cáncer.

- Terapia dirigida a HER2: El trastuzumab (Herceptin) está aprobado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado y como terapia adyuvante para el cáncer de mama de estadio temprano en tumores positivos para HER2. Las pacientes que reciben trastuzumab tienen un pequeño riesgo (2% al 5%) de sufrir problemas cardíacos, y este riesgo aumenta si la paciente presenta otros factores de riesgo de enfermedad cardíaca.
- Terapia antiangiogénica: Tiene como objetivo detener la angiogénesis, (proceso de formación de vasos sanguíneos nuevos). Un fármaco antiangiogénico llamado bevacizumab se ha utilizado para tratar el cáncer de mama recurrente o metastásico. También se ha combinado con el paclitaxel en mujeres cuyo cáncer se ha diseminado (ASCO, 2012).
- Terapia dirigida antiosteoclástica (medicamentos que bloquean la destrucción ósea:
 - a. Los bifosfonatos son fármacos que bloquean las células que causan destrucción ósea (osteoclastos). En pacientes con cáncer de mama

que se ha diseminado a los huesos, se ha demostrado que las dosis más elevadas de bifosfonatos reducen las complicaciones del cáncer en los huesos, entre ellas, el dolor y las fracturas óseas. El pamidronato y el ácido zoledrónico son dos bifosfonatos intravenosos utilizados para tratar la metástasis ósea por cáncer de mama.

- b. El denosumab es otra terapia dirigida antiosteoclástica, llamada inhibidor del ligando RANK.

3.2.7.7. TERAPIA HORMONAL: La terapia hormonal ayuda a controlar un tumor con resultados positivos en análisis de receptores de estrógeno o progesterona, tanto en cáncer de estadio temprano como en el metastásico.

- Tamoxifeno: Bloquea el estrógeno e impide su fijación a las células del cáncer de mama. Resulta efectivo para reducir el riesgo de recurrencia en la mama que tenía cáncer, el riesgo de desarrollar cáncer en la otra mama y el riesgo de recurrencia a distancia, y para reducir el riesgo de cáncer de mama en mujeres con alto riesgo de desarrollar la enfermedad y para la reducción de la recurrencia local de DCIS. El tamoxifeno viene en forma de pastillas que se toman diariamente. Los efectos secundarios del tamoxifeno incluyen sofocos; sequedad, secreción o sangrado vaginal; un pequeño aumento del riesgo de cáncer de útero (endometrial) y sarcoma uterino; y aumento en el riesgo de coágulos sanguíneos.
- El inhibidor de la aromatasa, disminuye la cantidad de estrógeno en mujeres posmenopáusicas, ya que bloquea la enzima de la aromatasa, necesaria para producir estrógeno. Entre estos medicamentos se incluyen el anastrozol, el exemestano y el letrozol. Todos los inhibidores de la aromatasa vienen en forma de pastillas que se toman diariamente. Los efectos secundarios de los inhibidores de la aromatasa pueden ser dolor articular y muscular, sofocos, sequedad vaginal, un mayor riesgo de osteoporosis y fracturas (huesos quebrados), y aumentos del colesterol.
- Reguladores negativos selectivos de los receptores de estrógenos: Fulvestrant (Faslodex) es una terapia hormonal aprobada para pacientes con cáncer metastásico. Se aplica mensualmente por inyección intramuscular. Sus efectos secundarios incluyen síntomas menopáusicos, como sofocos y sequedad vaginal (ASCO, 2012).

3.3. ESTADÍSTICAS SOBRE CÁNCER

El cáncer es la principal causa de muerte a escala mundial. Se le atribuyen 7,6 millones de defunciones (aproximadamente el 13% del total) ocurridas en todo el mundo en 2008.

Los principales tipos de cáncer son los siguientes:

- Pulmonar (1,37 millones de defunciones);
- Gástrico (736 000 defunciones);
- Hepático (695 000 defunciones);
- Colorrectal (608 000) defunciones;
- Mamario (458 000 defunciones);
- Cervicouterino (275 000 defunciones).

Más del 70% de las defunciones por cáncer se registraron en países de ingresos bajos y medianos. Se prevé que el número de defunciones por cáncer siga aumentando en todo el mundo y supere los 13,1 millones en 2030 (OMS, 2012).

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad en las Américas. En el 2008, causó 1,2 millones de muertes, un 45% de las cuales ocurrieron en América Latina y el Caribe. Los tipos más frecuentes de cáncer en la región incluyen: los cánceres de próstata, pulmón, colorrectal y estómago entre los hombres; y los cánceres de mama, pulmón, colorrectal y cervicouterino entre las mujeres. Además se espera que la carga del cáncer aumente de forma significativa como consecuencia del envejecimiento de la población y de la transición epidemiológica que está registrando América Latina y el Caribe (OPS, 2012).

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo. La incidencia de cáncer de mama está aumentando en el mundo en desarrollo debido a la mayor esperanza de vida, el aumento de la urbanización y la adopción de modos de vida occidentales (OMS, 2012).

El cáncer de mama, junto con el cáncer uterino, es la principal causa de muerte en mujeres entre los 35 y 64 años en América Latina. El cáncer de mama en América Latina ocupa los dos primeros lugares de incidencia y mortalidad por tipo de cáncer en la mujer. De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud, en América Latina se registraron cerca de 90.000 casos de cáncer de mama en el año 2000.

El cáncer de mama es la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres guatemaltecas después del cáncer cérvico-uterino. En el 2002 se reportan 949 casos nuevos de cáncer de mama entre las mujeres guatemaltecas. La prevalencia del cáncer de

mama entre 1998 y el 2002 fue bastante alta ocupando el segundo lugar después del cáncer cérvico uterino (ICAR, 2002).

3.3.1. REGISTRO ESTADÍSTICO DE CÁNCER EN EL INSTITUTO DE CANCEROLOGÍA Y HOSPITAL “DR. BERNARDO DEL VALLE S.”

-INCAN- : El Instituto de Cancerología y Hospital "Dr. Bernardo del Valle S." forma parte de la Liga Nacional contra el Cáncer de Guatemala, institución que brinda calidad de vida en servicios de educación, prevención, diagnóstico y tratamiento de cáncer en jóvenes y adultos en Guatemala y que promueve la organización y realización de la lucha contra el cáncer y sus manifestaciones. Tiene la capacidad para atender 108 pacientes en servicio de encamamiento para hombres y mujeres. Es el único hospital de la región especializado contra el cáncer. Pertenece a la asociación de ligas nacionales contra el cáncer de Latinoamérica. Asimismo, es un hospital escuela en la especialización de cirugía oncológica en Guatemala. (Liga Nacional contra el Cáncer, 2010).

Cuenta con un registro estadístico de sus actividades desde 1975, que proporciona información valiosa sobre la incidencia y prevalencia de cáncer en Guatemala. El Registro recolecta en forma sistemática y continua, la información de pacientes con diagnóstico de neoplasia maligna ocurridos en el año calendario, sin importar la residencia habitual de los pacientes.

Tabla No1. Tendencias de las localizaciones más frecuentes de los años 2001 a 2010 en mujeres tratadas en -INCAN-.

SEXO FEMENINO		
No.	DESCRIPCIÓN	Promedio 2001-2010
1	Cérvix	867
2	Mama	297
3	Otros tumores de la piel	127
4	Estómago	62
5	Ovario	67

Fuente: Registro de Cáncer del INCAN, Guatemala.

Los datos proporcionados por el Registro de Cáncer del INCAN muestran que el cáncer de cérvix y cáncer de mama son los cánceres de mayor prevalencia anual en la población de mujeres en la última década; de la misma manera en la

población masculina predomina el cáncer de próstata y el cáncer de piel. El cáncer de estómago se presenta con una alta prevalencia en ambos sexos. Asimismo, se administran un promedio de 15 quimioterapias diariamente, de acuerdo a datos estadísticos del año 2011 (ver anexos).

3.4. TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA: NOCIONES GENERALES

3.4.1. AGENTE CITOSTÁTICO: Es aquella sustancia capaz de inhibir o impedir la evolución de la neoplasia, restringiendo la maduración y proliferación de células malignas, actuando sobre fases específicas del ciclo celular y por ello son activas frente a células que se encuentran en proceso de división. Este mecanismo hace que, a su vez, sean por sí mismas carcinógenas, mutágenas y/o teratógenas. Son un grupo heterogéneo de sustancias de distinta naturaleza química, que se utilizan de forma preferente aunque no exclusivamente como tratamiento antineoplásico, bien solo o acompañado de otro tipo de terapia (Gonzales García M.I., 2003).

La acción de los agentes citostáticos está dirigida a suprimir la proliferación del tumor. Actúan sobre la maquinaria reproductora, bien sobre el ADN, el ARN o sobre componentes citoplasmáticos imprescindibles para la división celular (citoesqueleto, microtúbulos). En otras ocasiones el objetivo es inhibir la síntesis proteica. Un mismo agente citotóxico puede actuar por varios mecanismos o en varios niveles en función de su concentración (Comisión de Salud Pública, 2003).

3.4.2. QUIMIOTERAPIA: Es el manejo de fármacos con la capacidad de inhibir (a través de múltiples mecanismos) los procesos de proliferación y diferenciación de células malignas. Es la principal forma de tratamiento de la enfermedad maligna diseminada y tiene un papel muy importante en el tratamiento de determinados tumores clínicamente localizados (Rubio D. E., García C. J., 2000). Las formas de utilización de la quimioterapia son:

- Tratamiento de inducción de la enfermedad avanzada;
- Tratamiento adyuvante luego de aplicar métodos locales de tratamiento en tumores clínicamente localizados;
- Tratamiento primario (neoadyuvante) o inicial de los pacientes que presentan tumores clínicamente localizados;
- Por instilación directa de los agentes antineoplásicos a determinados compartimientos del cuerpo (líquido cefalorraquídeo).

- Por perfusión localizada a aquellas regiones afectadas (Rubio D. E., García C. J., 2000).

Debido a la heterogenicidad bioquímica y a que la población de células de un tumor presenta diferencias relativas a la fase del ciclo celular en que se encuentran, el tratamiento farmacológico de un tumor rara vez va a responder a un único agente citostático, por lo que es necesaria la acción conjunta de varios fármacos antineoplásicos atendiendo a las modificaciones bioquímicas y cinéticas que sufran las células tumorales.

La eficacia de la quimioterapia con antineoplásicos será mayor cuanto mejor cumpla los siguientes requisitos:

- Los fármacos han de ser activos frente a más de uno de los tipos de células que forman una población tumoral;
- Han de actuar por mecanismos bioquímicos diferentes o en fases celulares distintas;
- Han de poseer toxicidad orgánica diferente, o al menos, manifestarse con una secuencia temporal distinta;
- Basta con que sus actividades respectivas se sumen, pero es preferible que presenten sinergia o potenciación.

Finalmente, para que un fármaco antineoplásico actúe es necesario que pueda acceder en concentración suficiente a todas las células sensibles a él.

Las características proliferativas de las células tumorales desempeñan un papel importante para determinar si su exposición a los fármacos antineoplásicos será eficaz (Flores, J. 1997).

En la actualidad se suelen utilizar quimioterapia combinada con varios citostáticos, denominada poliquimioterapia. Estos fármacos se pueden combinar entre sí, formando esquemas de quimioterapia cuya eficacia y tolerancia varían según sus componentes. El diseño de los esquemas de quimioterapia se basa en principios de cinética celular, quimiosensibilidad del tumor y farmacodinamia de las drogas. Existen esquemas de intensidad de dosis, quimioterapia secuencial y esquemas de administración de altas dosis de citostáticos (Aguilar Morales, J. 2004).

3.5. EFECTOS ADVERSOS DE LA QUIMIOTERAPIA

El factor más importante que limita el uso de altas dosis de quimioterapia en el tratamiento del cáncer es la toxicidad que ésta produce sobre el resto de células normales en el organismo (Rubio D. E. García C. J., 2000). Los efectos agudos de los antineoplásicos con frecuencia incluyen náusea y vómitos, algunas veces extremadamente severos. Asimismo, muchos de estos compuestos son irritantes o vesicantes, y producen dolor local, irritación e inflamación en el sitio de administración y la extravasación puede conducir a ulceración y necrosis. También puede ocurrir reacciones de hipersensibilidad.

Muchos de los efectos adversos de los antineoplásicos son una extensión de su acción terapéutica, la cual no es selectiva para las células malignas pero afecta todas aquellas células de rápida división. En consecuencia, los efectos adversos pueden ser esperados para la mayoría de antineoplásicos en tejidos donde ocurre la división celular con rapidez, como la médula ósea, tejido linforreticular, mucosa gastrointestinal, piel, gónadas así como en el feto. Probablemente el efecto adverso serio más común, que frecuentemente limita la dosis que puede ser administrada, es la depresión de la médula ósea. Debido a los efectos en varios tipos de células blancas, los antineoplásicos pueden causar una supresión de la inmunidad normal lo cual incrementa el riesgo de diseminación de una infección severa.

La rápida destrucción de un gran número de células tumorales altamente sensibles durante la quimioterapia, produce consecuentemente la liberación de productos metabólicos de desecho, lo que puede conducir a problemas con hiperuricemia y fallo renal agudo por nefropatía (síndrome de lisis tumoral).

Sin embargo, algunos fármacos presentan toxicidades que no necesariamente se relacionan con sus acciones terapéuticas, como la cardiotoxicidad debido a antraciclinas, nefrotoxicidad con cisplatino o la toxicidad pulmonar de la bleomicina. Estos efectos pueden ser acumulativos y pueden limitar la dosis. A largo plazo, los pacientes que han atravesado exitosamente la quimioterapia antineoplásica pueden desarrollar neoplasias malignas secundarias, lo cual sugiere que los antineoplásicos por sí mismos pueden ser carcinogénicos, Asimismo, la mayoría son potencialmente mutagénicos y teratogénicos (Martindale, 2009).

3.5.1. CARCINOGENICIDAD: Existe una clara evidencia que algunos fármacos antineoplásicos pueden ser carcinogénicos por sí mismos, lo cual es difícil de

controlar debido a los posibles efectos en la neoplasia primaria, la combinación de quimioterapia y tratamiento combinado con radioterapia. Las leucemias, particularmente leucemia mieloide aguda, son las más comunes neoplasias secundarias. La leucemia asociada con agentes alquilantes ocurre usualmente alrededor de 5 a 7 años luego del tratamiento, y con frecuencia es precedida de una mielodisplasia preleucémica. También pueden ocurrir tumores sólidos como neoplasias secundarias e incluye cáncer de vejiga asociado con ciclofosfamida usada para tratar linfoma no Hodgkin y sarcomas de hueso, así como cáncer de mama y de pulmón. El riesgo de leucemia mieloide aguda secundaria parece estar asociado con la dosis acumulada del fármaco antineoplásico. Entre los factores que influyen en la incidencia de neoplasias malignas secundarias se encuentran el uso de combinación de regímenes de quimioterapia, combinación de modalidades de tratamiento, exposición ambiental a carcinógenos, predisposición genética a factores de riesgo, etnicidad, edad y tiempo de tratamiento, género y aparición espontánea. Las neoplasias malignas secundarias pueden ser más resistentes al tratamiento y más agresivas que la neoplasia primaria (Martindale, 2009).

3.5.2.EFECTOS EN LA SANGRE: DEPRESIÓN DE MÉDULA ÓSEA: La depresión de la médula ósea o mielosupresión es común en la mayoría de antineoplásicos citotóxicos, y es probablemente el efecto adverso más importante que limita la dosis, aunque su significancia clínica se ha reducido recientemente debido a las mejoras en el cuidado de soporte del paciente. La formación y desarrollo de las células sanguíneas tiene lugar en la médula ósea (hematopoyesis). Todos los elementos celulares de la sangre pueden afectarse por la quimioterapia, lo que resulta en un cuadro clínico llamado pancitopenia. Debido a que las células sanguíneas tienen diferentes vidas medias en la circulación, las manifestaciones más frecuentes son trombocitopenia y leucopenia; la anemia es menos frecuente y puede asociarse con cambios megaloblásticos en la médula ósea. Algunos antimetabolitos se asocian también con mielosupresión, y algunos pueden producir anemia megaloblástica en adición a leucopenia y trombocitopenia (Martindale, 2009).

3.5.3.EFECTOS EN EL PESO CORPORAL: A pesar de que los efectos de los antineoplásicos en el tracto gastrointestinal pueden conducir a anorexia, mala absorción, mal nutrición y pérdida de peso, la terapia antineoplásica para el cáncer de mama se ha asociado con ganancia de peso, algunas veces dramática. La ganancia de peso parece ser más frecuente en mujeres promenopáusicas, en

aquellas que reciben múltiples regímenes de drogas y en aquellas tratadas durante un largo período de tiempo (Martindale, 2009).

3.5.4.EFECTOS EN HUESOS Y ARTICULACIONES: La osteoporosis ocurre como una complicación aguda y crónica de la quimioterapia, pero debido a que se emplean regímenes de quimioterapia con varios componentes y a que la patogénesis de la osteoporosis es multifactorial, es difícil asegurar el impacto de cada uno de los fármacos antineoplásicos en el organismo. Sin embargo, la quimioterapia que causa hipogonadismo disminuye la densidad ósea del hueso en la mayoría de pacientes. Esta situación es más frecuente en mujeres que en hombres, debido a que ellos se encuentran más protegidos frente a los efectos del hipogonadismo dado que las células que producen testosterona se replican de forma lenta.

Algunos fármacos producen efectos directos en el hueso: Metotrexato incrementa la resorción ósea e inhabilita la formación ósea para regenerarse; se ha observado que la Doxorubicina puede ser tóxica en los huesos de animales; los corticosteroides causan pérdida ósea al disminuir la actividad osteoblástica. Los adolescentes pueden encontrarse en mayor riesgo debido a que sus huesos se encuentran en proceso de maduración (Martindale, 2009).

3.5.5.EFECTOS EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR: TROMBOEMBOLISMO: Los pacientes con cáncer poseen un alto riesgo de presentar enfermedad tromboembólica, y la trombosis puede considerarse un signo clínico temprano de la neoplasia. El riesgo de sufrir tromboembolismo se incrementa con el uso de antineoplásicos. Se han reportado trombosis de venas profundas y embolismo pulmonar con una gran variedad de regímenes de antineoplásicos. El mecanismo subyacente que se ha propuesto indica que los antineoplásicos pueden producir una activación de la coagulación, supresión de las proteínas anticoagulantes y fibrinólisis y un efecto tóxico directo en el endotelio vascular. Las complicaciones tromboembólicas también pueden asociarse con la demora de los catéteres empleados para proveer acceso vascular para administración de la quimioterapia (Martindale, 2009).

3.5.6.EFECTOS EN LOS ELECTROLITOS: Los cambios en los electrolitos suelen ocurrir con frecuencia en pacientes con cáncer. Dichas alteraciones pueden ser causadas por el proceso neoplásico, por los efectos adversos del tratamiento, por la

quimioterapia, antibacterianos y diuréticos. El mecanismo por el cual la quimioterapia produce alteraciones electrolíticas incluye la pérdida del apetito, absorción intestinal irregular debido a daño en la mucosa, nefrotoxicidad directa que causa pérdida renal de electrolitos y el síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética o una condición semejante a ésta. La liberación del contenido de las células que son destruidas por la quimioterapia se asocia con hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperkalemia e hipocalcemia. Dichos cambios en la homeostasis electrolítica se han reportado con el uso de cisplatino, ciclofosfamida y vinblastina (Martindale, 2009).

3.5.7.EFECTOS EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL: Además de la anorexia, las náuseas y vómitos, muchos antineoplásicos producen alteraciones gastrointestinales, que incluyen inflamación de la mucosa (mucositis), estomatitis y algunas veces proctitis, xerostomía, absorción intestinal irregular y diarrea. En algunos casos, el daño puede evolucionar hacia una ulceración, hemorragia y perforación. Asimismo, la neutropenia puede conducir a efectos gastrointestinales secundarios, como estomatitis e inflamación gastrointestinal, asociada con infección (Martindale, 2009).

3.5.7.1. INFECCIÓN POR *Clostridium difficile*: La terapia con antineoplásicos ha sido asociada ocasionalmente con el desarrollo de enfermedad gastrointestinal inducida por *Clostridium difficile*, aún en ausencia de una terapia antibiótica concomitante (Martindale, 2009).

3.5.7.2. MUCOSITIS: El sufrimiento asociado a la mucositis oral es por mucho la peor parte del tratamiento para muchos pacientes que atraviesan la quimioterapia o trasplante de médula ósea, así como radioterapia oral. Aparte del dolor la disfagia, la mucosa ulcerada provee un portal de entrada para infecciones; la pérdida de peso y la malnutrición pueden ser factores coadyuvantes (Martindale, 2009).

3.5.7.3. NÁUSEA Y VÓMITOS: La náusea y los vómitos son efectos adversos comunes de la terapia con antineoplásicos, y para muchos pacientes, representa el mayor inconveniente al tratamiento. Los antineoplásicos o drogas citotóxicas pueden inducir el vómito mediante una acción a nivel central en la zona quimiorreceptora, así como una acción a nivel periférico en el tracto gastrointestinal. Varios neurotransmisores han sido implicados: acetilcolina, histamina, encefalinas, dopamina y serotonina. Algunos pacientes son más susceptibles a la emesis que otros. Asimismo, el potencial emético de los

antineoplásicos varía en términos de la severidad e incidencia, y pueden depender de la dosis, la vía y el horario de administración. El inicio y duración de los vómitos también varía de droga a droga (Martindale, 2009).

3.5.8.EFECTOS EN EL CORAZÓN: La cardiotoxicidad es el factor más importante que limita la dosis de antraciclinas, como la doxorubicina y daunorubicina. Se manifiesta frecuentemente como cardiomiopatía inducida por fármacos. Se cree que se produce por el metabolismo de las antraciclinas que genera la formación de radicales libres cardiotóxicos. La cardiotoxicidad también ha sido asociada con otros antineoplásicos, pero de forma menos frecuente (Martindale, 2009).

3.5.9.EFECTOS EN LA RESPUESTA INMUNE: La mayoría de antineoplásicos poseen un efecto depresor de la médula ósea, y poseen propiedades inmunosupresoras, donde el grado de supresión varía considerablemente y puede depender de la dosis y el esquema de administración. La inmunosupresión disminuye la resistencia del paciente a las infecciones y se encuentra implicado en el desarrollo de neoplasias malignas (Martindale, 2009).

3.5.10. EFECTOS EN LOS RIÑONES: La nefrotoxicidad es un efecto adverso bien conocido del cisplatino y el metotrexato, pero también puede ocurrir con otros fármacos, incluyendo las nitrosureas, mitomicina, azacitidina, gemcitabina y pentostatina (Martindale, 2009).

3.5.11. EFECTOS EN EL HÍGADO: Existen muchos reportes de hepatotoxicidad relacionados con el uso de antineoplásicos, como doxorubicina, metotrexato, entre otros; sin embargo, la relación del fármaco con el efecto adverso no siempre es fácil de establecer. La enfermedad veno-oclusiva hepática puede ocurrir después del uso de altas dosis de quimioterapia de ciertos regímenes antes del trasplante de médula ósea. La quimioterapia usada en combinación con radioterapia puede incrementar el riesgo de hepatotoxicidad (Martindale, 2009).

3.5.12. EFECTOS EN LOS PULMONES: El daño pulmonar que puede conducir a fibrosis pulmonar sucede en alrededor del 10% de los pacientes que reciben Bleomicina, siendo fatal en 1 a 2% de los casos. Clínicamente, la reacción se presenta por lo general varios meses después de completar el tratamiento, y se manifiesta como una tos seca y disnea. La reacción es dosis dependiente. El daño puede exacerbarse con

el uso combinado de regímenes de quimioterapia y radioterapia, así como el oxígeno administrado durante años luego del uso de bleomicina, lo cual puede precipitar edema pulmonar. El daño pulmonar también se ha reportado con otros fármacos antineoplásicos: ciclofosfamida, busulfán, metotrexato, entre otros (Martindale, 2009).

3.5.13. EFECTOS EN LA FUNCIÓN MENTAL: Algunas combinaciones de quimioterapia se han asociado con ansiedad, depresión y cambios del comportamiento, tanto en adultos como en niños. Se ha señalado que los pacientes que reciben quimioterapia, inevitablemente sufren estrés emocional, que se asocia en parte con los efectos adversos del tratamiento. Asimismo, la quimioterapia puede producir cambios cognitivos, afectando funciones como la memoria, razonamiento, concentración y habilidades de comunicación. Los fármacos antineoplásicos pueden producir efectos neurológicos centrales tóxicos de forma directa o pueden afectar la función cerebral indirectamente mediante otros efectos adversos, como la anemia. Varios fármacos antineoplásicos han sido asociados de forma individual con síntomas mentales, incluyendo metotrexato y vinblastina (Martindale, 2009).

3.5.14. EFECTOS EN EL SISTEMA NERVIOSO: Se han reportado efectos neurotóxicos con varios antineoplásicos, incluyendo carboplatino, cisplatino, etopósido, fluoruracilo, metotrexato, vinblastina y vincristina, entre otros. En algunos casos, estos efectos pueden asociarse con la vía de administración intratecal (Martindale, 2009).

3.5.15. EFECTOS EN LA AUDICIÓN: Varios antineoplásicos han sido asociados con ototoxicidad, incluyendo la vincristina y vinblastina; el cisplatino se ha asociado en particular con pérdida de la audición de alta frecuencia y tinnitus. La bleomicina también se considera potencialmente ototóxica (Martindale, 2009).

3.5.16. EFECTOS EN PIEL Y UÑAS: La alopecia se presenta con la mayoría de antineoplásicos, y puede ser bastante severa con doxorubicina y otras antraciclinas, ciclofosfamida, etopósido, taxanos y topotecan. Los agentes alquilantes y algunos antibióticos antineoplásicos son asociados con frecuencia con hiperpigmentación, comúnmente de la piel, aunque también puede presentarse en uñas, cabello y dientes. La hipersensibilidad a algunos antineoplásicos puede producir reacciones cutáneas que incluyen rash alérgico, angioedema y prurito. Adicionalmente, pueden producir reacciones locales frente a los fármacos irritantes y vesicantes luego de una

extravasación. Algunos fármacos se asocian con reacciones dermatológicas específicas: la bleomicina puede producir hiperqueratosis y lesiones escleróticas; fluoruracilo puede producir inflamación de la queratosis solar (Martindale, 2009).

3.5.17. SÍNDROME DE ERITRODISESTESIA PALMAR-PLANTAR: El síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar o síndrome mano-pie asociado con la quimioterapia se presenta usualmente como una sensación de hormigueo en las palmas y plantas de los pies, que en pocos días progresa a un dolor quemante, hinchazón y eritema. En casos severos se presenta descamación, ulceración, ampollas y dolor severo. La reacción parece ser causada por un efecto tóxico directo dosis dependiente, determinado por la dosis total acumulada. Las drogas que se asocian frecuentemente con este síndrome son: citarabina, docetaxel, doxorubicina, fluoruracilo, cisplatino, ciclofosfamida y metotrexato (Martindale, 2009).

3.5.18. HIPERURICEMIA: La sobreproducción de purinas es una complicación bien conocida de la quimioterapia y puede conducir al desarrollo de hiperuricemia. La hiperuricemia es característica también del síndrome de lisis tumoral (Martindale, 2009).

3.5.19. TOXICIDAD LOCAL: La toxicidad local producida por quimioterapia intravenosa puede incluir irritación local, extravasación, necrosis e hipersensibilidad. La irritación venosa se presenta como un vasoespasmo y dolor o quemadura química endotelial del vaso, que puede conducir al desarrollo de flebitis, particularmente con fluoruracilo, carmustina, bisantreno, vinorelbina y clorometina. Más del 6% de pacientes tratados con quimioterapia intravenosa experimentan extravasación, acompañada usualmente de dolor, eritema e hinchazón en el sitio de la inyección. La necrosis severa puede requerir intervención quirúrgica, particularmente con Doxorubicina. Las reacciones de hipersensibilidad local se distinguen de la extravasación puesto que no presentan hinchazón en el sitio de inyección, y el dolor se percibe como un dolor sordo a lo largo del curso de la vena (Martindale, 2009).

3.5.20. SÍNDROME DE LISIS TUMORAL: El síndrome de lisis tumoral constituye una serie de cambios bioquímicos debidos a la liberación masiva de productos metabólicos celulares de las células tumorales sensibles. La cantidad de productos metabólicos celulares supera los mecanismos metabólicos de excreción normal. Las características esenciales son hiperkalemia, hiperuricemia, hiperfosfatemia e

hipocalcemia. Los síntomas clínicos incluyen nefropatía urinaria o nefrocalcinosis que conducen a deterioro renal, así como arritmias cardíacas asociadas con anomalías en el potasio. Existe mayor riesgo de presentar este síndrome en aquellos pacientes con deterioro renal preexistente o hiperuricemia (Martindale, 2009).

3.6. MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA EN INCAN

A continuación se citan las monografías de los medicamentos utilizados en INCAN para el tratamiento del cáncer de mama, incluyendo los medicamentos quimioterápicos.

3.6.1. CARBOPLATINO

3.6.1.1. **Categoría terapéutica:** otros antineoplásicos.

3.6.1.2. **Farmacodinamia y mecanismo de acción:** Complejo que contiene platino y puede actuar de forma similar a los alquilantes. Su acción antineoplásica no es específica del ciclo celular. Análogo del cisplatino que, aunque causa inmunodepresión, se ha sugerido que la estimulación de la respuesta inmunitaria del huésped contra el tumor contribuye a la acción antineoplásica.

3.6.1.3. **Farmacocinética:** Tras administración intravenosa presenta una eliminación bifásica y se excreta principalmente por la orina. El 70% de una dosis se excreta en 24 h inalterado. La semivida de eliminación terminal es de 1.5 a 6 hrs. Se une lentamente a las proteínas y luego se excreta con una semivida de eliminación media de 5 días mínimos (Martindale. 2009).

3.6.1.4. **Efectos adversos:** Produce nefrotoxicidad y toxicidad gastrointestinal (menos graves que con cisplatino). Mielosupresión reversible (anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia) es un efecto tóxico que limita la dosis, y puede ser más grave y prolongada en pacientes con insuficiencia renal. Dolor en el sitio de inyección (Martindale, 2009; USP DI. 2007).

3.6.1.5. **Precauciones:** Administrarse en dosis reducidas en pacientes con insuficiencia renal. Evitarse si el aclaramiento de creatinina es < 20 ml/min. Se debe controlar la función neurológica, incluida la valoración de la audición. Se recomiendan pruebas periódicas de las funciones renal y hepática durante el tratamiento.

3.6.1.6. **Interacciones:** El empleo con otros fármacos mielosupresores, nefrotóxicos u ototóxicos puede agravar los efectos adversos. Los efectos

sobre la función renal pueden alterar la farmacocinética de otros fármacos excretados por vía renal (Martindale, 2009).

3.6.2.CICLOFOSFAMIDA

- 3.6.2.1. **Categoría terapéutica:** Agente antineoplásico alquilante (mostaza nitrogenada).
- 3.6.2.2. **Farmacodinamia y mecanismo de acción:** Antineoplásico sintético relacionado químicamente con las mostazas nitrogenadas. Es un profármaco que se activa en el hígado por el citocromo P-450. Actúa como agente alquilante inhibiendo la síntesis de ADN, ARN y proteínas. No presenta las reacciones adversas sobre el SNC que poseen las mostazas nitrogenadas y provoca menos trombocitopenias. Al ser un profármaco no es irritante de los tejidos. Presenta propiedades inmunosupresoras actuando principalmente sobre los linfocitos B. Es un agente electrofílico que actúa específicamente en la fase S del ciclo celular (Castro Núñez, 2007). El organismo se convierte en metabolitos alquilantes activos con propiedades similares a las de la clometina (Martindale, 2009).
- 3.6.2.3. **Farmacocinética:** Tras la administración oral, se absorbe bien en el tubo digestivo, con una biodisponibilidad > 75%. Se distribuye ampliamente en los tejidos y atraviesa la barrera hematoencefálica. Se activa por el sistema de oxidasas de función mixta en el hígado. Se excreta principalmente por la orina en forma de metabolitos y como fármaco inalterado. Atraviesa la barrera placentaria y se distribuye en la leche materna (Martindale, 2009).
- 3.6.2.4. **Efectos adversos:** La mielosupresión es un efecto limitante de la dosis que puede acompañarse de trombocitopenia, leucopenia y anemia, aunque con menor frecuencia y gravedad. Las dosis elevadas y el tratamiento prolongado pueden ocasionar una cistitis hemorrágica. Alopecia (en alrededor de 20% de pacientes tratados con dosis bajas y en prácticamente todos los pacientes tratados con dosis elevadas). Hiperpigmentación de la piel (especialmente en las palmas de las manos, las plantas de los pies y las uñas). Náuseas y vómitos. Mucositis. Síndrome semejante a la secreción inadecuada de hormona antidiurética (Martindale, 2009). Amenorrea, cardiotoxicidad, hiperuricemia, nefrotoxicidad, neumonitis o fibrosis intersticial pulmonar (USP DI, 2007).
- 3.6.2.5. **Precauciones:** La ciclofosfamida debe administrarse a primera hora de la mañana. No debería administrarse en pacientes con aplasia de médula ósea, infección aguda o toxicidad urotelial inducida por fármacos o por radiación.

Administrar con precaución a pacientes con diabetes. Se aconseja la ingestión libre de líquidos y la micción frecuente para reducir el riesgo de cistitis, pero evitar la retención de agua y la hiperhidratación hipotónica. Analizar regularmente la orina para detectar hematuria que preceda a una cistitis hemorrágica. Para reducir los efectos urotóxicos se recomienda la administración de Mesna y una correcta hidratación para mantener la excreción de orina en unos 100 ml/h. Si se usa mesna, debe evitarse la evacuación frecuente de la vejiga.

- 3.6.2.6. **Interacciones:** Dado que requiere del metabolismo hepático para transformarse en la forma activa, pueden producirse interacciones con fármacos que inhiban o estimulen las correspondientes oxidasas de función mixta. Puede aumentar el riesgo de cardiotoxicidad en pacientes que también hayan recibido doxorubicina y otros fármacos cardiotoxicos (Martindale, 2009).

3.6.3. CISPLATINO

- 3.6.3.1. **Categoría terapéutica:** Otros antineoplásicos.
- 3.6.3.2. **Farmacodinamia y mecanismo de acción:** Es un complejo que contiene platino y puede actuar de forma similar a los alquilantes, formando puentes inter e intracatenarios con el DNA (Castro Núñez. 2005). Sus acciones antineoplásicas no son específicas del ciclo celular y dependen de su configuración *cis*. Aunque causa inmunodepresión, se ha sugerido que la estimulación de la respuesta inmunitaria del huésped contra el tumor contribuye a la acción antineoplásica.
- 3.6.3.3. **Farmacocinética:** Después de la administración intravenosa, se elimina del plasma de manera bifásica, con una semivida de eliminación de 25 a 49 min y de 3 a 4 días para el platino total. Más del 90% del platino se une a las proteínas plasmáticas en 2 a 4 h; solamente la fracción libre tiene actividad antineoplásica significativa. Se concentra en el hígado, riñones e intestinos delgado y grueso. Se excreta principalmente por la orina, pero de forma incompleta y prolongada, la fracción libre se elimina más rápidamente. Se absorbe bien por vía intraperitoneal (Martindale, 2009).
- 3.6.3.4. **Efectos adversos:** Náuseas y vómitos intensos. Puede producir efectos tóxicos graves sobre riñones, médula ósea y los oídos; dichos efectos dependen de la dosis y son acumulativos. Las lesiones de los túbulos renales pueden evidenciarse durante la segunda semana tras una dosis de cisplatino, y la función renal debe volver a la normalidad antes de administrar de nuevo

cisplatino. Alteraciones electrolíticas (hipomagnesemia, hiperuricemia e hipocalcemia). Anemia secundaria, leucopenia, trombocitopenia. Ototoxicidad, que se manifiesta como acúfenos, pérdida de audición de las frecuencias altas y ocasionalmente, sordera o toxicidad vestibular. La toxicidad neurológica incluye neuropatías periféricas, pérdida del gusto y convulsiones. La toxicidad ocular incluye neuritis óptica, papiledema y ceguera cortical. Pueden ocurrir alteraciones cardíacas (Martindale, 2009. USP DI, 2007).

- 3.6.3.5. **Precauciones:** Se debe procurar una adecuada hidratación, y el empleo de diuréticos osmóticos como el manitol para aumentar el volumen de orina y disminuir así la concentración urinaria de platino pueden reducir la incidencia de nefrotoxicidad. Contraindicado en pacientes con alteraciones renales o auditivas, o con depresión de la médula ósea. Durante el tratamiento, controlar las funciones renal, neurológica y auditiva, y realizar hemogramas periódicos. Determinar los niveles de electrolitos antes del tratamiento. Mantener una hidratación y excreción adecuadas antes y durante las 24 h posteriores a la administración.
- 3.6.3.6. **Interacciones:** El empleo con otros fármacos mielosupresores, nefrotóxicos u ototóxicos puede agravar los efectos adversos del platino. Los efectos del cisplatino sobre la función renal pueden alterar también la farmacocinética de otros fármacos excretados por vía renal (Martindale, 2009).

3.6.4.DOCETAXEL

- 3.6.4.1. **Categoría terapéutica:** Agente Antineoplásico.
- 3.6.4.2. **Farmacodinamia y mecanismo de acción:** Promueve la formación de microtúbulos celulares anómalos y estabiliza la estructura de éstos. Así, es capaz de inhibir la formación del huso mitótico durante la división celular, bloqueando el proceso de mitosis. Específico de fase (G2/M).
- 3.6.4.3. **Farmacocinética:** Distribución: Importante unión a proteínas plasmáticas (95%), con una semivida de eliminación de 80-90 l/m². Posee un importante metabolismo hepático (90%).
- 3.6.4.4. **Efectos adversos:** Alopecia (83%), rash (48%), dermatitis tóxica (toxicidad específica). Hematológicos (TLD): anemia (90%), neutropenia (50% neutropenia febril 11%), trombocitopenia (7%), leucopenia (96%). Hepatobiliares (TLD): Alteraciones de los enzimas hepáticos (5%). Neurológicos (TLD): Neuropatía periférica (48%). Alérgicos: Angioedema, fiebre, urticaria. Cardiovasculares: Arritmia cardíaca (2%), bradicardia,

hipotensión (3%), taquicardia (1%), hipertensión (2%). Gastrointestinales: Anorexia (25%), diarrea (43%), estreñimiento (18%), estomatitis (40%), náuseas (45%), vómitos (28%). Osteomusculares: Artralgias (9%) y mialgias (20-50%). Constitucionales: Astenia (72-62%), fiebre (32%), ganancia de peso, retención hídrica y edema periférico (50-80%), generalmente a partir del 3°-4° ciclo.

3.6.4.5. **Precauciones:** Durante la administración de docetaxel debe controlarse la tensión arterial, la frecuencia respiratoria y la temperatura. Para evitar la severidad de las reacciones de anafilaxia, característica de este fármaco, se recomienda administrar dexametasona 8 mg (vo)/12h durante 3 días, comenzando 1 día antes del ciclo. Extravasación: Irritante.

3.6.4.6. **Interacciones:** Estudios in Vitro han mostrado que docetaxel puede presentar interacciones con otras drogas que introduzcan, inhiban o se metabolicen por el citocromo P-450, tales como ciclosporina, terfenadina, ketoconazol, eritromicina y troleandomicina. Existe interacciones también con: fármacos depresores de la médula ósea. Fármacos inmunosupresores (Ej.: azatioprina, clorambucilo, corticoides, ciclosporina): Uso concomitante, alto riesgo de infección. Vacunas a virus vivos (Castro Núñez, 2005).

3.6.5. DOXORRUBICINA

3.6.5.1. **Categoría terapéutica:** Agente antineoplásico antibiótico; Agente antineoplásico antracíclico.

3.6.5.2. **Farmacodinamia y mecanismo de acción:** Es un antibiótico antineoplásico antraciclínico que puede actuar formando un complejo estable con el ADN e interferir en la síntesis de ácidos nucleicos. Es un fármaco inespecífico del ciclo celular. También actúa sobre las membranas celulares y tiene propiedades antibacterianas e inmunodepresoras.

3.6.5.3. **Farmacocinética:** Tras la administración intravenosa, sufre un aclaramiento rápido de la sangre y se distribuye a los tejidos (pulmones, hígado, corazón, bazo y riñones). Se metaboliza rápidamente en el hígado. Un 40-50% de la dosis se excreta por la bilis en 7 días como fármaco inalterado. Un 5% de la dosis se excreta por la orina en un plazo de 5 días. Describe una farmacocinética trifásica, donde las semividas de eliminación medias son de 12 min, 3.3 h y aproximadamente 30h.

3.6.5.4. **Formulaciones liposómicas pegiladas:** El uso de macrogoles en la capa superficial de los liposomas (pegilación) reduce la eliminación de éstos por los

macrófagos. Esto provoca una circulación prolongada en el plasma, con una distribución en los tejidos relativamente pequeña. Describe una farmacocinética bifásica, con semividas de eliminación media de 5, 55 y 75 h.

- 3.6.5.5. **Formulaciones liposómicas no pegiladas:** Produce unas concentraciones plasmáticas máximas de doxorubicina total superiores a las de las formulaciones convencionales, pero concentraciones menores de fármaco libre (no encapsulado en liposomas). El aclaramiento está reducido (Martindale, 2009).
- 3.6.5.6. **Efectos adversos:** Mielosupresión notable que limita la dosis. Cardiotoxicidad aguda (alteraciones transitorias reversibles de la función cardiaca caracterizadas por electrocardiogramas alterados y a veces arritmias) y/o retardada (miocardiopatía irreversible relacionada con la dosis, que conduce a insuficiencia cardiaca congestiva). La cardiotoxicidad grave es más probable en adultos que reciben dosis acumuladas totales $> 450\text{-}550 \text{ mg/m}^2$ y puede presentarse meses e incluso años después de la administración. Trastornos gastrointestinales que incluyen náuseas y vómitos, estomatitis y esofagitis que pueden progresar a ulceración. Rubor facial, conjuntivitis y lagrimeo. Alopecia en la mayoría de pacientes. La orina puede teñirse de rojo. Hiperuricemia por el síndrome de lisis tumoral. Es muy irritante y puede producir tromboflebitis y estrías cutáneas sobre la vena utilizada para la inyección; la extravasación es grave y puede provocar necrosis local extensa y ulceración. Puede producir irritación vesical y uretral, hematuria y cistitis hemorrágica (Martindale, 2009. USP DI, 2007).
- 3.6.5.7. **Precauciones:** Contraindicada en pacientes con cardiopatías. La dosis acumulada total debe limitarse, y se debe monitorear la función cardiaca durante todo el tratamiento. Dar seguimiento a los hemogramas y no se deben repetir las dosis mientras existe mielodepresión o ulceración en la boca. Debe administrarse con gran precaución, a dosis reducidas, en pacientes con insuficiencia hepática; puede ser necesaria una reducción de la dosis en niños y ancianos. La dosis acumulada máxima debe reducirse a no más de 400 mg/m^2 en aquellos pacientes que han recibido radioterapia en el tórax o en el corazón. Las formulaciones liposómicas no se pueden intercambiar con las formulaciones convencionales ni con cualquier otra.
- 3.6.5.8. **Interacciones:** La dosis acumulada debe reducirse en pacientes que han recibido fármacos cardiotóxicos (ciclofosfamida). Inhibe la activación intracelular de la estavudina, y en consecuencia su efecto antivírico (Martindale, 2009).

3.6.6. EPIRRUBICINA

- 3.6.6.1. **Categoría terapéutica:** Agente antineoplásico antibiótico; Agente antineoplásico antracídico.
- 3.6.6.2. **Farmacodinamia y mecanismo de acción:** Es un antibiótico antineoplásico del grupo de las antraciclinas, derivado de doxorubicina. El mecanismo de acción es similar al de doxorubicina, aunque epirubicina tiene un índice terapéutico más favorable con menor toxicidad cardíaca y hematológica a dosis equimolares. Como doxorubicina, interfiere en la síntesis y función del DNA a través de su acción sobre la topoisomerasa H, y es activa en especial durante la fase S del ciclo celular.
- 3.6.6.3. **Farmacocinética:** Se distribuye ampliamente en el organismo (hígado, riñón, bazo, intestino delgado). Unión a proteínas 77%. Volumen de distribución 23 L/kg tras una dosis de 120 mg/m². Es metabolizado en hígado: metabolitos activos (epirubicinol) e inactivos (glucuronidos). Eliminación hepatobiliar mayoritaria (40%) y eliminación renal (20-27% aparece en orina después de 4 días). Vida media terminal 30-38 horas (menor que doxorubicina).
- 3.6.6.4. **Efectos adversos:** Hematológicos: Toxicidad limitante de dosis. Depresión medular dosis dependiente (nadir 8-14 días, recuperación 25 días). Se manifiesta fundamentalmente con leucopenia y anemia. Gastrointestinales: Náuseas y vómitos (menos frecuentes que con doxorubicina, 53%). Diarrea. Mucositis (estomatitis y esofagitis 5-10 días tras la administración, previas a úlcera bucal); úlcera y necrosis de colon. Cardiotoxicidad: Toxicidad limitante de la dosis. Crónica: fallo cardíaco congestivo que puede no responder al tratamiento convencional, apareciendo incluso varias semanas después de interrumpir el tratamiento. Es dosis dependiente y aparece con frecuencia elevada al sobrepasar a dosis acumulada de 900-1000 mg/m² o a dosis totales menores en tratamiento concomitante con otros fármacos cardiotóxicos o radioterapia torácica, o pacientes con IAM; aguda: insuficiencia ventricular izquierda limitante de la dosis, arritmias. Dermatológicos: Alopecia (también menos frecuente que con doxorubicina) a los 10 días de inicio del tratamiento y que revierte al suspenderlo, ruborización, sofocos si la inyección es demasiado rápida; onicolisis, hiperpigmentación de uñas y pliegues. Renales: Hiperuricemia como resultado de lisis tumoral rápida, con coloración roja de la orina durante 1-2 días (sin significación clínica). Locales: Dolor, sensación de quemazón, flebitis.

- 3.6.6.5. **Precauciones:** No administrar las soluciones que hayan cambiado de color. Administrar protegido de la luz. Evitar extravasación. Vesicante. Puede producir flebitis, celulitis severa y necrosis (días o semanas tras la administración). Puede aparecer eritema a lo largo de la vena de administración que dificulta el diagnóstico de extravasación. Antídoto específico DMSO 99%. Vía intravesical: el laboratorio fabricante recomienda instilar la solución a través de un catéter, dejar actuar 1 hora y vaciar la vejiga. Se debe rotar la pelvis del paciente durante la instilación para asegurar un amplio contacto de la solución con la mucosa vesical. Realizar controles periódicos del cuadro hemático, función hepática y cardíaca (esta última mediante técnicas no invasivas como ECG, ecocardiografía y, en caso necesario, medición de la fracción de eyección mediante angiografía con radionúclidos).
- 3.6.6.6. **Interacciones:** Deben tenerse en cuenta las descritas para doxorubicina. Con Trastuzumab se potencia la toxicidad cardíaca. Con Verapamilo se produce disminución de AUC y vida media de epirubicina en un estudio, en otro no se demostró alteración. Las vacunas de virus y bacterias vivas no deben ser administradas en pacientes que reciben agentes quimioterápicos inmunosupresores. Deben transcurrir al menos 3 meses desde la vacunación y el fin de la quimioterapia. Con Cimetidina se produce un posible aumento de niveles plasmáticos con aumento de la toxicidad. Con Paclitaxel aumenta la toxicidad de epirubicina (hematológica y cardíaca). Con Quinina disminuye AUC de epirubicina (Castro Núñez, 2007).

3.6.7. FLUOROURACILO

- 3.6.7.1. **Categoría terapéutica:** Agente antineoplásico antimetabolito.
- 3.6.7.2. **Farmacodinamia y mecanismo de acción:** Análogo de la pirimidina uracilo, es un antineoplásico que actúa como un antimetabolito. Después de una conversión intracelular al desoxinucleótido activo, interfiere en la síntesis de ADN bloqueando la conversión del ácido desoxiuridílico a ácido timidílico mediante la enzima celular timidilato sintetasa. También puede interferir en la síntesis de ARN.
- 3.6.7.3. **Farmacocinética:** Tras la administración intravenosa, se aclara rápidamente del plasma con una semivida de eliminación media de unos 16 min. Se distribuye a través de los tejidos y líquidos corporales, y atraviesa la barrera hematoencefálica para aparecer en el líquido cefalorraquídeo; desaparece del plasma en 3 h. Aproximadamente 15% de la dosis se excreta

inalterada por la orina en 6 h. El resto se inactiva, principalmente en el hígado. Una gran cantidad se excreta en forma de dióxido de carbono con la respiración; también se produce urea y otros metabolitos (Martindale, 2009).

- 3.6.7.4. **Efectos adversos:** Los principales efectos adversos se producen sobre la médula ósea y el tubo digestivo, y pueden limitar la dosis. La toxicidad depende de la posología (la reducción de la velocidad de inyección en una perfusión lenta se asocia con una menor hematotoxicidad, pero no disminuye la toxicidad gastrointestinal). Síndrome de eritrodístesia palmoplantar (eritema y descamación dolorosa de las manos y pies). Anemia, leucopenia, trombocitopenia, estomatitis, ulceración y hemorragia gastrointestinal, diarrea o hemorragias diversas. Son frecuentes las náuseas y vómitos, exantemas y alopecia. Irritación ocular, neurotoxicidad central e isquemia miocárdica. Puede presentarse dermatitis y eritema multiforme tislular (Martindale, 2009. USP DI, 2007).
- 3.6.7.5. **Precauciones:** Debe administrarse con precaución en pacientes débiles o desnutridos, en los que tienen antecedentes de cardiopatías, o en los que presentan insuficiencia renal o hepática. Tratar con extrema precaución a los pacientes sometidos a irradiación pélvica a dosis altas o a tratamiento con fármacos alquilantes y pacientes con metástasis diseminadas en la médula ósea. Realizar hemogramas con frecuencia durante el tratamiento.
- 3.6.7.6. **Interacciones:** La toxicidad gastrointestinal se puede agravar si se administra con ácido fólico. El efecto del fluoruracilo puede modificarse por la administración de otros fármacos como alopurinol, cimetidina, ácido fólico, metotrexato y metronidazol (Martindale, 2009).

3.6.8. GEMZITABINA

- 3.6.8.1. **Categoría terapéutica:** Antimetabolito Antagonista de la Pirimidina.
- 3.6.8.2. **Farmacodinamia y mecanismo de acción:** El efecto antitumoral se considera desde dos mecanismos diferentes: inhibición de la ribonucleósido reductasa por el difosfato de gemcitabina, la cual reduce el nivel de desoxirribonucleósido trifosfatos requeridos para la síntesis de DNA, la incorporación del trifosfato de gemcitabina origina la inhibición de la síntesis y la función del DNA. Siguiendo la incorporación del nucleótido de gemcitabina, sólo un nucleótido adicional puede ser agregado a la cadena de DNA en crecimiento, quedando en terminación la cadena.

- 3.6.8.3. **Farmacocinética:** Tras la administración intravenosa circula con escasa unión a proteínas plasmáticas y se distribuye de forma limitada por el organismo. En el interior de las células es metabolizado a formas activas. En la sangre es rápidamente metabolizado por la citidin-deaminasa en hígado, riñón, sangre y tejidos periféricos, excretándose los metabolitos y el fármaco inalterado (inferior al 10%) por riñón. Semivida de eliminación 0,7-12 horas.
- 3.6.8.4. **Efectos adversos:** Alérgicos, dermatológicos: Alopecia, dermatitis en zonas irradiadas, erupciones exantemáticas, prurito. Cardiovasculares: Poco frecuente arritmias, infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión. Más frecuente: edema periférico y facial. Hematológicos: Frecuentemente depresión medular (limitante de dosis), hemorragias leves y petequias. Gastrointestinales: Frecuentemente náuseas, vómitos, diarrea, constipación, elevación de las transaminasas. Respiratorios: Poco frecuente disnea. Raramente síndrome de distress respiratorio y neumonitis. Otros: Neuropatías, parestesias, somnolencia.
- 3.6.8.5. **Precauciones:** Debe administrarse en infusiones de menos de 60 minutos de duración, generalmente en 30 minutos. Infusiones más prolongadas se han relacionado con un aumento de la toxicidad.
- 3.6.8.6. **Interacciones:** Con vacunas de microorganismos vivos: Puede desencadenar la aparición de infecciones graves. Con warfarina aumenta el riesgo de hemorragia (control semanal INR) (Castro Núñez, 2007).

3.6.9. METOTREXATO

- 3.6.9.1. **Categoría terapéutica:** Agente antineoplásico antimetabolito; Antirreumático, modificador de enfermedad.
- 3.6.9.2. **Farmacodinamia y mecanismo de acción:** Es un antineoplásico que actúa como un antimetabolito del ácido folínico. Inhibe competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa impidiendo la formación de tetrahidrofolato, necesario para la síntesis de purinas y pirimidinas, y en consecuencia inhibe la formación de ADN y ARN. También tienen propiedades inmunodepresoras. Es más activo contra las células en fase S del ciclo celular (Martindale, 2009).
- 3.6.9.3. **Farmacocinética:** Por vía oral, la absorción es saturable, por vía intramuscular la absorción es rápida y completa. Biodisponibilidad entre 17% (dosis altas) y 90% (dosis bajas). Biodisponibilidad IM 76-100%. Se distribuye ampliamente en todos los tejidos alcanzando concentraciones elevadas en riñón, vesícula biliar, bazo, hígado y piel. Atraviesa la placenta pero no la

barrera hematoencefálica, pero por administración intratecal pasa a circulación sistémica. Un 50% de la dosis se une a proteínas plasmáticas. Parte de la dosis es metabolizada intracelularmente y en el hígado y la mayor parte es eliminada por el riñón en forma inalterada. En pequeña proporción se excreta por heces y por vía biliar: t_{1/2}: 8-15 horas (dosis altas), 3-10 horas (dosis bajas) (Castro Núñez, 2007).

- 3.6.9.4. **Efectos adversos:** Los efectos tóxicos más frecuentes se presentan en la médula ósea y el tubo digestivo. Mielosupresión, leucocitopenia, trombocitopenia y anemia. La aparición de úlceras en la boca y trastornos gastrointestinales son los primeros signos de toxicidad (estomatitis y diarrea indican que debe interrumpirse el tratamiento para que no evolucione hacia enteritis hemorrágica, perforación intestinal y muerte). Se asocia a lesión hepática aguda y crónica. Las dosis elevadas pueden provocar insuficiencia renal y necrosis tubular, reacciones pulmonares (enfermedad intersticial pulmonar), reacciones cutáneas, alopecia e irritación ocular. Neurotoxicidad (leucoencefalopatía, paresia y desmielinización). La administración intratecal puede producir aracnoiditis, síndrome agudo de cefalea, rigidez de la nuca, dolor de espalda y fiebre (Martindale, 2009. USP DI 2007).
- 3.6.9.5. **Precauciones:** Utilizar con cuidado en pacientes que presenten alteraciones de la médula ósea, hepáticas o renales, así como en los pacientes con trastornos ulcerosos del tubo digestivo, ancianos y niños. La administración de ácido fólico neutraliza los efectos tóxicos inmediatos sobre la médula ósea. Se administra como folinato sódico o cálcico. Se debe garantizar un adecuado flujo de orina alcalina durante el tratamiento con dosis elevadas para evitar la precipitación de los metabolitos en los túbulos renales. Los derrames pleurales pueden actuar como depósito del metotrexato y aumentar su toxicidad. Se aconseja el control regular de las funciones hemática, renal y hepática, y de la toxicidad gastrointestinal. La disnea o la tos son un signo de toxicidad pulmonar.
- 3.6.9.6. **Interacciones:** Los efectos del metotrexato aumentan si se administra con fármacos que disminuyen su excreción renal (AINE, salicilatos, probenecid y algunas penicilinas). Aumenta el riesgo de toxicidad al ser utilizado con otras sustancias mielotóxicas, hepatotóxicas o nefrotóxicas. El ácido fólico y sus derivados disminuyen la eficacia del metotrexato, aunque se utilizan juntos para reducir la toxicidad del metotrexato (Martindale, 2009).

3.6.10. PACLITAXEL

- 3.6.10.1. **Categoría terapéutica:** Agente antineoplásico antimicrotubular.
- 3.6.10.2. **Farmacodinamia y mecanismo de acción:** Es un taxano cuya acción antineoplásica se basa en inducir la formación y estabilización de los microtúbulos, con consiguiente interrupción de la división celular normal en las fases G₂ y M del ciclo celular.
- 3.6.10.3. **Farmacocinética:** Tras la administración intravenosa, presenta una farmacocinética bifásica con una semivida de eliminación terminal media de 3-50 h. Presenta una extensa distribución extravascular con una amplia unión a los tejidos. Aproximadamente 1-12% de la dosis se elimina en forma inalterada en la orina. Es metabolizado en el hígado; los metabolitos se excretan con las heces por vía biliar (Martindale, 2009).
- 3.6.10.4. **Efectos adversos:** Produce depresión grave de la médula ósea, así como también neuropatía periférica que limita la dosis. Anemia, leucopenia o neutropenia con o sin infección, trombocitopenia. Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad con enrojecimiento, erupciones cutáneas, disnea, hipotensión, dolor torácico y angioedema, y todos los pacientes deben recibir medicación previa con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas H₂ de la histamina. Alopecia, artralgia y mialgia, trastornos gastrointestinales, mucositis, bradicardia y alteraciones del electrocardiograma, distrofias ungueales y elevación de las enzimas hepáticas. Infecciones son frecuentes en el lugar de inyección, la extravasación puede provocar lesiones tisulares (Martindale 2009, USP DI 2007).
- 3.6.10.5. **Precauciones:** No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debe controlarse con frecuencia el hemograma. Los pacientes que hayan experimentado previamente alteraciones importantes en la conducción cardiaca deben someterse a una monitorización de la función cardiaca continua mientras reciben el tratamiento. Se prepara en aceite de ricino polietoxilado y contiene alcohol, por lo que deben tenerse en cuenta los efectos de éste sobre el sistema nervioso central.
- 3.6.10.6. **Interacciones:** El tratamiento previo con cisplatino puede reducir el aclaramiento del paclitaxel, provocando un aumento de la toxicidad, y cuando ambos fármacos se combinan en un tratamiento, debe administrarse en primer lugar el paclitaxel (Martindale, 2009).

3.6.11. TRASTUZUMAB

- 3.6.11.1. **Categoría terapéutica:** Anticuerpo monoclonal.
- 3.6.11.2. **Farmacodinamia y mecanismo de acción:** Es un anticuerpo monoclonal humanizado obtenido por ingeniería genética y dirigido en forma selectiva al dominio extracelular de la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Este anticuerpo es una IgG1 que contiene regiones estructurales humanas con las regiones determinantes de complementariedad de un anticuerpo anti-p185-HER2 murino que se fija al receptor HER2. El protooncogén HER2 o c-erbB2 codifica una única proteína transmembranaria de 185.000D, de tipo receptor, estructuralmente emparentada con el receptor del factor de crecimiento epidérmico. En un 25%-30% de los cánceres primarios de mama se ha descrito amplificación del gen HER2, con el consiguiente aumento en la expresión de la proteína HER2 en la superficie de las células tumorales, que se traduce en un receptor HER2 constitutivamente activado.
- 3.6.11.3. **Farmacocinética:** La variabilidad interpaciente es moderada y depende de la cantidad de antígeno HER2 circulante. Se distribuye en células donde el antígeno HER2 se encuentre presente. Vd: 44 mL/kg. Eliminación sérica lenta: < 0,7 ml/kg/hora y una vida media terminal larga inferior a una semana.
- 3.6.11.4. **Efectos adversos:** Cardiovasculares (TLD): Alteraciones ventriculares, alteraciones del miocardio (5%), infarto, hipotensión, taquicardia (6%). Hematológicas: Neutropenia febril, leucopenia (3%) (más frecuente junto a paclitaxel - 24%), hemorragias (epistaxis - 6%). Sistema Nervioso Central: Astenia, dolor de cabeza e insomnio. Gastrointestinal: Náuseas, dolor abdominal (22%), vómitos y diarrea (27%). Sistema respiratorio (TLD): Distress respiratorio, broncoespasmo, disnea, infiltración pulmonar, edema, hipoxia, insuficiencia pulmonar, tos (28%), disnea (23%), rinitis (16%), faringitis (13%), sinusitis. Dermatológica: Angioedema, urticaria, acné (2%), rash (14%). Otros: Dolor (49%); infección (20%), fiebre (39%), artralgias (6%). Inmunológicos: Formación de anticuerpos (raro). Reacciones relacionadas con perfusión: Reacciones de hipersensibilidad (se han detectados reacciones anafilácticas de carácter mortal), estas pueden aparecer hasta 12-24 horas tras su administración. Neurológicos: Hipertonía (4%), insomnio (16%), neuropatía (2%), parestesia (9%), neuritis periférica (7%).
- 3.6.11.5. **Precauciones:** No hace falta premedicar al paciente previamente a su administración. Debido a la toxicidad cardiaca descrita con la administración del

trastuzumab, se recomienda monitorizar al paciente mientras que se administra este fármaco. Esta monitorización debe ser más estrecha cuando el trastuzumab se administra junto con antraciclinas, ciclofosfamida o radioterapia. En caso de aparecer una reacción anafilactoide se recomienda detener la perfusión y administrar epinefrina, corticoides, difenidramina, broncodilatadores y en algunos casos puede requerir la administración de oxígeno. No se recomienda administrar en bolo IV por el riesgo de anafilaxia.

- 3.6.11.6. **Interacciones:** Con antraciclinas (adriamicina, epirrubicina): Incrementa la toxicidad cardíaca al administrarse junto con trastuzumab. Con paclitaxel se incrementa 1,5 veces la concentración sérica de trastuzumab, al inhibir su aclaramiento. Con warfarina puede incrementar la formación de hemorragia. Con ciclofosfamida incrementa la incidencia y severidad de alteraciones cardíacas al administrarse junto con trastuzumab (Castro Núñez, 2007).

3.6.12. OTROS: ACIDO ZOLEDRÓNICO

- 3.6.12.1. **Categoría terapéutica:** Bifosfonato.

3.6.12.1.1. **Farmacodinamia y mecanismo de acción:** Actúa específicamente en el hueso, produciendo inhibición de la resorción ósea. Bloquea la resorción osteoclástica de hueso mineralizado y cartílago. Su acción selectiva se basa en la alta afinidad por el hueso mineralizado. Inhibe la actividad osteoclástica excesiva y la liberación de calcio esquelético inducida por factores producidos por tumores. Indicado en hipercalcemia inducida por tumor y prevención de procesos malignos avanzados con afectación ósea.

3.6.12.1.2. **Farmacocinética:** El ácido zoledrónico administrado por vía intravenosa se elimina por un proceso trifásico: eliminación bifásica rápida de la circulación sistémica, con semividas de $t_{1/2\alpha}$ 0,24 y $t_{1/2\beta}$ 1,87 horas, seguida por una fase de eliminación prolongada con una semivida de eliminación terminal de $t_{1/2\gamma}$ 146 horas. Después de dosis múltiples cada 28 días no hubo acumulación de ácido zoledrónico en plasma. No se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. Durante las primeras 24 horas, el $39 \pm 16\%$ de la dosis administrada se recupera en la orina, mientras que la restante se une principalmente al tejido óseo. Del tejido óseo se libera muy lentamente volviendo a la circulación sistémica y se elimina por vía renal. El aclaramiento corporal no está afectado por el sexo, edad, raza ni peso corporal. No inhibe las enzimas humanas del

citocromo P450 in vitro, no acusa biotransformación, y en estudios con animales, < 3% de la dosis administrada se recuperó en heces, lo cual indica que la función hepática no desempeña una función importante en la farmacocinética del ácido zoledrónico. Su unión a proteínas plasmáticas es baja (aproximadamente 56%) e independiente de la concentración de ácido zoledrónico.

3.6.12.1.3. **Efectos adversos:** En pacientes con mieloma múltiple el riesgo de disfunción renal aumenta si se administra ácido zoledrónico en combinación con talidomida. Las reacciones adversas son generalmente leves y transitorias. La administración intravenosa se asocia con fiebre. Ocasionalmente produce un síndrome pseudogripal (fiebre, escalofríos, dolores óseos y musculares). Pueden observarse también náuseas y vómitos luego de la administración. Se han descrito reacciones locales en el sitio de inyección. Conjuntivitis, e hipomagnesemia, al igual que otros bifosfonatos.

3.6.12.1.4. **Precauciones:** No debe mezclarse con otras soluciones para perfusión que contengan calcio u otros cationes divalentes debiendo administrarse como una solución IV única en una vía de perfusión distinta. Dosis recomendada: 4 mg (diluir con 100 ml de cloruro sódico al 0,9% p/V estéril o solución de glucosa al 5% p/V) y administrar como perfusión IV durante 15 minutos como mínimo. Evitar la sobrehidratación en pacientes con falla cardíaca.

3.6.13. **FÁRMACOS COMPLEMENTARIOS A LA QUIMIOTERAPIA:** Debido a todas las complicaciones subyacentes del tratamiento quimioterápico con fármacos antineoplásicos, muchas de las cuales derivan de los efectos adversos de los mismos, existe la necesidad de atender la salud del enfermo canceroso mediante aplicación de medidas terapéuticas complementarias, muchas de las cuales tienen que ser de naturaleza farmacológica.

La mielodepresión puede ser prevenida o paliada con factores de crecimiento hemopoyético, transfusiones y trasplantes de médula ósea. La depresión de la médula ósea y la consecuente depresión del sistema inmune, hace necesario combinar la antibioticoterapia durante el tratamiento con antineoplásicos, sin embargo es preciso conocer muy bien las modalidades de intervención antibiótica, en función de los microorganismos que con mayor frecuencia parasitan. La terapéutica

antiemética es con frecuencia imprescindible debido a los episodios de náuseas y vómitos que se presentan como toxicidad inmediata de gran número de fármacos antineoplásicos, máxime cuando hay que repetir la medicación en tandas sucesivas. Asimismo, la terapia con analgésicos es necesaria por la intensidad y la duración del dolor. Existen diversas estrategias según el origen, la localización, la intensidad del dolor y según la fase o estadio del proceso canceroso (analgésicos antiinflamatorios, opioides menores y mayores, antidepresivos, anestésicos locales y neurolépticos) y la aplicación de otras técnicas físicas, quirúrgicas y psicológicas (Flores, J. 1997).

La premedicación antes de la quimioterapia puede incluir: un antagonista 5-HT₃ (ondasetron, granisetron, palonosetrón), dexametasona, antihistamínico (clorfeniramina), bloqueadores H₂ (ranitidina).

3.7. FARMACOVIGILANCIA

3.7.1. DEFINICIÓN: De acuerdo a la OMS, la Farmacovigilancia es la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, la evaluación, comprensión y la prevención de los riesgos asociados a los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos, vez comercializados (The Uppsala Monitoring Centre, 2001).

Es una actividad de salud pública que tiene por objetivo la notificación, el registro y la evaluación sistemática de las reacciones adversas a los medicamentos (Programa Nacional de Farmacovigilancia, 2002; Impacto de Implementación, 1996). Es también el conjunto de métodos, observaciones y disciplinas que permiten, durante la etapa de comercialización o uso extendido de un medicamento, detectar reacciones adversas y efectos farmacológicos o terapéuticos no previstos en las etapas previas de control y evaluación de los productos (Vasen W., L. Fiorentino, R., 2006).

La Farmacovigilancia es una actividad de fase IV que se ocupa de los efectos indeseados o RAM producidos por los medicamentos principalmente, aunque no exclusivamente, ya que sus incumbencias se han extendido a hierbas, medicamentos complementarios, productos hemoderivados y biológicos, vacunas y dispositivos médicos, errores de medicación, falta de eficacia y otros (Ministerio de Salud, 2009).

La farmacovigilancia permite detectar nuevos problemas asociados a los medicamentos o conocer su frecuencia real en la población, con la finalidad de

mejorar el uso e indicaciones de los medicamentos por parte de los profesionales tratantes.

La importancia de la Farmacovigilancia radica en controlar la eficacia y seguridad de los medicamentos en condiciones reales, luego de ser lanzados para su comercialización, sobre en poblaciones concretas, como en los niños, mujeres embarazadas y ancianos (Del Valle M. B., 2008).

3.7.2.OBJETIVOS DE LA FARMACOVIGILANCIA: Los principales objetivos de la farmacovigilancia:

- Detección temprana de las reacciones adversas e interacciones desconocidas hasta ese momento
- Detección de aumentos de la frecuencia de reacciones adversas (conocidas).
- Identificación de factores de riesgo y de los posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas.
- Estimación de los aspectos cuantitativos de la relación beneficio/riesgo y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de medicamentos.

Los objetivos finales de la farmacovigilancia:

- El uso racional y seguro de los medicamentos.
- La evaluación y comunicación de los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados.
- La educación y la información a los pacientes son (The Uppsala Monitoring Centre, 2001).

3.7.3.METAS DE LA FARMACOVIGILANCIA: Las metas de la Farmacovigilancia son:

- Mejorar el cuidado y seguridad de los pacientes en relación al uso de medicamentos y todas las intervenciones médicas.
- Mejorar la salud pública y la seguridad en relación al uso de los medicamentos.
- Detectar los problemas relacionados con el uso de medicamentos y comunicar los hallazgos en un tiempo adecuado.
- Contribuir con la evaluación de los beneficios, daños, efectividad y riesgos de los medicamentos, conduciendo a la prevención de los daños y maximización de los beneficios.

- Fomentar la seguridad del uso de los medicamentos en forma segura, racional y más efectiva (incluyendo costo efectivo).
- Promover la comprensión, educación y entrenamiento clínico en la farmacovigilancia y su efectiva comunicación al público (Ministerio de Salud, 2009).

3.7.4. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS:

- 3.7.4.1. **Reacciones adversas a los medicamentos –RAM's-**: Son definidas por la Organización Mundial de la Salud –OMS- como un efecto nocivo y no intencionado que ocurre en el hombre a dosis empleadas para el diagnóstico, la profilaxis o la terapéutica; se excluyen por tanto las sobredosificaciones, ya sean accidentales o con intención suicida. Se trata de una respuesta inesperada.
- 3.7.4.2. **Efecto colateral**: Es cualquier efecto no intencionado de un producto farmacéutico que se produzca con dosis normalmente utilizadas en el hombre y que esté relacionado con las propiedades farmacológicas del medicamento. Se trata de una respuesta esperada que depende de la naturaleza farmacológica del medicamento.
- 3.7.4.3. **Reacción adversa inesperada**: Se define como una reacción adversa, cuya naturaleza o intensidad no es consistente con la información local o la autorización de comercialización, o bien no es esperable por las características farmacológicas del medicamento.
- 3.7.4.4. **Acontecimiento o experiencia adversa**: Es un suceso médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento pero que no tiene necesariamente una relación causal con dicho tratamiento
- 3.7.4.5. **Acontecimientos adversos graves**: Pueden ser definidos como aquellos que amenazan la vida o son mortales; causan o prolongan la hospitalización; causan incapacidad o discapacidad permanente; o están relacionadas con abuso o dependencia (The Uppsala Monitoring Centre, 2001).
- 3.7.4.6. **Tipos de reacciones adversas**: Entre los tipos de reacciones adversas, se tienen las de tipo A, aquellas reacciones adversas explicables por el mecanismo de acción farmacológica del medicamento y que, por tanto, tendrían una relación directa con la dosis. Las de tipo B, en cambio, no serían explicables por el mecanismo de acción del fármaco y aparecerían con independencia de las dosis administradas, siendo por lo tanto atribuibles a una

respuesta idiosincrásica del organismo; sirvan como ejemplo las reacciones anafilácticas y, en general, las mediadas por mecanismos inmunológicos (FJ. de Abajo Iglesias, et.al. 2003).

Tabla No.2: Las características de las reacciones adversas tipo A y B, según Rawlins y Thompson.

TIPO A	TIPO B
<ul style="list-style-type: none"> - Relacionadas con mecanismo de acción - Dosis- dependientes - Predecibles - No graves - Frecuentes - Conocidas antes de la autorización 	<ul style="list-style-type: none"> - No relacionadas con mecanismo de acción sino que con la idiosincrasia del paciente - No dosis-dependiente - Impredecibles - Graves (a veces mortales) - Infrecuentes - Suelen no ser conocidas antes de la autorización.

FUENTE: FJ. de Abajo Iglesias, M. Madurga Sanz, D. Montero Corominas, G. Martín-Serrano García. Madurga, (s.a). La farmacovigilancia en una agencia de regulación de medicamentos: fines y estrategias. Rev Pediatr Aten Primaria 2003; 5: 683-706

3.7.5.ALGORITMOS DE CAUSALIDAD: Aunque la causalidad de la reacción adversa se establece únicamente mediante estudios, los algoritmos de causalidad pueden ser útiles para sugerir la relación causal entre la utilización de un medicamento y la aparición de una reacción adversa a la medicación –RAM-. Existen varios algoritmos propuestos para determinar la relación causal entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa:

- Algoritmo de Naranjo.
- Algoritmo de Kramer.
- Algoritmo de Karch y Lasagna.
- Algoritmo de Venullet.

3.7.6.CATEGORÍAS DE CAUSALIDAD: Aunque la causalidad de la reacción adversa se establece únicamente mediante estudios, los algoritmos de causalidad pueden ser útiles para sugerir la relación causal entre la utilización de un medicamento y la aparición de una reacción adversa a la medicación –RAM-.

3.7.6.1. Definitiva: Acontecimiento clínico, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del medicamento es plausible clínicamente. Puede ser necesario realizar una re-exposición.

- 3.7.6.2. **Probable:** Acontecimiento clínico, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínica razonable. No es necesario realizar una re-exposición.
- 3.7.6.3. **Posible:** Acontecimiento clínico, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
- 3.7.6.4. **Improbable:** Acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.
- 3.7.6.5. **Condicional/No clasificable:** Acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.
- 3.7.6.6. **No evaluable:** Una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos (The Uppsala Monitoring Centre, 2001).

La Unión Europea ha propuesto las siguientes categorías de causalidad:

- 3.7.6.7. **Categoría A:** Notificaciones que incluyen buenas razones y suficiente documentación para asumir una relación causal, en el sentido de plausible, concebible, probable, pero no necesariamente altamente probable.
- 3.7.6.8. **Categoría B:** Notificaciones que contienen suficiente información para aceptar la posibilidad de una relación causal, en el sentido de no ser imposible y no probable, aunque la asociación es incierta o incluso dudosa, por ejemplo, porque faltan datos, la evidencia es insuficiente o existe la posibilidad de otra explicación.
- 3.7.6.9. **Categoría O:** Notificaciones en las que la causalidad no se puede valorar por una u otra razón, porque hay datos que faltan o son contrapuestos (The Uppsala Monitoring Centre, 2001).

3.7.7.MÉTODOS DE FARMACOVIGILANCIA: Para el desarrollo de actividades de Farmacovigilancia, existen diversos métodos:

3.7.7.1. **Sistema de notificaciones espontáneas:** Se basa en la identificación y detección de las sospechas de reacciones adversas de medicamentos por parte de los profesionales de la salud en su práctica diaria y el envío de esta información a un organismo que la centraliza. Este es el utilizado por los centros de farmacovigilancia participantes del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS. La notificación espontánea es actualmente la principal fuente de información en farmacovigilancia, a través de la notificación mediante la boleta amarilla. En farmacovigilancia, una notificación individual de un caso se define como una notificación relativa a un paciente que ha presentado un acontecimiento médico adverso (o alteración en pruebas de laboratorio) del que se sospecha está ocasionado por un medicamento (The Uppsala Monitoring Centre, 2001).

3.7.7.2. **Sistemas de Farmacovigilancia Intensiva:** Se fundamentan en la recolección de datos en forma sistemática y detallada de todos los efectos perjudiciales, que pueden concebirse como inducidos por los medicamentos, en grupos bien definidos de la población. La farmacovigilancia intensiva permite controlar con profundidad los pacientes asistidos por un centro de salud y así determinar la incidencia de reacciones adversas a la medicación y los factores que se predisponen. Se dividen en dos grandes grupos:

- Sistemas centrados en el medicamento.
- Sistemas centrados en el paciente.

3.7.7.3. **Estudios epidemiológicos:** Tienen la finalidad de comprobar una hipótesis, es decir, establecer una causalidad entre la presencia de reacciones adversas a los medicamentos y el uso de un medicamento, pueden ser:

- Estudios de cohorte.
- Estudios de casos y control (Ministerio de Salud, 2009).

3.7.8.FARMACOVIGILANCIA EN GUATEMALA

3.7.8.1. **RESEÑA HISTÓRICA:** En el año de 1986 se establece un Programa de Farmacovigilancia Terapéutica Computarizada en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), con el apoyo técnico y financiero de OPS/OMS y AID, para abordar el aspecto de calidad de la terapia medicamentosa (Pirir, 2007). En el año de 1988, el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social –

IGSS- efectúa los primeros intentos para realizar Farmacovigilancia en Guatemala (Castillo S. H., 2010).

En 1998, el Ministerio de Salud organiza la Comisión Nacional de Farmacovigilancia, para vigilar los medicamentos adquiridos por el sistema de Contrato Abierto. Finalmente, en el año de 1999, por el Acuerdo Gubernativo 712-99 se emite el Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines, donde en su Título V se crea el Programa Nacional de Farmacovigilancia de Guatemala. El objetivo de dicho reglamento es el de normar y regular los principios, normas, criterios y exigencias básicas sobre la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos (Castillo S. H., 2010).

Se establece que el Programa Nacional de Farmacovigilancia, coordinado por el Ministerio de Salud, integra las actividades que los servicios públicos y privados de salud realizan para recoger y elaborar la información sobre eficacia y efectividad clínicas, reacciones adversas, conveniencia y seguridad de los medicamentos (MSPAS). Están obligados a colaborar, médicos, odontólogos, veterinarios, farmacéuticos, enfermeras y demás profesionales sanitarios (Acuerdo Gubernativo 712-99, artículo 88). El Programa Nacional de Farmacovigilancia tiene por objeto *“vigilar la acción de los medicamentos sobre la población y aportar información validada que permita regular políticas de uso racional de los medicamentos, así como de los criterios éticos de promoción”* (Acuerdo Gubernativo 712-99, artículo 89). Indica que los Profesionales Sanitarios tiene el deber de comunicar a las autoridades sanitarias o a los centros especializados que aquellas designen, de los Fallos Terapéuticos, Reacciones Adversas, Interacciones Medicamentosas y Enfermedades producidas por medicamentos que afecten a las personas o a la Salud Pública (Acuerdo Gubernativo 712-99, artículo 90).

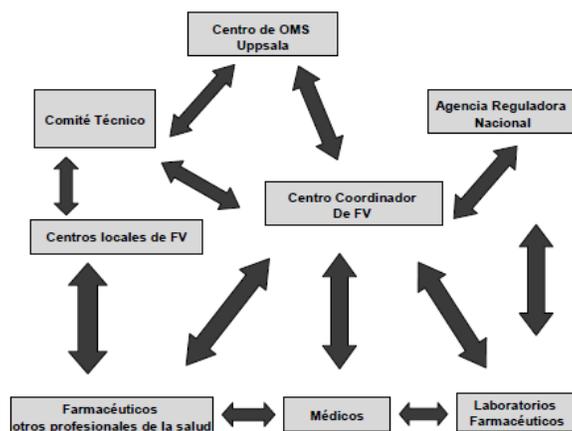
El Programa Nacional de Farmacovigilancia debe recoger información sobre la seguridad de los medicamentos que se comercializan en el país, basándose en la notificación espontánea de reacciones adversas, publicación de casos individuales, así como de otros métodos de tipo descriptivo y analítico, en este sentido, incorpora a los profesionales de la salud, establecimientos farmacéuticos y de salud, instituciones y empresas del sector público y privado, que se relacionan con el uso de medicamentos, en una red de comunicación

que permita consolidar y diseminar toda la información que se genere sobre reacciones adversas, en el ámbito nacional (The Uppsala Monitoring Centre, 2001).

En la Normativa 19-2009 se define la estructura organizativa del Programa Nacional de Farmacovigilancia de Guatemala. También se define las obligaciones de los responsables de autorización de comercialización de medicamentos de llevar Farmacovigilancia (Castillo S. H., 2010). El Programa Nacional de Farmacovigilancia tiene como centro de su estructura a la Unidad de Vigilancia del Medicamento, área técnica de la Dirección de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud Ministerio de Salud, asimismo, se ha considerado la implementación de la Red Nacional de Centros de Referencia descentralizados en los diferentes niveles, tanto en el sector público y privado (Pirir, 2007).

En el año 2001, el Programa Nacional de Farmacovigilancia de Guatemala se constituye como miembro de la Red Latinoamericana de Farmacovigilancia. Ya en el año 2002, éste es aceptado como país miembro número 69 del Programa de Monitoreo de Medicamentos de la OMS (Castillo S. H., 2010).

Asimismo, en el año 2002 se emite la Normativa 18-2002, la cual define la conformación de los Comités de Farmacovigilancia en Hospitales y sus respectivas funciones, siendo éste un Comité conformado por miembros que laboran en un hospital, cuyos integrantes son: un médico, una enfermera graduada y un farmacéutico, cuando exista en la institución, capacitados por el Programa Nacional de Farmacovigilancia, para realizar acciones de vigilancia sobre los medicamentos que se consumen en esa institución (Normativa 18-2002). En 2009 se emite la Normativa 61-2009, que define las actividades de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, así como las funciones de un centro local y un centro centinela. En el año 2003, se publica el Manual de Normas Técnicas y Procedimientos para El Monitoreo de ESAVI (Castillo S. H., 2010).

Gráfico No. 2: Organización del personal involucrado en Farmacovigilancia

Fuente: Ministerio de Salud, 2009.

3.7.9. CONTRIBUCIONES A LA FARMACOVIGILANCIA EN GUATEMALA: Un estudio de Farmacovigilancia realizado en mayo de 1996 por los estudiantes del Subprograma de EDC Hospitalario en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt en los servicios de Medicina B y D se concluyó que el grupo de médicos estableció la importancia de implementar un programa de farmacovigilancia a nivel hospitalario (Pirir Chaycoj, M. E., 2007).

En el año 2009 se implementó el Programa de Farmacovigilancia en el Servicio de Consulta Terapéutica y Toxicológica –SECOTT- en el Hospital Roosevelt. Se establece un Subcomité de Farmacovigilancia dentro del Hospital Roosevelt, el cual se encuentra constituido por médicos de diferentes especialidades, químicos farmacéuticos y enfermeras, el cual realiza reuniones mensuales para la evaluación de las notificaciones hechas al Servicio de Consulta Terapéutica y Toxicológica –SECOTT (Gaitán E, y Cerna, L., 2009).

A través del SECOTT se reciben las notificaciones de sospecha de reacción adversa a un medicamento, utilizado en el Hospital Roosevelt. Es por medio del SECOTT, que se organizan las reuniones del Subcomité de Farmacovigilancia, el cual está conformado por médicos de las distintas especialidades del Hospital, un representante del departamento de Farmacia Interna y de Enfermería. Así mismo, está en contacto directo con el Programa Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social –MSPAS- (SECOTT, 2011).

3.7.10. ESTUDIOS DE FARMACOVIGILANCIA REALIZADOS EN GUATEMALA:

A nivel nacional no existen antecedentes de estudios de farmacovigilancia de medicamentos oncológicos. Sin embargo, aunque son relativamente pocos, la Escuela de Química Farmacéutica de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala posee algunos trabajos de Tesis sobre estudios de farmacovigilancia, entre las cuales puede citarse:

Pozuelos López, T. publicó en el año 2012 el trabajo “Farmacovigilancia del tratamiento con antirretrovirales en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt (estudio retrospectivo 2007 al 2010). Realizó su trabajo de tesis con el objetivo de identificar las reacciones adversas a medicamentos más frecuentes que motivaron al cambio de esquema de tratamiento. Trabajó con un total de 2348 pacientes, de los cuales 445 presentaron reacciones adversas a la medicación. Los efectos adversos se relacionaron directamente o se asociaron a un antirretroviral específico, determinando así la prevalencia de cada reacción adversa sobre la cantidad de pacientes. Se observó que los efectos adversos identificados fueron aquellos descritos por la literatura.

Mazariegos Barahona, O. en el año 2011 publicó el trabajo “Seguimiento del Programa de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt en el Departamento de Estomatología”. Realizó su trabajo de tesis con el objetivo de fortalecer el conocimiento sobre farmacovigilancia en el personal médico y paramédico del Departamento de Estomatología del Hospital Roosevelt. Señala que se observó inicialmente que un 63% de la población poseía un conocimiento insatisfactorio sobre farmacovigilancia. Luego de la capacitación brindada, el 89% de la población presentó un conocimiento satisfactorio promedio. Los resultados demostraron que los médicos especialistas de estomatología presentaron un mejor conocimiento base y progreso posterior a las capacitaciones a comparación con el personal de enfermería y técnicos dentales.

Del Valle Monge, B. en el año 2008 publicó el trabajo “Farmacovigilancia del Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas en Pacientes del Hospital Roosevelt (estudio retrospectivo 2004-2007). Reportó un 73.6% de reacciones adversas al Nifurtimox y 71.4% con Benzinidazol, siendo la mayor parte de las reacciones categorizadas como grado II de gravedad.

Velásquez L. N. en el año 2004, publicó un trabajo de Implementación de un Programa de Farmacovigilancia en el Servicio de Medicina interna del Hospital Nacional Juan de Dios Rodas de Sololá. Tras su estudio se observaron las patologías de mayor prevalencia e incidencia, así como la identificación los medicamentos que los pacientes se automedicaban y las reacciones adversas reportadas.

3.7.11. **FARMACOVIGILANCIA EN LATINOAMÉRICA Y EUROPA:** En América Latina el registro de medicamentos nuevos se hace por referencia, aceptando las evaluaciones de seguridad y eficacia, realizadas por las agencias de los países de referencia tal vez ello determina en gran medida el desarrollo tardío de la farmacovigilancia en la región.

Actualmente 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. Cuba cuenta con los mayores y más contundentes avances, siendo el país con el mayor número de notificaciones en la región. Brasil es el país número 62 del programa de monitorización de Uppsala en 2001 y cuenta con al menos nueve centros regionales de farmacovigilancia. Uruguay ha realizado esfuerzos por establecer una regulación que motive y garantice al Ministerio de Salud a impulsar la farmacovigilancia en su territorio (Bula Aldana, J.C. 2006).

En España se encuentra el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) integra las actividades que las Administraciones Sanitarias realizan en España para recoger y elaborar información sobre reacciones adversas a los medicamentos. Desde mediados de los noventa, la farmacovigilancia ha tomado un interesante impulso en la región de las Américas. En todos los países la notificación es voluntaria, excepto en España y Francia donde la notificación es obligatoria (Ministerio de Salud, 2009).

3.7.11.1. **CUBA:** Pérez Maykel. Et. al. En el año 2008 realizaron un estudio de vigilancia farmacológica de la eritropoyetina cubana en pacientes oncológicos pediátricos portadores de anemia postquimioterapia y/o radiación. Se realizó una

descripción y evaluación de los efectos adversos relacionados con la administración de la Eritropoyetina Recombinante Cubana, se evaluó a los pacientes con reacciones adversas, tipo de reacción y grado de intensidad. Se analizó también el tratamiento farmacológico y no farmacológico que fue indicado para cada paciente. Se aplicó el algoritmo de Karch y Lasagna para evaluar la relación de causalidad. Los resultados señalan que las reacciones adversas más frecuentes fueron: fiebre, pérdida de peso, hipertensión arterial y fatiga, en su mayoría clasificadas como efectos colaterales moderados de relación probable con la administración del producto.

Bermúdez C. I. et. al. En el año 1999. Realizaron un estudio de Farmacovigilancia Intensiva en pacientes adultos y pediátricos. Se detectaron reacciones adversas a medicamentos en 261 pacientes, 187 adultos y 74 niños, con un índice de aparición de este fenómeno del 61 y 20 % respectivamente. Los resultados obtenidos fueron procesados y evaluados mediante pruebas estadísticas, la aplicación del algoritmo de Naranjo y el cálculo del beneficio-riesgo de los tratamientos aplicados.

- 3.7.11.2. **ESPAÑA:** Muro, P. V. I. Martínez-López. F. Puigventó realizaron en el año 2003 un trabajo de Identificación y evaluación de Reacciones Adversas a la Medicación a través del sistema de codificación AMBD del Hospital de San Dureta. Es un estudio retrospectivo de registros del Conjunto Mínimo de Datos Básicos (CMBD) del Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca, España. Se observó una incidencia global de RAM: 2,25 %. Los códigos de RAM más representados, corresponden a los grupos farmacológicos: antineoplásicos e inmunosupresores (46,3%), Por servicios, oncología presentó un 16,5%. El 83% de las RAM fueron de tipo A y el 11% de tipo B. En cuanto a la gravedad, 34 % son leves, 40 % moderadas, 20 % graves y 2 % mortales. Sólo en 6 casos correspondieron a fármacos de reciente aparición.

Delgado, E. et. al. En el año 1997 publicaron un estudio sobre la Reacción anafilécticoe tras la administración de Carboplatino. Se concluyó que la administración de carboplatino puede provocar reacciones alérgicas de moderadas a graves y de similares características a las encontradas con cisplatino. Estas reacciones son impredecibles y en la mayoría de los casos parecen estar relacionadas con la exposición repetida al fármaco. Asimismo, se

encontró que en algunos casos podría valorarse la readministración del fármaco, siempre con mucha precaución y con premedicación de corticoides y/o antihistamínicos. Siempre que sea posible sería recomendable realizar un test cutáneo previo a la administración del citostático.

4. JUSTIFICACIÓN

Los citostáticos empleados en oncología, al igual que todos los medicamentos, sufren un proceso de investigación y desarrollo, en el cual el medicamento es sometido a ensayos preclínicos y clínicos, para evaluar su eficacia y seguridad. Al concluir dichas pruebas, el medicamento se comercializa para ser utilizado en la práctica clínica. Sin embargo, en los ensayos clínicos, los pacientes se seleccionan y se limitan en el número, las condiciones de uso difieren de las de la práctica médica habitual y la duración de los ensayos es limitada. Es por ello que la información que proporcionan los ensayos clínicos suele ser incompleta o no se dispone de información sobre reacciones adversas graves e infrecuentes, toxicidad crónica, uso en grupos especiales e interacciones farmacológicas en una población particular de pacientes. Asimismo, los medicamentos citostáticos constituyen un grupo particular de sustancias debido a su estrecho margen terapéutico, y las consecuencias de la evolución del cáncer conducen a una aceptación importante del riesgo, aunque el beneficio sea modesto. En oncología, la toxicidad de los medicamentos es una noción bien conocida por los oncólogos. La gestión de esa toxicidad, que es indisociable del uso de los citostáticos, ha contribuido al desarrollo de la noción de la iatrogenia, es decir, la gestión individual de los riesgos para un paciente, dentro de una visión global de riesgos incurridos.

Generalmente, la información sobre reacciones adversas conocidas a medicamentos citostáticos es obtenida de un país o región diferente, y por lo tanto, de una población diferente de pacientes. Dicha información tiene un valor más orientativo y educativo, pero poca relevancia clínica. Por tal razón, es fundamental conocer la eficacia y seguridad que presentan los medicamentos citostáticos en la práctica clínica habitual y en poblaciones concretas de pacientes, como en la población guatemalteca. Los datos que proceden del propio país o región tienen una mayor relevancia y valor clínico, y pueden estimular la toma de decisiones reguladoras en el ámbito nacional. Cuando no existe la información de una región particular, la detección de un problema por parte de las autoridades reguladoras de medicamentos puede tomar más tiempo, de los farmacéuticos, de los pacientes y de las compañías farmacéuticas

En Guatemala, no se conocen con certeza los problemas relacionados con la medicación que resultan del tratamiento de quimioterapia en oncología, en las diferentes circunstancias particulares de la población guatemalteca, siendo éstos importantes de documentar puesto que contribuyen a un aumento de las hospitalizaciones y prolongación de la estancia hospitalaria, implican un costo socio-sanitario y, en algunos casos, provocan la muerte.

La incidencia de enfermedades oncológicas se ha incrementado considerablemente en todo el mundo y el cáncer de mama no es la excepción. De lo señalado anteriormente, surgió la necesidad de ejecutar el presente trabajo de investigación para establecer la prevalencia e incidencia de las reacciones adversas a medicamentos producidas por el tratamiento de quimioterapia en la población de pacientes con cáncer de mama tratadas en el Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.” –INCAN-, desde el enfoque de la farmacovigilancia.

5. OBJETIVOS

5.1. GENERAL

Contribuir al fortalecimiento de la farmacovigilancia de medicamentos utilizados en el tratamiento de quimioterapia de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S.” –INCAN- .

5.2. ESPECÍFICOS

- 5.2.1. Identificar, describir y analizar las reacciones adversas a medicamentos –RAM- en el tratamiento de quimioterapia de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama del Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S.” –INCAN-.
- 5.2.2. Describir y clasificar la severidad de las reacciones adversas a medicamentos –RAM- de mayor significancia clínica, de acuerdo a los grados 1-5 del Common Terminology Criteria of Adverse Effect (CTCAE) que establece el National Cancer Institute (NCI).
- 5.2.3. Clasificar los hallazgos identificados de acuerdo a su relación de causalidad por medio de un algoritmo.
- 5.2.4. Contribuir a la prevención de las reacciones adversas a medicamentos identificadas.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1. UNIVERSO

Pacientes diagnosticados con cáncer que son tratados en el Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S." –INCAN- .

6.2. MUESTRA

Pacientes femeninas diagnosticadas con cáncer de mama que reciben tratamiento de quimioterapia en el Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S." –INCAN- y que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión. En el periodo comprendido de Junio a Diciembre 2012.

Se calculó inicialmente una muestra de 55 pacientes con el programa de computación EPI DAT 3.1 con un 95% de confiabilidad, una precisión de 12% y una proporción esperada de 50%. Sin embargo, para cada paciente se realizaron 4 sesiones de farmacovigilancia intensiva, pero 4 pacientes no completaron los 3 ciclos de quimioterapia, razón por la cual se incluyeron 5 pacientes más a la muestra, para un total de 60 pacientes.

6.3. MATERIALES

- 6.3.1. Hojas de Esquema de Control de Reacción Adversa a la Medicación con Quimioterapia Antineoplásica (Hoja de recolección de datos).
- 6.3.2. Expedientes clínicos de los pacientes.
- 6.3.3. Monografías de los medicamentos citostáticos extraídas de las referencias bibliográficas consultadas.
- 6.3.4. Hojas de Boleta de Notificación Espontánea de Sospecha de Reacción Adversa y Problemas Relacionados con Medicamentos (Hoja Amarilla).
- 6.3.5. Computadora.
- 6.3.6. Materiales de oficina.

6.4. METODOLOGÍA

- 6.4.1. Se realizó una revisión bibliográfica relacionada de los aspectos relacionados con el tema.
- 6.4.2. Se determinaron las reacciones adversas a medicamentos de mayor significancia clínica en el tratamiento de quimioterapia de pacientes diagnosticadas con cáncer

de mama, en colaboración con el equipo de médicos oncólogos y personal de enfermería.

- 6.4.3. Se validó la hoja de Esquema de Control de Reacción Adversa a la Medicación con Quimioterapia Antineoplásica (Hoja de recolección de datos), en colaboración con médico oncólogo co-asesor.
- 6.4.4. Se solicitó la autorización para realizar el estudio al Comité de Investigación del Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S.”
–INCAN- .
- 6.4.5. MUESTREO: Se identificaron a las pacientes de la muestra, de acuerdo al diseño del muestreo y los criterios de inclusión y exclusión. Esto se realizó en el Área de Quimioterapia, identificando a las pacientes que cumplen su primer ciclo de quimioterapia.
- 6.4.6. Se recolectaron los datos preliminares de la Hoja de Perfil Farmacoterapéutico mediante la interacción con la paciente en el momento en que cumple su ciclo de quimioterapia. La misma se realizó durante la administración de la premedicación. La hoja se completó con la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes.
- 6.4.7. Mediante una charla y el uso de material gráfico, se explicó a cada paciente las generalidades de la quimioterapia, y cuidados que debe considerar durante el tratamiento. Se resolvieron las dudas que presentaron las pacientes.
- 6.4.8. SEGUIMIENTO: Se anotó la fecha en que la paciente acudiría de nuevo para cumplir su siguiente ciclo de quimioterapia; en caso de que el paciente no acudiera a su cita o no se localizara por diversos motivos, se realizó un seguimiento telefónico. De esta manera se logró el seguimiento intensivo de la evolución de los pacientes, y registro de los eventos clínicos relacionados con efectos adversos a la medicación en la Hoja de Esquema de Control de Reacción Adversa a la Medicación con Quimioterapia Antineoplásica.
 - 6.4.8.1. En cada sesión se anotaron las reacciones adversas relacionadas a la medicación descritas por la paciente y las de mayor significancia se clasificaron según su severidad de acuerdo a la clasificación del CTCAE-NCI. La toxicidad hematológica se evaluó con los resultados de los exámenes de laboratorio que presentó cada paciente antes del siguiente ciclo.
 - 6.4.8.2. A cada paciente se le realizó el seguimiento durante los primeros 3 ciclos de quimioterapia. Cada ciclo de quimioterapia se cumplió tras un período de 21

días, al término del cual la paciente acudió a su próxima administración de quimioterapia.

6.4.9. PREVENCIÓN DE RAM: Durante la ejecución del estudio, se identificaron los aspectos sobre los cuales se podía contribuir para prevenir reacciones adversas a medicamentos en el Área de Aplicación de Quimioterapia de INCAN. Se trabajó de la siguiente manera:

6.4.9.1. Se elaboró material bibliográfico de consulta para el personal de enfermería, con los medicamentos citostáticos de mayor uso en INCAN.

6.4.9.2. Se diseñó un cuadro que indica la manera adecuada de preparar y administrar los quimioterápicos (presentación, reconstitución, dilución, administración, precauciones y estabilidad).

6.4.9.3. Se capacitó al personal de enfermería sobre la importancia del tratamiento de desechos en una Unidad de Aplicación de Quimioterapia.

6.4.9.4. Se capacitó al personal de enfermería sobre las buenas prácticas de preparación de mezclas intravenosas en oncología.

6.4.9.5. Se capacitó al personal de enfermería sobre procedimientos clínicos en caso de extravasación.

6.4.9.6. Intervenciones farmacéuticas.

6.4.9.7. Participación en sesiones realizadas por el Comité de Farmacovigilancia como facilitadora.

6.4.10. Se analizaron, describieron y evaluaron los hallazgos identificados de acuerdo a la literatura y algoritmo de causalidad.

6.4.11. Se tabularon los datos obtenidos.

6.4.12. Se realizó el análisis estadístico descriptivo de los hallazgos encontrados.

6.5. VARIABLES

VARIABLE	CONCEPTO	INDICADOR	ESCALA O VALOR
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Expediente clínico.	18-25 26-35 36-45 46-55 56-65 Más de 66
Lugar de origen/ Residencia	Lugar de nacimiento de un individuo/ lugar de habitación de un individuo.	Expediente clínico.	Departamentos de Guatemala
Determinación del grado/estadio del cáncer	La determinación del estadio es una manera de describir el cáncer, es decir, dónde está ubicado, si se ha diseminado o hacia dónde y si está afectando las funciones de otros órganos del cuerpo	Expediente clínico	Grado I, II, III, IV A ó B

VARIABLE	CONCEPTO	INDICADOR	ESCALA O VALOR
	(ASCO, 2012).		
Quimioterapia	Manejo de fármacos con capacidad de inhibir los procesos de proliferación y diferenciación de células malignas (ASCO, 2012).	Expediente clínico	Neoadyuvante/ Adyuvante/ Paliativa
Esquema de quimioterapia	Quimioterapia combinada con varios citostáticos entre sí formando esquemas de quimioterapia cuya eficacia y tolerancia varían según sus componentes. El diseño de los esquemas de quimioterapia, se basa en principios de cinética celular, quimiosensibilidad del tumor y farmacodinamia de las drogas. Existen esquemas de intensidad de dosis, quimioterapia secuencial y esquemas de administración de altas dosis de citostáticos (Aguilar Morales, J. 2004).	Expediente clínico	CMF, CAF, CEF, EC, AC, TAC, TC, AT, ET OTRO
Diarrea	Desorden caracterizado por frecuentes evacuaciones intestinales acuosas (CTCAE- NCI,2010).	Entrevista de la paciente.	Grado 1, 2, 3, 4.
Cosntipación o estreñimiento	Desorden caracterizado por la evacuación difícil, irregular o infrecuente de las heces (CTCAE- NCI,2010).	Entrevista de la paciente.	Grado 1, 2, 3, 4.
Náusea	Desorden caracterizado por una sensación desagradable y/o la urgencia de vomitar (CTCAE- NCI,2010).	Entrevista de la paciente.	Grado 1, 2, 3.
Vómitos	Desorden caracterizado por el acto reflejo de eyección del contenido estomacal por la boca (CTCAE- NCI,2010).	Entrevista de la paciente.	Grado 1, 2, 3, 4.
Pérdida de peso	Hallazgo caracterizado por un decremento en el peso corporal total (CTCAE- NCI,2010).	Entrevista de la paciente/ expediente clínico.	Grado 1, 2, 3.
Alopecia	Desorden caracterizado por un decremento en la densidad del cabello en comparación con la densidad normal de cierto individuo, a cierta edad y cierta localización en el cuerpo (CTCAE- NCI,2010).	Entrevista de la paciente	Grado 1, 2.
Reacción relacionada a la infusión	Desorden caracterizado por una reacción adversa a la infusión de sustancias farmacológicas o biológicas (CTCAE- NCI,2010)	Entrevista de la paciente / observación del investigador y/o personal de enfermería.	Grado 1, 2, 3, 4.
Extravasación	Desorden caracterizado por el escape de una sustancia farmacológica o biológica desde el sitio de infusión hacia el tejido circundante. Los signos y síntomas incluyen induración, eritema, hinchazón, sensación de quemazón e incomodidad marcada en sitio de infusión (CTCAE-	Entrevista de la paciente / observación del investigador y/o personal de enfermería.	Grado 2, 3, 4.

VARIABLE	CONCEPTO	INDICADOR	ESCALA O VALOR
	NCI,2010) .		
Infección del tracto respiratorio superior	Desorden caracterizado por un proceso infeccioso que involucra el tracto respiratorio superior (nariz, fosas paranasales, laringe, faringe, tráquea, bronquios) (CTCAE- NCI,2010)	Entrevista de la paciente / observación del investigador y/o personal de enfermería/ Expediente clínico de la paciente.	Grado 2, 3, 4.
Anemia	Desorden caracterizado por una reducción en la cantidad de hemoglobina en 100 ml de sangre (CTCAE- NCI,2010) .	Expediente clínico de la paciente.	Grado 1, 2, 3, 4.
Neutropenia	Desorden caracterizado por una reducción en la cantidad de neutrófilos en 1 mm ³ de sangre (CTCAE- NCI,2010) .	Expediente clínico de la paciente.	Grado 1, 2, 3, 4.
Leucopenia	Desorden caracterizado por una reducción en la cantidad de leucocitos en 1 mm ³ de sangre (CTCAE- NCI,2010) .	Expediente clínico de la paciente.	Grado 1, 2, 3, 4.
Trombocitopenia	Desorden caracterizado por una reducción en la cantidad de plaquetas en 1 mm ³ de sangre (CTCAE- NCI,2010) .	Expediente clínico de la paciente.	Grado 1, 2, 3, 4.
Otras Reacciones Adversas a la Medicación	<p>Reacciones adversas a los medicamentos: Efecto nocivo y no intencionado que ocurre en el hombre a dosis empleadas para el diagnóstico, la profilaxis o la terapéutica; se excluyen por tanto las sobredosificaciones. Se trata de una respuesta inesperada.</p> <p>Efecto colateral: Cualquier efecto no intencionado de un producto farmacéutico que se produzca con dosis normalmente utilizadas en el hombre y que esté relacionado con las propiedades farmacológicas del medicamento. Se trata de una respuesta esperada que depende de la naturaleza farmacológica del medicamento.</p> <p>Una reacción adversa inesperada: reacción adversa, cuya naturaleza o intensidad no es consistente con la información local o la autorización de comercialización, o bien no es esperable por las características farmacológicas del medicamento.</p> <p>Un acontecimiento o experiencia adversa: suceso médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un</p>	Entrevista de la paciente / observación del investigador y/o personal de enfermería/ Expediente clínico de la paciente.	Presencia/Ausencia

VARIABLE	CONCEPTO	INDICADOR	ESCALA O VALOR
	medicamento pero que no tiene necesariamente una relación causal con dicho tratamiento. (The Uppsala Monitoring Centre, 2001).		

6.6. CRITERIOS

6.6.1. Criterios de Inclusión

- 6.6.1.1. Paciente diagnosticada con cáncer de mama, tratada en el Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S." –INCAN- con quimioterapia.
- 6.6.1.2. Paciente diagnosticada por primera vez con cáncer de mama primario.
- 6.6.1.3. Paciente adulto (edad \geq 18 años) de sexo femenino.
- 6.6.1.4. Paciente que inicia su tratamiento de quimioterapia por primera vez luego del diagnóstico, a partir del momento de inicio del estudio.
- 6.6.1.5. Paciente que recibe quimioterapia neoadyuvante, adyuvante o paliativa.

6.6.2. Criterios de Exclusión

- 6.6.2.1. Paciente tratada con quimioterapia en el Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S." –INCAN- , con diagnóstico diferente de cáncer de mama.
- 6.6.2.2. Paciente con cáncer de mama recidivante, o que haya sido tratada previamente con quimioterapia por antecedente personal de cáncer.
- 6.6.2.3. Paciente de sexo femenino menor de 18 años de edad.
- 6.6.2.4. Paciente masculino con cáncer de mama.
- 6.6.2.5. Paciente que recibe quimioterapia concomitante (tratado con otros métodos simultáneamente a la quimioterapia, por ejemplo radioterapia).
- 6.6.2.6. Paciente con tratamiento de quimioterapia ya iniciado al momento de inicio del estudio.

6.7. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El enfoque metodológico se encuentra determinado por el tipo de investigación, la cual tiene un diseño descriptivo y prospectivo. El muestreo se realizó totalmente al azar, asignándole a cada paciente un 50% de posibilidad de ingresar al estudio. El cálculo de la muestra se realizó en base a datos proporcionados por el Registro de Cáncer de INCAN.

6.8. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

- 6.8.1. Se realizó la descripción de las características de la muestra: edad, lugar de residencia, estadio o grado del cáncer de mama, esquema de quimioterapia administrado.
- 6.8.2. Se estimó la prevalencia de los efectos adversos identificados, con un intervalo de confianza de 95%. La prevalencia se estimó para cada reacción adversa a la medicación –RAM-, de acuerdo al esquema de quimioterapia aplicado y a la severidad de las reacciones adversas que proporciona el CTCAE-NCI.
- 6.8.3. Se realizó el análisis descriptivo de los hallazgos importantes de acuerdo a los objetivos, mediante frecuencias absolutas y relativas en tablas y gráficas descriptivas, con valores absolutos y porcentajes (frecuencias), de acuerdo al grado de severidad.
- 6.8.4. El análisis cualitativo estuvo constituido por la identificación de reacciones adversas a medicamentos y su clasificación, así como también de las reacciones adversas no descritas o desconocidas por la literatura consultada. Asimismo, incluye la relación de causalidad mediante un algoritmo de causalidad y su clasificación de acuerdo a las categorías de causalidad descritas por The Uppsala Monitoring Centre.
- 6.8.5. El análisis cuantitativo se estableció por medio de tablas y gráficos, indicando los valores porcentuales de las frecuencias absolutas y relativas de las variables a medir (esquema de quimioterapia, tipo de reacción adversa, severidad, etc), indicando el intervalo de confianza al 95%; así como su distribución de acuerdo a las variables estudiadas.

7. RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos en el estudio para la identificación, descripción y análisis de las reacciones adversas a medicamentos que presentan las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S. –INCAN- desde la perspectiva de la farmacovigilancia. Los datos fueron recolectados el período de julio a diciembre de 2012, incluyendo un total de 60 mujeres de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión. De esta manera, se da soporte a los objetivos planteados en el estudio.

La **Tabla 7.1** presenta de forma general la descripción la muestra de pacientes del estudio, indicando el total de pacientes evaluados, el total de sesiones de farmacovigilancia realizadas y el total de reacciones adversas a la medicación que se identificaron.

Tabla 7.1 Descripción de la muestra de estudio.

Total de pacientes que constituyen la muestra.	60
Total de sesiones de farmacovigilancia intensiva esperadas (4 sesiones esperadas para cada paciente)	240
Total de sesiones de farmacovigilancia intensiva realizadas (4 sesiones esperadas para cada paciente)	236
Total de reacciones adversas a la medicación –RAM- identificadas durante el período de junio a diciembre de 2012.	2245

FUENTE: Datos experimentales junio-diciembre 2012. Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S. –INCAN-

La **Tabla 7.2** presenta a continuación la descripción de las variables sociodemográficas de la muestra, clasificando a las pacientes de acuerdo al rango de edad y lugar de procedencia por departamento y región del país.

Tabla 7.2 Características sociodemográficas de la muestra (n=60).

RENGOS ETARIOS							
Edad (años)	18-25	25-35	36-45	46-55	56-65	≥66	TOTAL
Frecuencia	0	3	14	25	11	7	60
Porcentaje (%)	0	5	23	42	18	12	100
NO.	REGIÓN	PROCEDENCIA GEOGRÁFICA	TOTAL	PORCENTAJE DEPARTAMENTAL		PORCENTAJE REGIONAL	
I	Metropolitana	GUATEMALA	20	33		33	
II	Norte	ALTA VERAPAZ	1	2		2	
		BAJA VERAPAZ	0	0			
III	Nor-oriental	ZACAPA	3	5		8	
		IZABAL	1	2			

		CHIQUIMULA	0	0	
		EL PROGRESO	0	0	
		JALAPA	1	2	
IV	Sur-oriental	JUTIAPA	6	10	15
		SANTA ROSA	3	5	
V	Central	SACATEPÉQUEZ	1	2	2
		CHIMALTENANGO	0	0	
VI	Sur-occidental	ESCUINTLA	6	10	22
		SAN MARCOS	3	5	
		SUCHITEPÉQUEZ	3	5	
		RETALHULEU	1	2	
VII	Nor-occidental	QUICHE	2	3	10
		HUEHUETENANGO	0	0	
		SOLOLA	2	3	
		QUETZALTENANGO	1	2	
		TOTONICAPAN	1	2	
VIII	Peten	PETEN	2	3	3

FUENTE: Datos experimentales junio-diciembre 2012. Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S. -INCAN-

Las **Tablas y Gráficas 7.3, 7.4 y 7.5** presentan a continuación la descripción de las variables clínicas de la muestra, incluyendo los diagnósticos primarios y secundarios, de acuerdo a la nomenclatura de las patologías dada por la Clasificación Internacional de Enfermedades. Asimismo, se presentan la clasificación del cáncer de mama de acuerdo al estadio clínico y el tipo de quimioterapia administrada, atendiendo a la clasificación de neoadyuvante, adyuvante o paliativa.

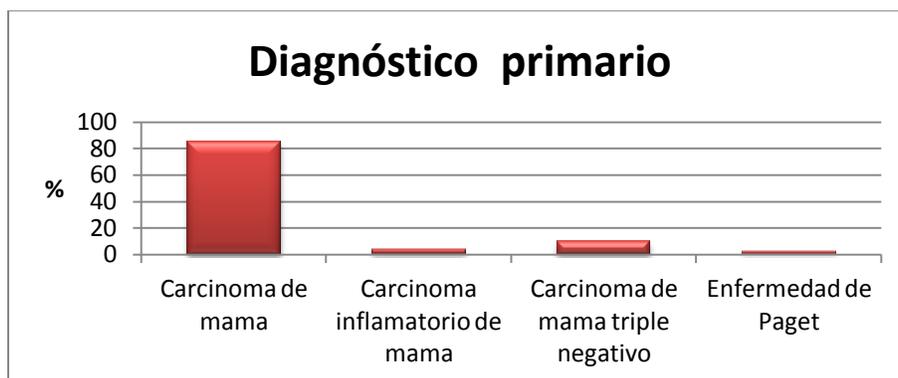
Tabla y Gráfico 7.3 Diagnóstico primario y secundarios.

DIAGNÓSTICO	CIE	TOTAL	PORCENTAJE
DIAGNÓSTICO PRIMARIO			
<i>Carcinoma de mama</i>	C 50 TUMOR MALIGNO DE LA MAMA	51	85
<i>Carcinoma de mama triple negativo</i>		6	10
<i>Carcinoma inflamatorio de mama</i>		2	3
<i>Enfermedad de Paget</i>		1	2
TOTAL (N)		60	100
DIAGNÓSTICO SECUNDARIO			
<i>Hipertensión arterial</i>	I10-I15 ENFERMEDAD HIPERTENSIVA	14	23
<i>Diabetes mellitus II</i>	E14 DIABETES MELLITUS NO ESPECIFICADA	12	20

DIAGNÓSTICO	CIE	TOTAL	PORCENTAJE
Otros	NA	11	18
TOTAL DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO SECUNDARIO		37	61

FUENTE: Datos experimentales junio-diciembre 2012. Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S. –INCAN-

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades. 9ª revisión modificación clínica. 8ª edición enero 2012. España.



FUENTE: Tabla No. 7.3

Tabla 7.4 Clasificación del cáncer de mama de acuerdo a su estadio clínico.

ESTADIO CLÍNICO DE CÁNCER DE MAMA								
CLASIFICACIÓN	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV	NC	TOTAL
TOTAL	7	6	8	22	6	0	11	60
PORCENTAJE	12	10	13	37	10	0	18	100

FUENTE: Datos experimentales junio-diciembre 2012. Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S. –INCAN-

NC: No clasificable.

Tabla 7.5 Quimioterapia administrada de acuerdo a la clasificación neoadyuvante, adyuvante o paliativa.

TIPO DE QUIMIOTERAPIA	TOTAL	PORCENTAJE (%)
NEOADYUVANTE	35	58
ADYUVANTE	24	40
PALIATIVA	1	2
TOTAL	60	100

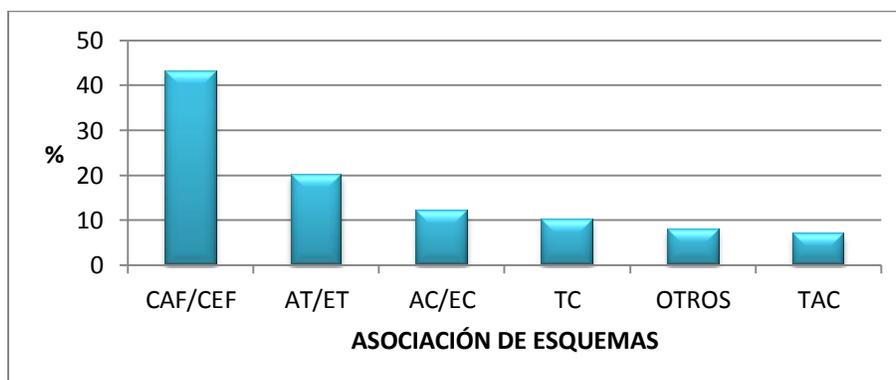
FUENTE: Datos experimentales junio-diciembre 2012. Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S. –INCAN-

A continuación, la **Tabla y Gráfico 7.6** indican la distribución de la muestra de acuerdo al esquema de quimioterapia administrado. Se incluyen los resultados de cada esquema individual y los resultados para los esquemas asociados que incluyen un citostático en común.

Tabla y Gráfico 7.6 Esquema de quimioterapia administrado.

ESQUEMAS	DESCRIPCIÓN POR ASOCIACIÓN DE ESQUEMAS	TOTAL DE PACIENTES	PORCENTAJE
CAF/CEF	Ciclofosfamida-(doxorubicina/epirubicina)-fluorouracilo	26	43
AT/ET	(Doxorubicina/epirubicina)- (docetaxel/paclitaxel)	12	20
AC/EC	(Doxorubicina/epirubicina)-ciclofosfamida	7	12
TC	(Paclitaxel/docetaxel)-(carboplatino/cisplatino)	6	10
OTROS	(ver descripción abajo)	5	8
TAC	Ciclofosfamida-doxorubicina-(paclitaxel/docetaxel)	4	7
TOTAL		60	100
ESQUEMAS	DESCRIPCIÓN DEL ESQUEMA INDIVIDUAL	TOTAL DE PACIENTES	PORCENTAJE
CEF	Ciclofosfamida-epirubicina-fluorouracilo	15	25
CAF	Ciclofosfamida-doxorubicina-fluorouracilo	11	18
AT	Doxorubicina-docetaxel/paclitaxel	9	15
TC	Paclitaxel/docetaxel-carboplatino/cisplatino	6	10
AC	Doxorubicina-ciclofosfamida	5	8
OTROS	A: doxorubicina	1	8
	CMF: ciclofosfamida-metotrexato-fluorouracilo	1	
	TCF: paclitaxel-ciclofosfamida-fluorouracilo	1	
	TG: paclitaxel/docetaxel- gemzitabina	2	
TAC	Ciclofosfamida-doxorubicina-paclitaxel/docetaxel	4	7
ET	Epirubicina – docetaxel/paclitaxel	3	5
EC	Epirubicina- ciclofosfamida	2	3
TOTAL		60	100

FUENTE: Datos experimentales junio-diciembre 2012. Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S. –INCAN-



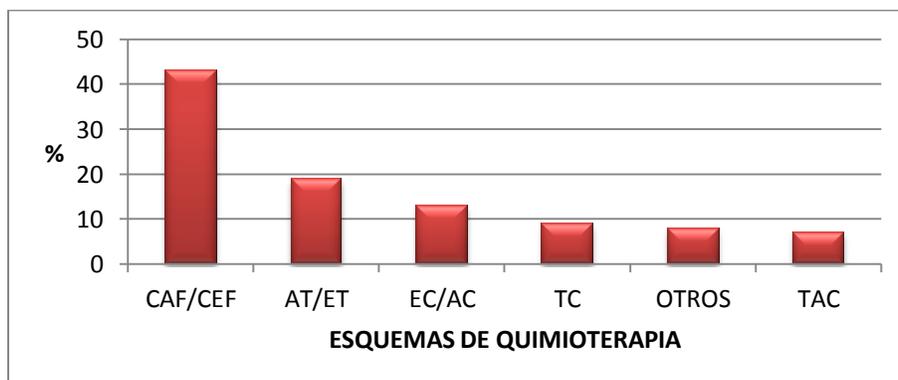
FUENTE: Tabla No. 7.6

En la **Tabla y Gráfico 7.7** se presentan el total de reacciones adversas a la medicación –RAM- que se identificaron y su distribución de acuerdo a los esquemas de quimioterapia administrados durante los primeros tres ciclos de tratamiento.

Tabla y Gráfico 7.7 Total de reacciones adversas a la medicación identificadas de acuerdo al esquema de quimioterapia administrado (n=60).

ESQUEMAS	TOTAL RAM	%	I.C.S.	I.C.I.
CAF/CEF	975	43	56	30
AT/ET	436	19	29	9
EC/AC	288	13	22	4
TC	213	9	16	2
OTROS	177	8	15	1
TAC	156	7	13	1
TOTAL	2245	100	100	100

FUENTE: Datos experimentales junio-diciembre 2012. Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S. –INCAN-
 ESQUEMAS: CAF/CEF: ciclofosfamida-(doxorubicina/epirubicina)-fluorouracilo; AC/EC: (doxorubicina/epirubicina)-ciclofosfamida; AT/ET:
 (doxorubicina/epirubicina) – (paclitaxel/docetaxel); TAC: ciclofosfamida-doxorubicina- (paclitaxel/docetaxel); TC: ciclofosfamida- (paclitaxel/docetaxel).
 I.C.S.: intervalo de confianza superior (95%). I.C.I.: intervalo de confianza inferior (95%)



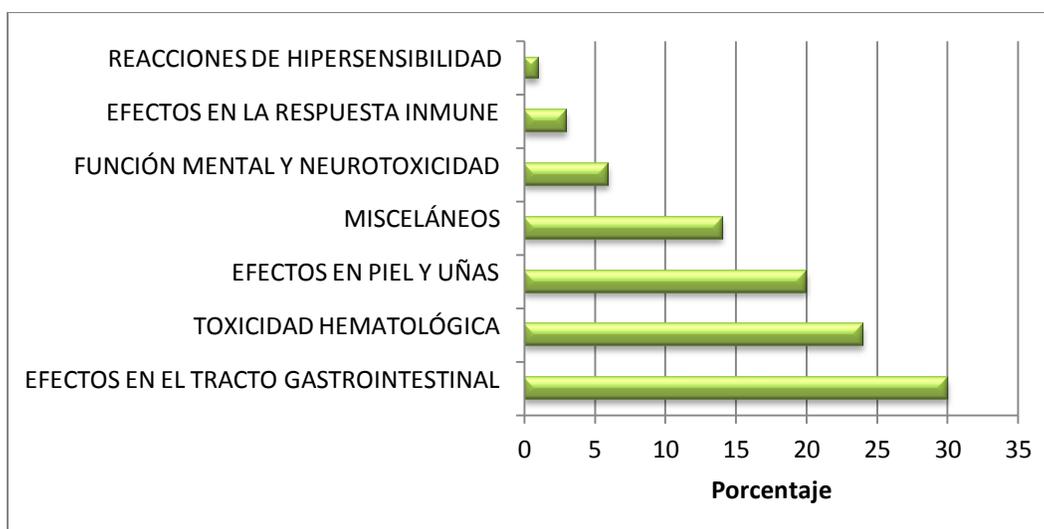
FUENTE: Tabla No. 7.7

En la **Tabla y Gráfico 7.8** se indican el total de reacciones adversas a la medicación –RAM- que se identificaron de acuerdo al aparato o sistema afectado y a la naturaleza de la reacción, durante los primeros tres ciclos de quimioterapia.

Tabla y Gráfico 7.8 Total de reacciones adversas a la medicación identificadas de acuerdo al aparato/ sistema afectado y la naturaleza de la reacción (n=60).

SISTEMA/APARATO	TOTAL	%	I.C.S.	I.C.I.
EFFECTOS EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL	682	30	42	18
TOXICIDAD HEMATOLÓGICA	550	24	35	13
EFFECTOS EN PIEL Y UÑAS	456	20	30	10
MISCELÁNEOS	315	14	23	5
EFFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN MENTAL Y NEUROTOXICIDAD	131	6	12	0
EFFECTOS EN LA RESPUESTA INMUNE	87	3	7	-1
REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD	24	1	4	-2
TOTAL	2245	100	100	100

FUENTE: Datos experimentales junio-diciembre 2012. Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S. -INCAN-. I.C.S.: intervalo de confianza superior (95%). I.C.I.: intervalo de confianza inferior (95%)



FUENTE: Tabla No. 7.8

Los gráficos que se presentan a continuación (**Tablas y Gráficos 7.9 – 7.15**) presentan de forma más detallada las reacciones adversas a la medicación –RAM- que se identificaron para cada aparato o sistema afectado y a la naturaleza de la reacción, de acuerdo al esquema de quimioterapia administrado durante los primeros tres ciclos de quimioterapia. Se incluyen las reacciones adversas a la medicación relacionadas con la toxicidad hematológica, respuesta inmune, tracto gastrointestinal, faneras, reacciones de hipersensibilidad, función mental y neurotoxicidad y otras reacciones que se clasificaron como misceláneas.

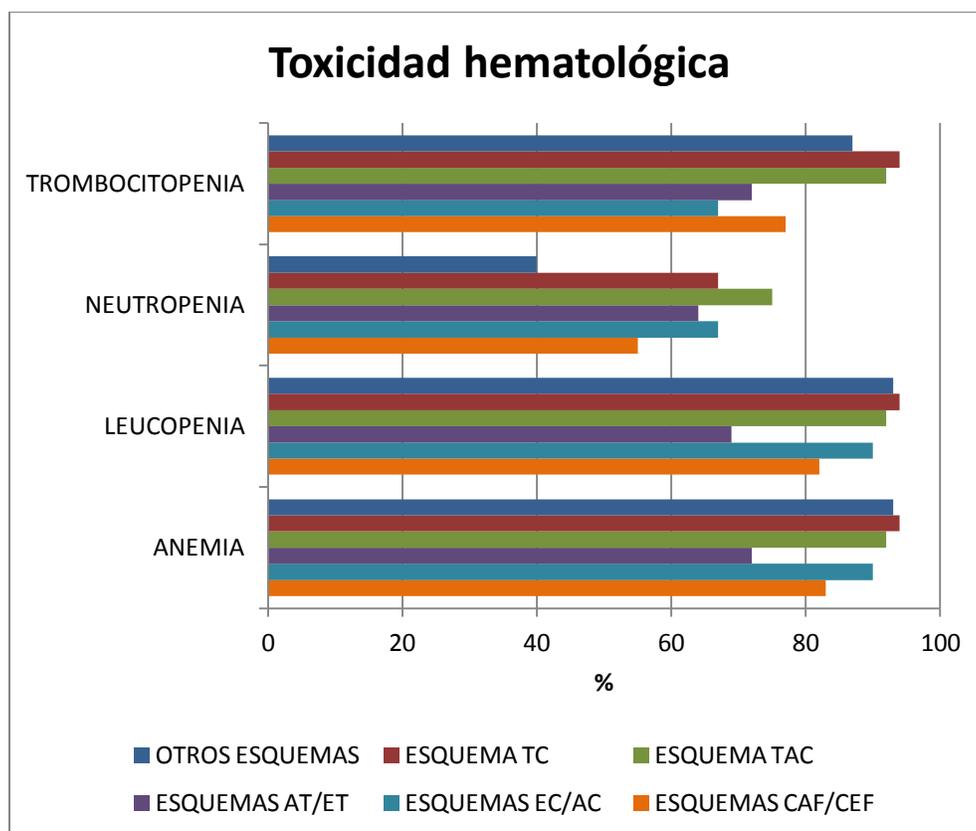
Tabla y Gráfico 7.9 Total de reacciones adversas a la medicación relacionadas con toxicidad hematológica de acuerdo al esquema de quimioterapia.

No.	RAM	CAF/CEF		AC/EC		AT/ET		TAC		TC		OTROS		TOTAL			
		Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	I.C.S.	I.C.I.
TOXICIDAD HEMATOLÓGICA																	
1	<i>Anemia</i>	65	83	19	90	26	72	11	92	17	94	14	93	152	7	13	1
2	<i>Leucopenia</i>	64	82	19	90	25	69	11	92	17	94	14	93	150	7	13	1
3	<i>Neutropenia</i>	43	55	14	67	23	64	9	75	12	67	6	40	107	5	11	-1
4	<i>Trombocitopenia</i>	60	77	14	67	26	72	11	92	17	94	13	87	141	6	12	0
TOTAL														550	24	35	13

FUENTE: Datos experimentales junio-diciembre 2012. Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S. –INCAN-

ESQUEMAS: CAF/CEF: ciclofosfamida-(doxorubicina/epirubicina)-flourouracilo; AC/EC: (doxorubicina/epirubicina)-ciclofosfamida; AT/ET: (doxorubicina/epirubicina) – (paclitaxel/docetaxel); TAC: ciclofosfamida-doxorubicina- (paclitaxel/docetaxel); TC: ciclofosfamida- (paclitaxel/docetaxel).

I.C.S.: intervalo de confianza superior (95%). I.C.I.: intervalo de confianza inferior (95%)

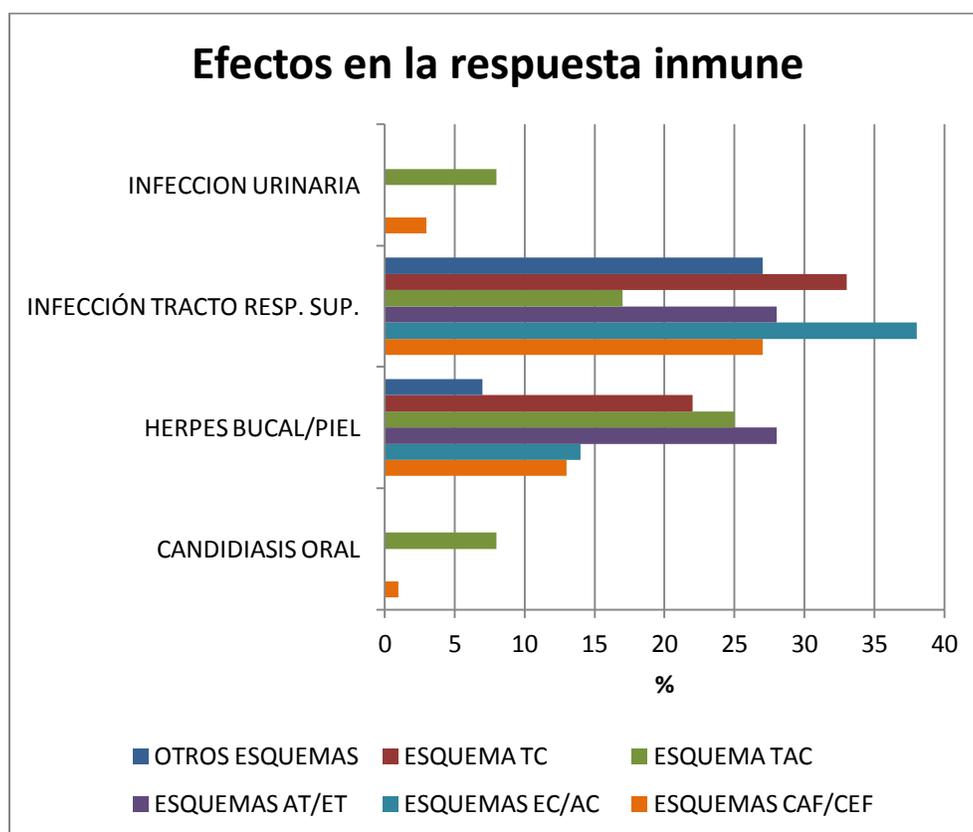


FUENTE: Tabla No. 7.9

Tabla y Gráfico 7.10 Total de reacciones adversas a la medicación relacionadas con efectos en la respuesta inmune de acuerdo al esquema de quimioterapia.

No.	RAM	CAF/CEF		AC/EC		AT/ET		TAC		TC		OTROS		TOTAL			
		Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	I.C.S.	I.C.I.
EFFECTOS EN LA RESPUESTA INMUNE																	
1	<i>Candidiasis oral</i>	1	1	0	0	0	0	1	8	0	0	0	0	2	0	0	0
2	<i>Herpes bucal/piel</i>	10	13	3	14	10	28	3	25	4	22	1	7	31	1	4	-2
3	<i>Infección tracto resp. sup.</i>	21	27	8	38	10	28	2	17	6	33	4	27	51	2	6	-2
4	<i>Infección urinaria</i>	2	3	0	0	0	0	1	8	0	0	0	0	3	0	0	0
TOTAL														87	3	7	-1

FUENTE: Datos experimentales junio-diciembre 2012. Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S. -INCAN-
 ESQUEMAS: CAF/CEF: ciclofosfamida-(doxorubicina/epirubicina)-flourouracilo; AC/EC: (doxorubicina/epirubicina)-ciclofosfamida; AT/ET: (doxorubicina/epirubicina) – (paclitaxel/docetaxel); TAC: ciclofosfamida-doxorubicina- (paclitaxel/docetaxel); TC: ciclofosfamida- (paclitaxel/docetaxel).
 I.C.S.: intervalo de confianza superior (95%). I.C.I.: intervalo de confianza inferior (95%)



FUENTE: Tabla No. 7.10

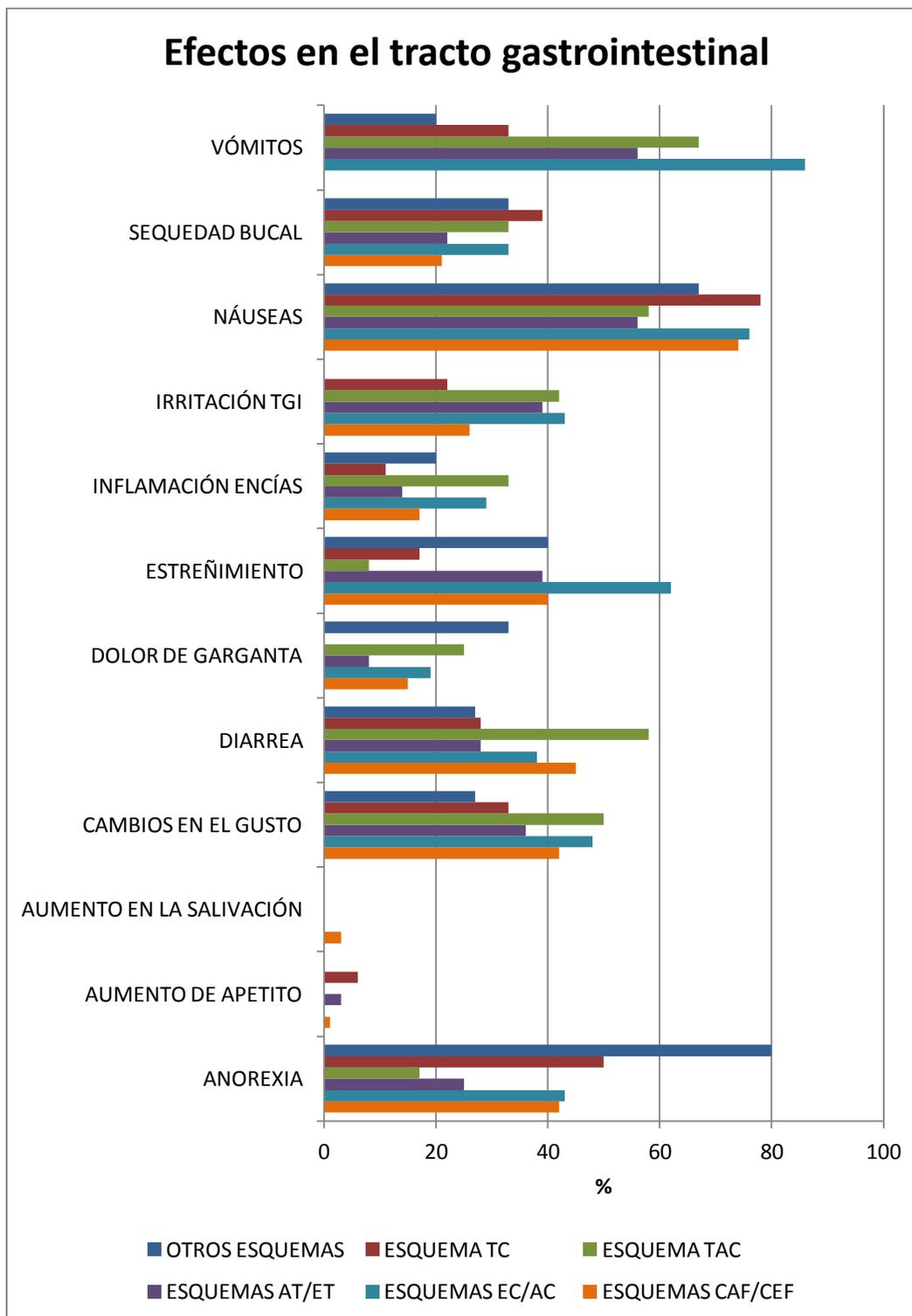
Tabla y Gráfico 7.11 Total de reacciones adversas a la medicación relacionadas con efectos en el tracto gastrointestinal de acuerdo al esquema de quimioterapia.

No.	RAM	CAF/CEF		AC/EC		AT/ET		TAC		TC		OTROS		TOTAL			
		Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	I.C.S.	I.C.I.
EFFECTOS EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL																	
1	<i>Anorexia</i>	33	42	9	43	9	25	2	17	9	50	12	80	74	3	7	-1
2	<i>Aumento de apetito</i>	1	1	0	0	1	3	0	0	1	6	0	0	3	0	0	0
3	<i>Aumento en la salivación</i>	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
4	<i>Cambios en el gusto</i>	33	42	10	48	13	36	6	50	6	33	4	27	72	3	7	-1
5	<i>Diarrea</i>	35	45	8	38	10	28	7	58	5	28	4	27	69	3	7	-1
6	<i>Dolor de garganta</i>	12	15	4	19	3	8	3	25	0	0	5	33	27	1	4	-2
7	<i>Estreñimiento</i>	31	40	13	62	14	39	1	8	3	17	6	40	68	3	7	-1
8	<i>Inflamación encías</i>	13	17	6	29	5	14	4	33	2	11	3	20	33	1	4	-2
9	<i>Irritación TGI</i>	20	26	9	43	14	39	5	42	4	22	0	0	52	2	6	-2
10	<i>Náuseas</i>	58	74	16	76	20	56	7	58	14	78	10	67	125	6	12	0
11	<i>Sequedad bucal</i>	16	21	7	33	8	22	4	33	7	39	5	33	47	2	6	-2
12	<i>Vómitos</i>	55	71	18	86	20	56	8	67	6	33	3	20	110	5	11	-1
TOTAL														682	30	42	18

FUENTE: Datos experimentales junio-diciembre 2012. Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S. –INCAN-

ESQUEMAS: CAF/CEF: ciclofosfamida-(doxorubicina/epirubicina)-fluorouracilo; AC/EC: (doxorubicina/epirubicina)-ciclofosfamida; AT/ET: (doxorubicina/epirubicina) – (paclitaxel/docetaxel); TAC: ciclofosfamida-doxorubicina- (paclitaxel/docetaxel); TC: ciclofosfamida- (paclitaxel/docetaxel).

I.C.S.: intervalo de confianza superior (95%). I.C.I.: intervalo de confianza inferior (95%)



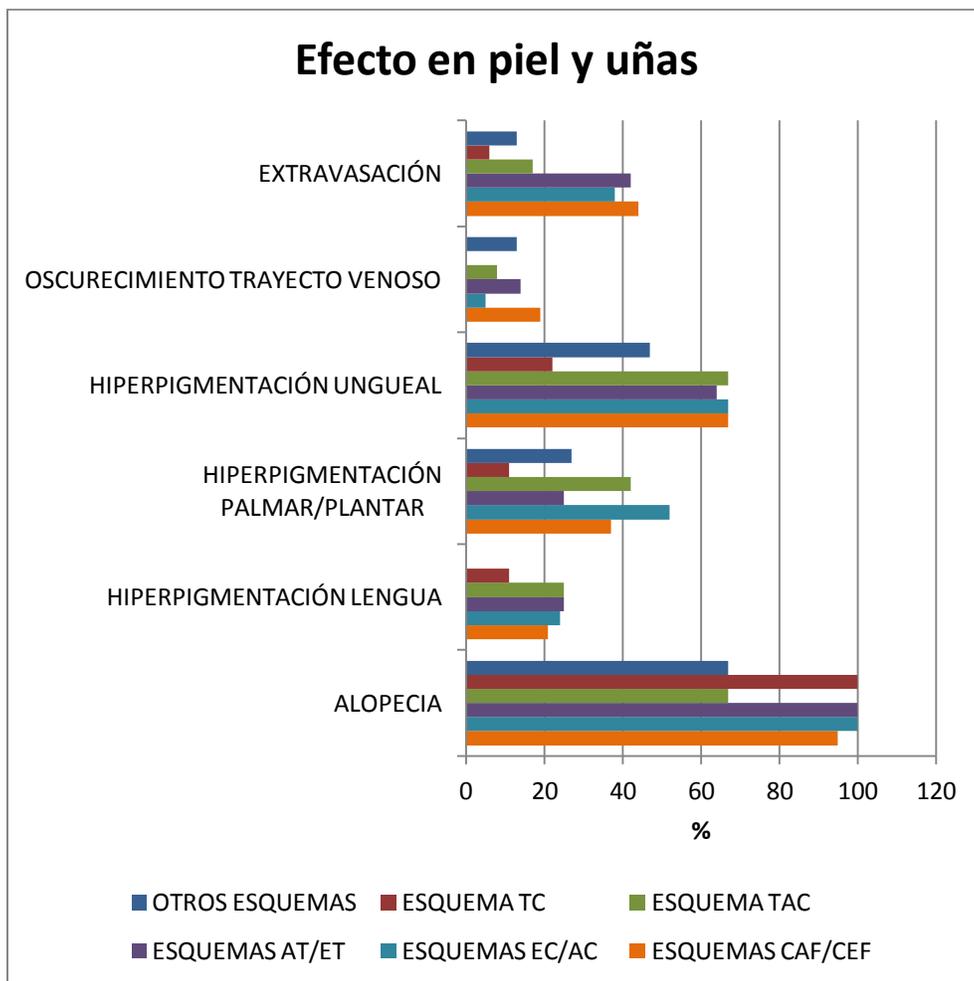
FUENTE: Tabla No. 7.11

Tabla y Gráfico 7.12 Total de reacciones adversas a la medicación relacionadas con efectos en piel y uñas de acuerdo al esquema de quimioterapia.

No.	RAM	CAF/CEF		AC/EC		AT/ET		TAC		TC		OTROS		TOTAL			
		Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	I.C.S.	I.C.I.
EFFECTOS EN PIEL Y UÑAS																	
1	<i>Alopecia</i>	74	95	21	100	36	100	8	67	18	100	10	67	167	7	13	1
2	<i>Hiperpigmentación lengua</i>	16	21	5	24	9	25	3	25	2	11	0	0	35	2	6	-2
3	<i>Hiperpigmentación palmar/plantar</i>	29	37	11	52	9	25	5	42	2	11	4	27	60	3	7	-1
4	<i>Hiperpigmentación ungueal</i>	52	67	14	67	23	64	8	67	4	22	7	47	108	5	11	-1
5	<i>Oscurecimiento Trayecto venoso</i>	15	19	1	5	5	14	1	8	0	0	2	13	24	1	4	-2
6	<i>Extravasación</i>	34	44	8	38	15	42	2	17	1	6	2	13	62	3	7	-1
TOTAL														456	20	30	10

FUENTE: Datos experimentales junio-diciembre 2012. Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S. –INCAN-

ESQUEMAS: CAF/CEF: ciclofosfamida-(doxorubicina/epirubicina)-fluorouracilo; AC/EC: (doxorubicina/epirubicina)-ciclofosfamida; AT/ET: (doxorubicina/epirubicina) – (paclitaxel/docetaxel); TAC: ciclofosfamida-doxorubicina- (paclitaxel/docetaxel); TC: ciclofosfamida- (paclitaxel/docetaxel).
I.C.S.: intervalo de confianza superior (95%). I.C.I.: intervalo de confianza inferior (95%)



FUENTE: Tabla No. 7.12

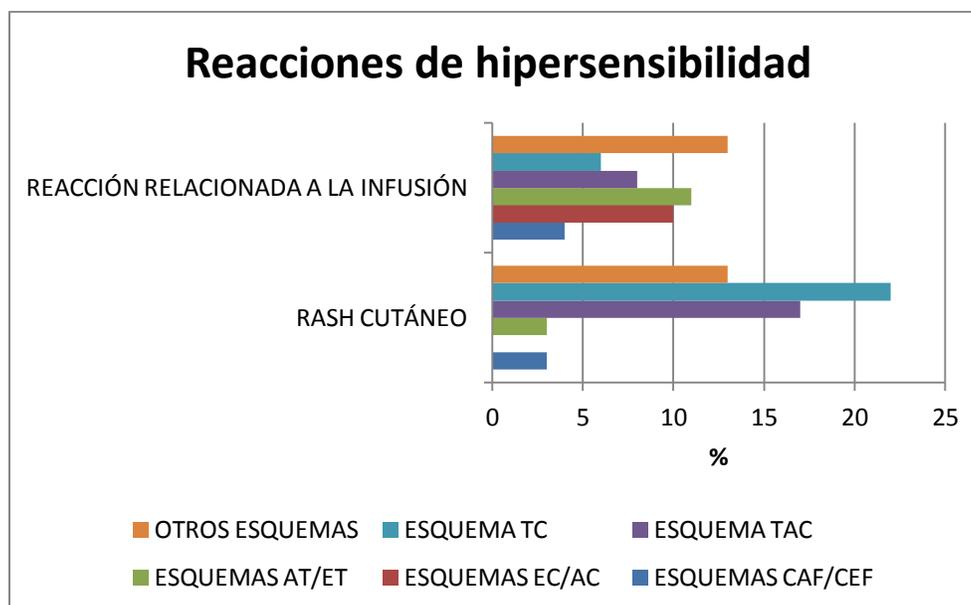
Tabla y Gráfico 7.13 Total de reacciones adversas a la medicación relacionadas con reacciones de hipersensibilidad de acuerdo al esquema de quimioterapia.

No.	RAM	CAF/CEF		AC/EC		AT/ET		TAC		TC		OTROS		TOTAL			
		TOTAL	%	TOTAL	%	TOTAL	%	TOTAL	%	TOTAL	%	TOTAL	%	Total	%	I.C.S.	I.C.I.
REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD																	
1	<i>Rash cutáneo</i>	2	3	0	0	1	3	2	17	4	22	2	13	11	0	0	0
2	<i>Reacción relacionada a la infusión</i>	3	4	2	10	4	11	1	8	1	6	2	13	13	1	4	-2
TOTAL														24	1	4	-2

FUENTE: Datos experimentales junio-diciembre 2012. Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S. –INCAN-

ESQUEMAS: CAF/CEF: ciclofosfamida-(doxorubicina/epirubicina)-flurouracilo; AC/EC: (doxorubicina/epirubicina)-ciclofosfamida; AT/ET: (doxorubicina/epirubicina) – (paclitaxel/docetaxel); TAC: ciclofosfamida-doxorubicina- (paclitaxel/docetaxel); TC: ciclofosfamida- (paclitaxel/docetaxel).

I.C.S.: intervalo de confianza superior (95%). I.C.I.: intervalo de confianza inferior (95%)



FUENTE: Tabla No. 7.13

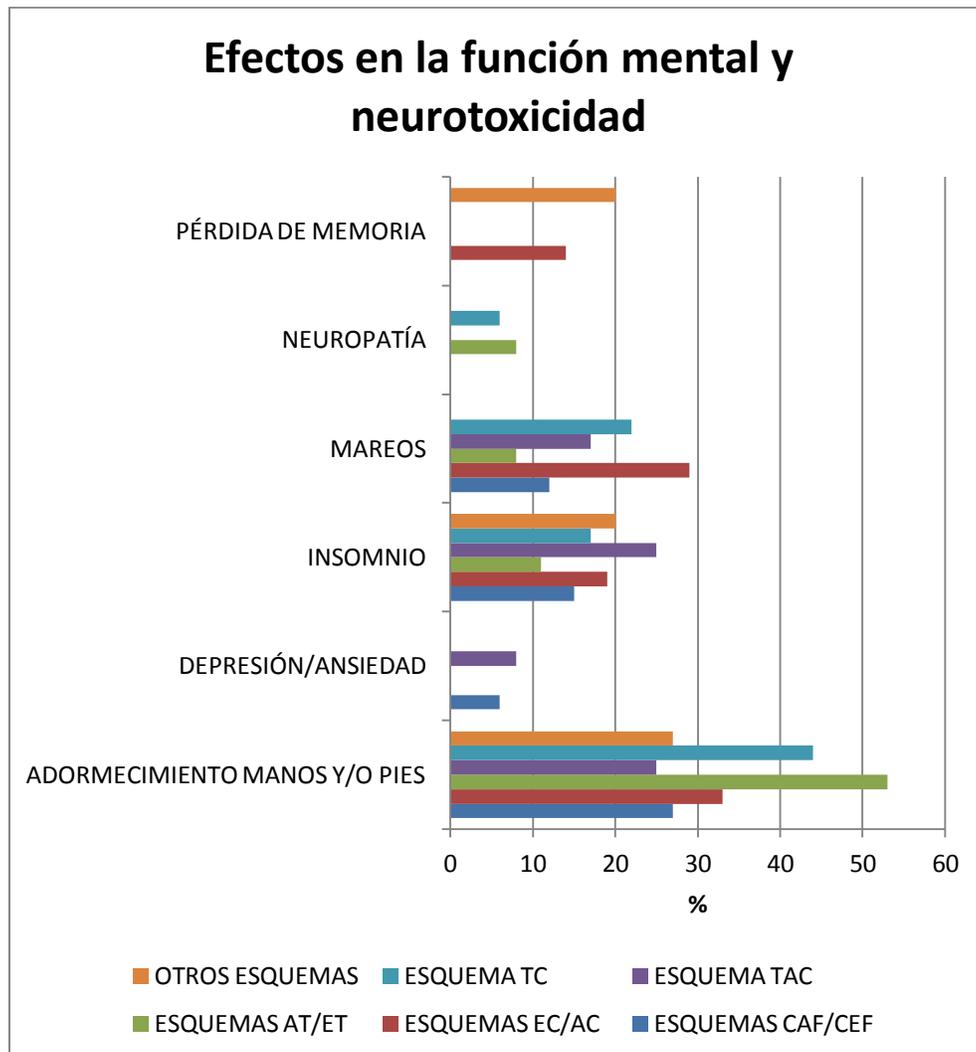
Tabla y Gráfico 7.14 Total de reacciones adversas a la medicación relacionadas con efectos sobre la función mental y neurotoxicidad de acuerdo al esquema de quimioterapia.

No.	RAM	CAF/CEF		AC/EC		AT/ET		TAC		TC		OTROS		TOTAL			
		Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	I.C.S.	I.C.I.
EFFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN MENTAL Y NEUROTOXICIDAD																	
1	<i>Adormecimiento manos y/o pies</i>	21	27	7	33	19	53	3	25	8	44	4	27	62	3	7	-1
2	<i>Depresión/ Ansiedad</i>	5	6	0	0	0	0	1	8	0	0	0	0	6	0	0	0
3	<i>Insomnio</i>	12	15	4	19	4	11	3	25	3	17	3	20	29	1	4	-2
4	<i>Mareos</i>	9	12	6	29	3	8	2	17	4	22	0	0	24	1	4	-2
5	<i>Neuropatía</i>	0	0	0	0	3	8	0	0	1	6	0	0	4	0	0	0
6	<i>Pérdida de Memoria</i>	0	0	3	14	0	0	0	0	0	0	3	20	6	0	0	0
TOTAL														131	6	12	0

FUENTE: Datos experimentales junio-diciembre 2012. Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S. –INCAN-

ESQUEMAS: CAF/CEF: ciclofosfamida-(doxorubicina/epirubicina)-fluorouracilo; AC/EC: (doxorubicina/epirubicina)-ciclofosfamida; AT/ET: (doxorubicina/epirubicina) – (paclitaxel/docetaxel); TAC: ciclofosfamida-doxorubicina- (paclitaxel/docetaxel); TC: ciclofosfamida- (paclitaxel/docetaxel).

I.C.S.: intervalo de confianza superior (95%). I.C.I.: intervalo de confianza inferior (95%)



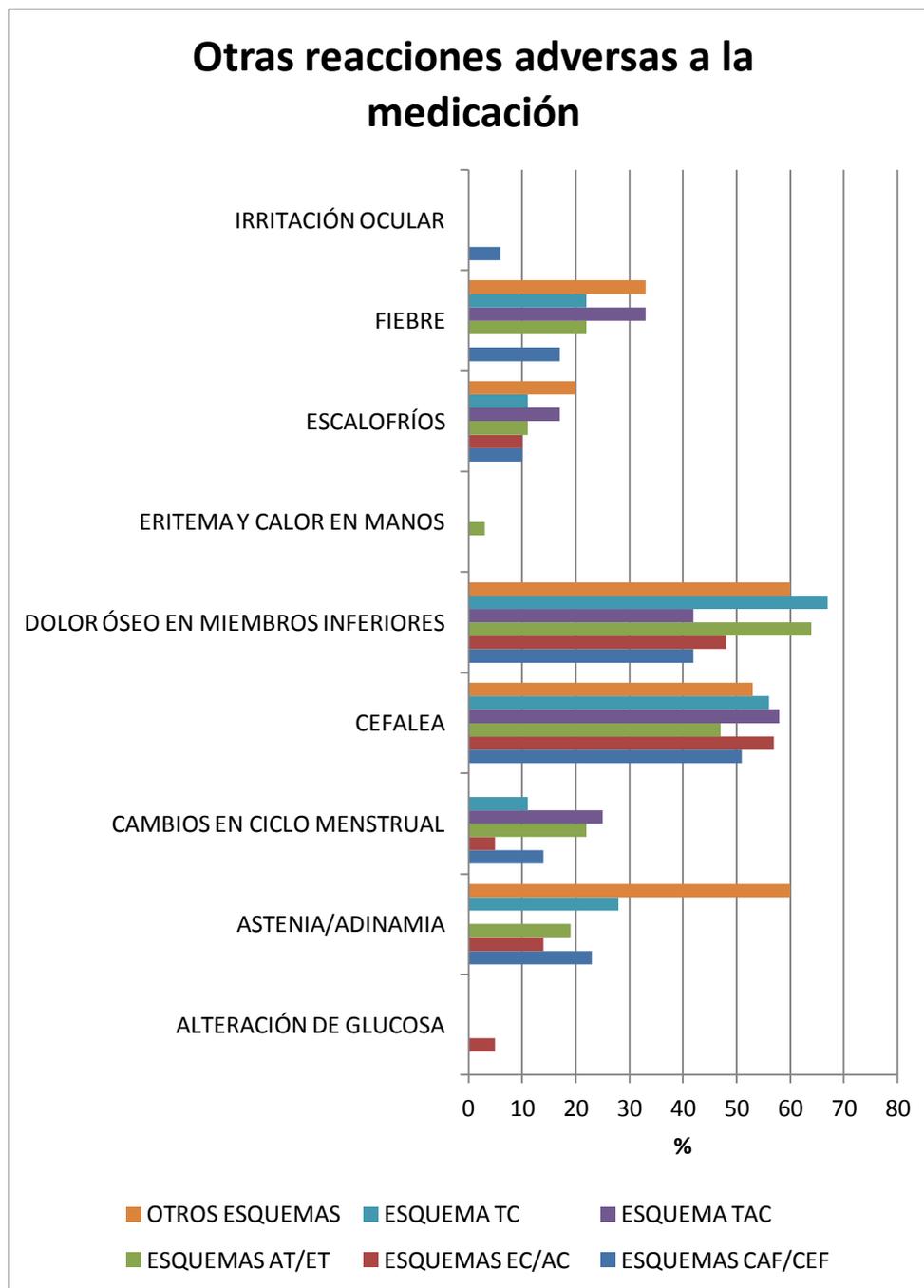
FUENTE: Tabla No. 7.14

Tabla y Gráfico 7.15 Total de reacciones adversas misceláneas de acuerdo al esquema de quimioterapia.

No.	RAM	CAF/CEF		AC/EC		AT/ET		TAC		TC		OTROS		TOTAL			
		Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	I.C.S.	I.C.I.
MISCELÁNEOS																	
1	<i>Alteración De glucosa</i>	0	0	1	5	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
2	<i>Astenia/adinamia</i>	18	23	3	14	7	19	0	0	5	28	9	60	42	2	6	-2
3	<i>Cambios en Ciclo menstrual</i>	11	14	1	5	8	22	3	25	2	11	0	0	25	1	4	-2
4	<i>Cefalea</i>	40	51	12	57	17	47	7	58	10	56	8	53	94	4	9	-1
5	<i>Dolor óseo en Miembros inferiores</i>	33	42	10	48	23	64	5	42	12	67	9	60	92	4	9	-1
6	<i>Eritema y calor En manos</i>	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
7	<i>Escalofríos</i>	8	10	2	10	4	11	2	17	2	11	3	20	21	1	4	-2
8	<i>Fiebre</i>	13	17	0	0	8	22	4	33	4	22	5	33	34	2	6	-2
9	<i>Irritación ocular</i>	5	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0
TOTAL														315	14	23	15

FUENTE: Datos experimentales junio-diciembre 2012. Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S. -INCAN-

ESQUEMAS: CAF/CEF: ciclofosfamida-(doxorubicina/epirubicina)-fluorouracilo; AC/EC: (doxorubicina/epirubicina)-ciclofosfamida; AT/ET: (doxorubicina/epirubicina) – (paclitaxel/docetaxel); TAC: ciclofosfamida-doxorubicina- (paclitaxel/docetaxel); TC: ciclofosfamida- (paclitaxel/docetaxel).
I.C.S.: intervalo de confianza superior (95%). I.C.I.: intervalo de confianza inferior (95%)



FUENTE: Tabla No. 7.15

En la **Tabla y Gráfico 7.16** se presenta a continuación la distribución del total de reacciones adversas a la medicación identificadas para cada esquema de quimioterapia de acuerdo al ciclo de tratamiento (ciclos 1, 2 y 3).

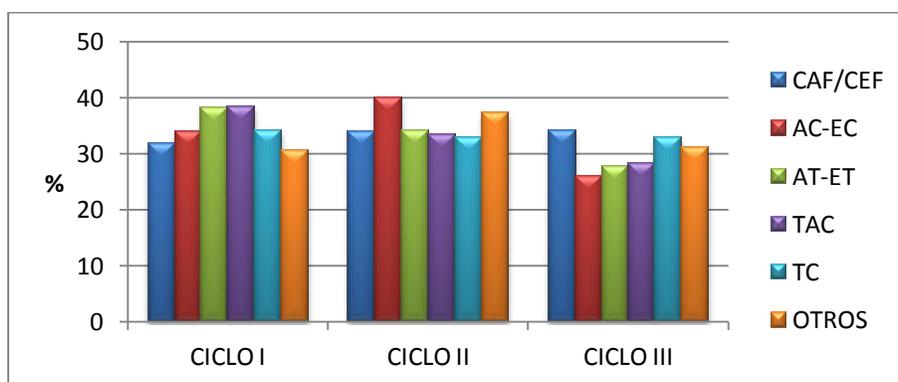
Tabla y Gráfico 7.16 Reacciones adversas a la medicación identificadas de acuerdo al ciclo de tratamiento de quimioterapia (ciclos 1-3).

ESQUEMAS	CICLO I				CICLO II				CICLO III				TOTAL	% TOTAL	ICS	ICI
	TOTAL	%	ICS	ICI	TOTAL	%	ICS	ICI	TOTAL	%	ICS	ICI				
CAF/CEF	310	32	44	20	332	34	46	22	333	34	46	22	975	43	56	30
AC-EC	97	34	46	22	114	40	52	28	74	26	37	15	285	13	22	4
AT-ET	174	38	50	26	156	34	46	22	127	28	39	17	457	20	30	10
TAC	60	38	50	26	52	33	45	21	44	28	39	17	156	7	13	1
TC	73	34	46	22	70	33	45	21	70	33	45	21	213	9	16	2
OTROS	56	31	43	19	66	37	49	25	55	31	43	19	177	8	15	1
TOTAL	770	34	46	22	790	35	47	23	703	31	43	19	2245	100	100	100

FUENTE: Datos experimentales junio-diciembre 2012. Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S. –INCAN-

ESQUEMAS: CAF/CEF: ciclofosfamida-(doxorubicina/epirubicina)-fluorouracilo; AC/EC: (doxorubicina/epirubicina)-ciclofosfamida; AT/ET: (doxorubicina/epirubicina) – (paclitaxel/docetaxel); TAC: ciclofosfamida-doxorubicina- (paclitaxel/docetaxel); TC: ciclofosfamida- (paclitaxel/docetaxel).

I.C.S.: intervalo de confianza superior (95%). I.C.I.: intervalo de confianza inferior (95%)



FUENTE: Tabla No. 7.16

A continuación se presentan los resultados de las reacciones adversas a la medicación que se consideraron de mayor significancia clínica y su clasificación de acuerdo al grado de severidad para cada esquema de quimioterapia. Los grados de severidad son los dados por el Criterio Común de Terminología para los Efectos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer. Las reacciones adversas se disponen según su naturaleza como toxicidad hematológica, toxicidad gastrointestinal u otras reacciones,

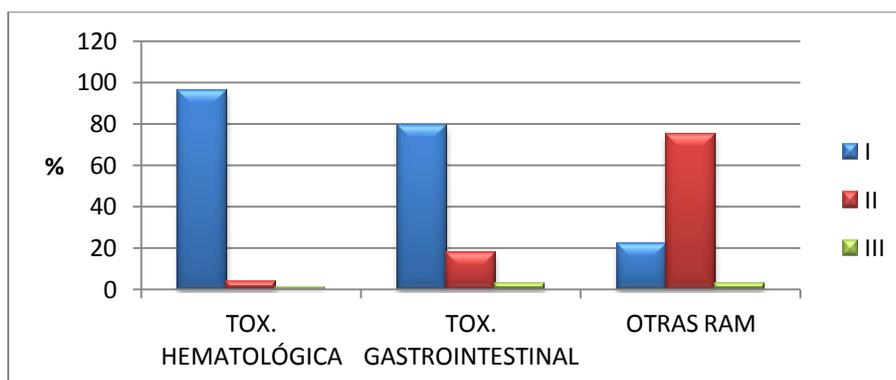
Tabla y Gráfico 7.17 Reacciones adversas a la medicación de mayor significancia clínica de acuerdo al grado de severidad para cada esquema de quimioterapia.

REACCIÓN ADVERSA A LA MEDICACIÓN	ESQUEMA	GRADO DE SEVERIDAD CICLOS 1-3 DE QUIMIOTERAPIA POR ESQUEMA							
		I		II		III		IV	
		Total	%	Total	%	Total	%	Total	%
TOXICIDAD HEMATOLÓGICA									
ANEMIA	CAF/CEF	61	78	4	5	0	0	0	0
	AC/EC	18	86	1	5	0	0	0	0
	AT/ET	24	67	2	6	0	0	0	0
	TAC	8	67	3	25	0	0	0	0
	TC	17	94	0	0	0	0	0	0
	OTROS	14	93	0	0	0	0	0	0
LEUCOPENIA	CAF/CEF	60	77	4	5	0	0	0	0
	AC/EC	17	81	2	10	0	0	0	0
	AT/ET	25	69	0	0	0	0	0	0
	TAC	9	75	2	17	0	0	0	0
	TC	17	94	0	0	0	0	0	0
	OTROS	14	93	0	0	0	0	0	0
NEUTROPENIA	CAF/CEF	41	53	1	1	1	1	0	0
	AC/EC	12	57	0	0	2	7	0	0
	AT/ET	23	64	0	0	0	0	0	0
	TAC	9	75	0	0	0	0	0	0
	TC	12	67	0	0	0	0	0	0
	OTROS	6	40	0	0	0	0	0	0
TROMBOCITOPENIA	CAF/CEF	60	77	0	0	0	0	0	0
	AC/EC	14	67	0	0	0	0	0	0
	AT/ET	26	72	0	0	0	0	0	0
	TAC	10	83	1	8	0	0	0	0
	TC	17	94	0	0	0	0	0	0
	OTROS	13	87	0	0	0	0	0	0
TOTAL		527	96	20	4	3	1	0	0
TOXICIDAD GASTROINTESTINAL									
ESTREÑIMIENTO	CAF/CEF	31	40	0	0	0	0	0	0
	AC/EC	13	62	0	0	0	0	0	0
	AT/ET	14	39	0	0	0	0	0	0
	TAC	1	8	0	0	0	0	0	0
	TC	3	17	0	0	0	0	0	0
	OTROS	6	40	0	0	0	0	0	0

REACCIÓN ADVERSA A LA MEDICACIÓN	ESQUEMA	GRADO DE SEVERIDAD CICLOS 1-3 DE QUIMIOTERAPIA POR ESQUEMA							
		I		II		III		IV	
		Total	%	Total	%	Total	%	Total	%
DIARREA	CAF/CEF	29	37	5	6	1	1	0	0
	AC/EC	7	33	1	5	0	0	0	0
	AT/ET	5	14	4	11	1	3	0	0
	TAC	4	33	2	17	1	8	0	0
	TC	3	17	0	0	2	11	0	0
	OTROS	4	27	0	0	0	0	0	0
NÁUSEA	CAF/CEF	46	59	12	15	0	0	0	0
	AC/EC	15	71	0	0	1	5	0	0
	AT/ET	18	50	2	6	0	0	0	0
	TAC	7	58	0	0	0	0	0	0
	TC	13	72	1	6	0	0	0	0
	OTROS	8	53	2	13	0	0	0	0
VÓMITOS	CAF/CEF	36	46	16	21	3	4	0	0
	AC/EC	9	43	7	33	2	10	0	0
	AT/ET	12	33	8	22	0	0	0	0
	TAC	4	33	4	33	0	0	0	0
	TC	4	22	2	11	0	0	0	0
	OTROS	3	20	0	0	0	0	0	0
TOTAL		295	79	66	18	11	3	0	0
OTRAS REACCIONES ADVERSA A LA MEDICACIÓN									
EXTRAVASACIÓN	CAF/CEF	0	0	32	41	2	3	0	0
	AC/EC	0	0	8	38	0	0	0	0
	AT/ET	0	0	15	42	0	0	0	0
	TAC	0	0	2	17	0	0	0	0
	TC	0	0	1	6	0	0	0	0
	OTROS	0	0	2	13	0	0	0	0
REACCIÓN RELACIONADA CON LA INFUSIÓN	CAF/CEF	2	3	1	1	0	0	0	0
	AC/EC	1	5	1	5	0	0	0	0
	AT/ET	2	6	2	6	0	0	0	0
	TAC	1	8	0	0	0	0	0	0
	TC	0	0	1	6	0	0	0	0
	OTROS	2	13	0	0	0	0	0	0
INFECCIÓN TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR	CAF/CEF	0	0	18	23	3	4	0	0
	AC/EC	0	0	8	38	0	0	0	0
	AT/ET	0	0	7	19	3	8	0	0
	TAC	0	0	2	17	0	0	0	0

REACCIÓN ADVERSA A LA MEDICACIÓN	ESQUEMA	GRADO DE SEVERIDAD CICLOS 1-3 DE QUIMIOTERAPIA POR ESQUEMA							
		I		II		III		IV	
		Total	%	Total	%	Total	%	Total	%
	TC	0	0	5	28	1	6	0	0
	OTROS	0	0	4	27	0	0	0	0
ALOPECIA	CAF/CEF	26	33	48	62	0	0	0	0
	AC/EC	5	24	16	76	0	0	0	0
	AT/ET	13	36	23	64	0	0	0	0
	TAC	2	17	6	50	0	0	0	0
	TC	4	22	14	78	0	0	0	0
	OTROS	6	40	4	27	0	0	0	0
TOTAL		64	22	220	75	9	3	0	0

FUENTE: Datos experimentales junio-diciembre 2012. Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S. –INCAN-
 ESQUEMAS: CAF/CEF: ciclofosfamida-(doxorubicina/epirubicina)-fluorouracilo; AC/EC: (doxorubicina/epirubicina)-ciclofosfamida; AT/ET:
 (doxorubicina/epirubicina) – (paclitaxel/docetaxel); TAC: ciclofosfamida-doxorubicina- (paclitaxel/docetaxel); TC: ciclofosfamida- (paclitaxel/docetaxel).
 I.C.S.: intervalo de confianza superior (95%). I.C.I.: intervalo de confianza inferior (95%)



FUENTE: Tabla No. 7.17

Las reacciones adversas a la medicación se analizaron también de acuerdo a la relación de causalidad dada por el Algoritmo de Causalidad de Karch-Lasagna. Los resultados se presentan en la **Tabla y Gráfico 7.18** a continuación, atendiendo a la clasificación definida, probable, posible, condicional e improbable.

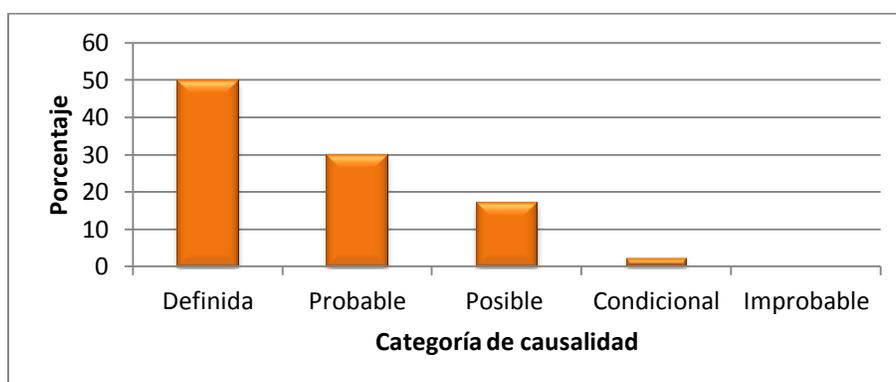
Tabla y Gráfico 7.18 Clasificación de la relación de causalidad de las Reacciones Adversas a la Medicación por el Algoritmo de Karch-Lasagna.

CLASIFICACIÓN	DEFINIDA	PROBABLE	POSIBLE	CONDICIONAL	IMPROBABLE
TOTAL	1129	669	383	36	0
PORCENTAJE	50	30	17	2	0
ICS	63	42	27	6	0
ICI	37	18	7	-2	0

FUENTE: Datos experimentales junio-diciembre 2012. Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S. -INCAN- .

I.C.S.: intervalo de confianza superior (95%).

I.C.I.: intervalo de confianza inferior (95%)



FUENTE: Tabla No. 7.18

Todas las actividades ejecutadas para contribuir a la prevención de reacciones adversas a la medicación durante el estudio, se presentan a continuación en la **Tabla 7.19**.

Tabla 7.19 Acciones de prevención de reacciones adversas a la medicación realizadas.

No.	ACCIÓN REALIZADA	REFERENCIA
1.	Elaboración de material bibliográfico de consulta para el personal de enfermería y Farmacia, con los medicamentos citostáticos de mayor prescripción en INCAN.	Farmacia Interna y Administración de Quimioterapia INCAN.
2.	Capacitación 1 dirigida a todo el personal de enfermería de INCAN: "Principios de Quimioterapia"	Anexo 3
3.	Capacitación 2 dirigida a todo el personal de enfermería de INCAN: "Manejo y manipulación de citostáticos en quimioterapia"	Anexo 4

No.	ACCIÓN REALIZADA	REFERENCIA
4.	Capacitación 3: Visitas del personal de enfermería a las instalaciones de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica – UNOP-, docencia sobre protección y seguridad personal.	Anexo 5
5.	Se proporcionó Educación Sanitaria a todas las pacientes que constituyeron la muestra de estudio, a través de la elaboración de material didáctico gráfico.	Anexo 6
6.	Elaboración de material sobre la secuencia correcta de administración de citostáticos de acuerdo a su grado de irritación de los tejidos.	Anexo 7
7.	Elaboración de material sobre los diluyentes de cada citostático.	Anexo 7
8.	Elaboración de material sobre los medicamentos que deben refrigerarse.	Anexo 7
9.	Elaboración de material sobre los medicamentos fotosensibles.	Anexo 7
10.	Elaboración de un cuadro que indica la manera adecuada de preparar y administrar los quimioterápicos (presentación, reconstitución, dilución, administración, precauciones y estabilidad)	Anexo 8
11.	Participación como facilitadora en 4 sesiones del Comité de Farmacovigilancia: Elaboración de afiches para socializar el empleo de las boletas de notificación, docencia sobre el Algoritmo de Causalidad, entre otros.	Anexo 9

FUENTE: Datos experimentales junio-diciembre 2012. Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S. –INCAN- .

8. DISCUSION DE RESULTADOS

El cáncer de mama es una de las patologías oncológicas de mayor incidencia en la población femenina actual, tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo. De acuerdo a la OMS, el cáncer de mama constituye el 16% de todos los cánceres femeninos (OMS, 2012). La información proporcionada por el Registro de Cáncer de INCAN respaldan estos datos, pues muestran que el cáncer de mama es el segundo cáncer de mayor prevalencia anual en la población guatemalteca en la última década.

La diferencia entre iatrogenia medicamentosa y farmacovigilancia no es siempre bien comprendida por los profesionales de la salud. Sabemos que muchos de los efectos adversos de los antineoplásicos son una extensión de su acción terapéutica, que no es selectiva para las células malignas, afectando también a los tejidos corporales con células de rápida división. Tal es el caso de las células de la médula ósea, tejido linforreticular, mucosa gastrointestinal, piel entre otros. Los oncólogos conocen muy bien el perfil de riesgo de los medicamentos que utilizan con frecuencia, pero raramente enfrentan la actividad de farmacovigilancia como una actividad de salud pública en su dimensión para el mejoramiento de calidad de los servicios prestados. Las reacciones adversas a medicamentos –RAM- producidas por la quimioterapia para el tratamiento del cáncer de mama requieren una especial atención, desde el punto de vista de la farmacovigilancia.

Durante el tiempo de estudio se evaluó un total de 60 pacientes femeninas diagnosticadas con cáncer de mama y tratadas con quimioterapia en INCAN de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión. Para cada paciente se realizaron 4 sesiones de farmacovigilancia intensiva, sin embargo 4 pacientes no completaron los 3 ciclos de quimioterapia, interrumpiendo su tratamiento en el segundo o tercer ciclo (ver Tabla 7.1). Para compensarlo, se incluyeron 5 pacientes más de lo calculado inicialmente para el total de pacientes de la muestra (60 pacientes en vez de 55).

Características sociodemográficas y clínicas de la muestra

El cáncer de mama es una patología multicausal, cuyo riesgo de padecimiento aumenta a medida que la mujer envejece y, en la mayoría de los casos, la enfermedad se desarrolla en mujeres de más de 50 años (ASCO, 2012). El simple hecho de ser mujer es el principal riesgo de padecer cáncer de mama. La edad se considera uno de los factores de riesgo no modificables, así como los antecedentes personales y familiares de cáncer de mama. Los datos de la Tabla 7.2 respaldan a la literatura, pues muestra que el 42% de las pacientes del estudio tienen una edad comprendida entre los 45-55 años, un 18% tienen una edad comprendida entre los 56-65 años y un 12% de las pacientes tienen una edad igual o mayor de 66 años. Por lo tanto, un 72% del total de pacientes del estudio tienen una edad mayor de 50 años, y un 28% de las pacientes tienen una edad menor

de 45 años. Esto confirma que el riesgo de padecer cáncer de mama se relaciona de forma proporcional con la edad, pues la incidencia aumenta a medida que aumenta la edad.

Respecto al lugar de procedencia de las pacientes del estudio, la Tabla 7.2 muestra que el 33% de las pacientes del estudio provenían de la Ciudad Capital o la Región Metropolitana. De la Región Norte, el 3 % de las pacientes provenían del departamento de Peten y 2% de Alta Verapaz. De la Región Nororiental, el 5% de las pacientes provenía de Zacapa, 2% de Izabal y 2% de Jalapa. De la Región Suroccidental, el 10% de las pacientes provenían de Jutiapa y el 5% de Santa Rosa. De la Región Central, el 2% provenía del departamento de Sacatepéquez. De la Región Suroccidental, 10% de las pacientes provenía de Escuintla, 5% de San Marcos, 5% de Suchitepéquez y 2% de Retalhuleu. Finalmente, de la Región Noroccidental, el 3% de las pacientes provenía de Quiché, 3% de Sololá, 2% de Quetzaltenango y 2% de Totonicapán. Se puede apreciar que el mayor volumen de pacientes de la muestra proviene principalmente de la Región Metropolitana y de la Región Sur-occidental, seguidas de las Regiones Sur-oriental y Nor-occidental del país.

De acuerdo a la Tabla 7.3, el 85% de las pacientes que constituyeron la muestra fueron diagnosticadas con carcinoma de mama, siendo el más común de éstos el carcinoma ductal invasivo o infiltrante, que comienza en un conducto lácteo y penetra a través de la pared del conducto y crece en el tejido adiposo del seno (American Cancer Society, 2012). El resto de las pacientes fueron diagnosticadas con tipos de cáncer de mama menos comunes: el 10% fue diagnosticado con carcinoma de mama triple negativo, término que describe los cánceres de seno cuyas células carecen de receptores de estrógeno y progesterona, y no muestran un exceso de proteína HER2 en sus superficies (American Cancer Society, 2012). El 3% fue diagnosticado con carcinoma inflamatorio de mama, un tipo de cáncer en el que por lo general no se presenta un tumor, sino que hace que la piel del seno luzca rojiza, se sienta acalorada y tenga un aspecto de piel de naranja. Este cáncer suele tener una mayor probabilidad de metástasis y un peor pronóstico que el carcinoma ductal invasivo (American Cancer Society, 2012). Finalmente, el 2% de las pacientes fue diagnosticado con enfermedad de Paget del pezón, un tipo poco común que comienza en los conductos del seno y se propaga hacia la piel del pezón y después a la areola (American Cancer Society, 2012).

Respecto al estadio clínico del cáncer, la Tabla 7.4 muestra que el 37% de las pacientes fue diagnosticado en el estadio clínico IIIB. En este estadio, el tumor se ha diseminado a la pared torácica o ha causado hinchazón o ulceración de la mama, o se diagnostica como un cáncer inflamatorio de mama. Puede o no haberse diseminado a los ganglios linfáticos axilares, pero no se ha diseminado a otras partes del cuerpo. Se observa también que el 12% de las pacientes fueron diagnosticadas en el estadio IIA, una etapa temprana en la que no hay evidencia de un tumor en la

mama pero el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares aunque no a zonas distantes, el tumor mide 20mm o menos y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares o el tumor mide entre 22-50 mm pero no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares. El 10% de las pacientes fueron diagnosticadas en el estadio IIB, en el cual el tumor mide entre 20-50 mm y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares o el tumor mide más de 50mm pero no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares. El 13% de las pacientes fueron diagnosticadas en el estadio IIIA, tratándose de un cáncer de cualquier tamaño (generalmente mayor de 50mm) que se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares, pero no a otras partes del cuerpo. Finalmente, el 10% de las pacientes fueron diagnosticadas en el estadio IIIC, donde el tumor de cualquier tamaño que se ha diseminado a 10 o más ganglios linfáticos axilares, o a los ganglios linfáticos debajo de la clavícula, a los ganglios mamarios internos y ganglios axilares, o a los ganglios linfáticos sobre la clavícula (ASCO, 2012). Sin embargo, en un 18% de las pacientes diagnosticado con cáncer de mama no fue posible la clasificación de acuerdo al estadio, debido a un procedimiento quirúrgico previo, por lo general en otro centro hospitalario, que impide determinar la magnitud y extensión de la enfermedad con precisión.

Además del diagnóstico oncológico, las pacientes también presentaban alguna patología de base. Como se observa en la Tabla 7.3, el 23% de las pacientes cursaban con hipertensión arterial, y el 20% de las pacientes eran diabéticas. El resto de afecciones se clasificaron como otras, que constituyen el 18% del total. Estas incluyen alergia a algún antibiótico, hipotiroidismo con tratamiento, infección por *Pseudomonas*, asma, neuropatía; enfermedad acido-péptica, glaucoma y gastritis. La mayor parte de estas patologías se consideran como cambios crónico-degenerativos asociados a la edad.

En INCAN, durante el año 2010 se aplicó un total de 11.3% quimioterapias como tratamiento inicial en el sexo femenino para los casos nuevos detectados de cáncer. (Registro de Cáncer del INCAN, 2012). Durante el estudio, el 58% de las pacientes recibió quimioterapia neoadyuvante, aquella que se administra antes de la cirugía; el 40% recibió quimioterapia adyuvante, administrada luego de una mastectomía previa y un 2% de las pacientes recibió quimioterapia paliativa, dirigida a tratar los síntomas de la enfermedad diseminada y brindar una mejor calidad de vida a la paciente, como lo muestra la Tabla 7.5. La elección sobre el tipo de tratamiento se basa en las características clínicas del tumor y la paciente, y se apoya en datos bibliográficos sobre la efectividad clínica de la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante, así como la experiencia del médico tratante.

Los agentes citostáticos empleados en la quimioterapia por lo general se combinan en esquemas, cuya eficacia y tolerancia varían según sus componentes. Los esquemas se diseñan en base a principios de cinética celular, quimiosensibilidad del tumor y farmacodinamia de cada citostático

(Aguilar Morales, J. 2004). Por lo general los esquemas se denominan en base a los nombres de sus constituyentes, formando un acrónimo. En INCAN se emplean al menos 10 esquemas de quimioterapia. La Tabla 7.6 muestra la distribución de los tratamientos de quimioterapia de las pacientes del estudio de acuerdo a cada esquema: 8% de pacientes con esquema AC (doxorubicina + ciclofosfamida), 15% de pacientes con esquema AT (doxorubicina + taxano: docetaxel/paclitaxel), 18% de pacientes con esquema CAF (ciclofosfamida + doxorubicina + fluorouracilo), 25% de pacientes con esquema CEF (ciclofosfamida + epirrubicina + fluorouracilo), 3% de pacientes con esquema EC (epirrubicina + ciclofosfamida), 5% de pacientes con esquema ET (epirrubicina + taxano: docetaxel/paclitaxel), 7% de pacientes con esquema TAC (ciclofosfamida + doxorubicina + taxano: docetaxel/paclitaxel), 10% de pacientes con esquema TC (compuestos de platino (cisplatino/carboplatino) + taxano: paclitaxel/docetaxel), 3% con esquema TG (taxano: paclitaxel/docetaxel + gemcitabina). Finalmente, 5% de las pacientes recibieron otros esquemas. Para simplificar el análisis estadístico, se agruparon los esquemas que incluían un citostático en común o de la misma familia, resultando 26 pacientes para los esquemas CAF/CEF, 7 pacientes para los esquemas AC/EC, 12 pacientes para los esquemas AT/ET, 4 pacientes para el esquema TAC, 6 pacientes para el esquema TC y 5 pacientes para otros esquemas. Esto indica que los esquemas que incluyen ciclofosfamida-fluorouracilo-antracíclico son los más prescritos en INCAN para el tratamiento del cáncer de mama.

Reacciones adversas a la medicación

Al término del estudio, se identificó un total de 43 tipos de reacciones adversas, siendo el total de reacciones adversas observadas 2,245. Como lo muestra la Tabla 7.7, el mayor porcentaje de las reacciones adversas a la medicación identificadas corresponde a las pacientes que recibieron los esquemas CAF/CEF (43%), seguidos en menor proporción por los esquemas AT/ET y EC/AC. El resto de esquemas presentan una frecuencia menor del 12%. El esquema que menos efectos adversos presentó fue el esquema TAC.

Del total de reacciones adversas que se identificaron, el 30% corresponden a los efectos de toxicidad gastrointestinal, 24% corresponden a toxicidad hematológica y 20% se relacionan con alteraciones en piel y uñas (ver Tabla 7.8). El resto de reacciones que incluyen los cambios en la función mental y neurotoxicidad, efectos en la respuesta inmune, reacciones de hipersensibilidad y otras reacciones no superan el 15% del total.

Los resultados que presenta la Tabla 7.16 muestran que en el primer ciclo de quimioterapia, al menos el 30% de las pacientes en cualquiera de los esquemas presentó alguna reacción adversa a la medicación. Se observa que las reacciones adversas se mantienen relativamente constantes a lo largo del tratamiento con los esquemas CAF/CEF y TC. Con los esquemas AC/EC y otros

esquemas se observa que las reacciones adversas se incrementan durante el segundo ciclo de quimioterapia y disminuyen en el tercer ciclo. Respecto a los esquemas AT/ET y TAC, las reacciones adversas disminuyen a partir del primer ciclo de quimioterapia.

Efectos en la sangre: toxicidad hematológica

La reacción adversa sería más frecuente de los antineoplásicos, y que en ocasiones limita la dosis que se puede administrar, es la depresión de la médula ósea o mielodepresión. Sabemos que la formación y desarrollo de las células sanguíneas ocurre en la médula ósea. A través del proceso de hematopoyesis se forman 3 líneas celulares, de las cuales se derivan las células rojas, blancas y plaquetas. Todas ellas son afectadas por los medicamentos antineoplásicos, produciendo cuadros de anemia, leucopenia, trombocitopenia y/o neutropenia. Muchas veces, esta toxicidad suele ser acumulativa, y se manifiesta en ciclos avanzados del tratamiento. Sin embargo, las células sanguíneas difieren en su vida media en el plasma: Las células blancas y plaquetas tienen vidas medias cortas en circulación, por lo que la leucopenia es la manifestación más común de la mielosupresión, lo que conduce a un incremento en el riesgo de infección, de igual manera la trombocitopenia es bastante común; los eritrocitos tienen la vida media más prolongada de todas las células sanguíneas, por lo que la anemia suele ser menos frecuente (Martindale, 2009).

Como se observa en la Tabla 7.9, en todos los esquemas las pacientes presentaron signos de toxicidad hematológica, puesto que todas las pacientes presentaron anemia, leucopenia, neutropenia. Se aprecia que en general los esquemas AT/ET presentaron la menor frecuencia de valores relacionados con la toxicidad hematológica. Respecto de la neutropenia, cabe mencionar que los valores son relativamente menores a los valores dados para anemia, leucopenia y trombocitopenia, debido a que en los resultados de análisis de sangre, no todos los laboratorios clínicos biológicos realizaron el conteo de neutrófilos.

La Tabla 7.17 muestra que para todos los esquemas, las pacientes presentaron anemia de grado de severidad 1 (normal-10 g/dL). Sin embargo, en el esquema TAC se aprecia que un 25% de las pacientes presentaron anemia de grado de severidad 2 (10-8 g/dL). El porcentaje de pacientes con anemia grado 2 fue relativamente menor para los esquemas CAF/CEF (5%), AC/EC (5%) y AT/ET (6%). Asimismo, ninguna de las pacientes de la muestra presentó una anemia más profunda, grado 3 o 4. Como muestra la Tabla 7.9, los esquemas TC, TAC y otros esquemas presentaron el mayor porcentaje de anemia respecto a los otros esquemas y los esquemas AT/ET presentaron el menor porcentaje de anemia dentro de las pacientes del estudio.

Los porcentajes de leucopenia son muy similares a los resultados de anemia, como lo indica la tabla 7.9. Por otra parte, la Tabla 7.17 muestra también que todas las pacientes presentaron

leucopenia en grado de severidad 1 (normal- $3000/\text{mm}^3$), el 17% de las pacientes con el esquema TAC presentaron leucopenia en grado de severidad 2 ($3000-2000/\text{mm}^3$), así como el 10% para las pacientes con los esquemas AC/EC y 5% para los esquemas CAF/CEF.

Respecto a la función plaquetaria, la tabla 7.9 muestra que el esquema TC presentó el mayor porcentaje relativo de trombocitopenia, y los esquemas AC/EC el menor porcentaje. La Tabla 7.17 muestra que todas las pacientes presentaron trombocitopenia en grado de severidad 1 (normal- $75000/\text{mm}^3$), y ninguna de las pacientes de la muestra para todos los esquemas presentó una trombocitopenia más profunda durante los 3 ciclos de quimioterapia. De acuerdo a la literatura, entre los antineoplásicos que pueden afectar la función plaquetaria se encuentra el carboplatino, ciclofosfamida y doxorubicina (Comisión de Salud Pública, 2003).

Finalmente, la Tabla 7.17 muestra que todas las pacientes presentaron neutropenia en grado de severidad 1 (normal- $1500/\text{mm}^3$). Un 7 % de las pacientes en los esquemas AC/EC presentaron neutropenia en grado de severidad 2 ($1500-1000/\text{mm}^3$), así como un 1% en los esquemas CAF/CEF. Sin embargo el 1% de las pacientes con los esquemas CAF/CEF presentaron una neutropenia en grado de severidad 3 ($1000-500/\text{mm}^3$).

Cabe destacar que un mayor porcentaje de pacientes con el esquema TAC presentaron anemia y leucopenia más profunda. El cisplatino y las antraciclina (doxorubicina, epirubicina) pueden causar severa mielosupresión, pero otros efectos tóxicos son más importantes para determinar la dosis máxima administrada. Por el contrario, la mielosupresión es la limitante de la dosis para el carboplatino. El cisplatino induce toxicidad renal que puede producir anemia por un decremento en la producción de eritropoyetina (Martindale, 2009). De acuerdo a la revisión literaria varios de los citostáticos producen mielodepresión, pero se considera que existe un efecto de sinergismo de suma al combinar en un mismo esquema medicamentos antineoplásicos que producen un gran porcentaje de mielodepresión. Sin embargo, se sabe que el nadir (recuento hematológico más bajo para un paciente dado en un período de tiempo determinado) se observa entre los días 10 y 15, y la recuperación en el día 21 aproximadamente, por lo que al momento del examen de sangre antes del siguiente ciclo de quimioterapia, muchas de las células sanguíneas se habrán recuperado. Valdría la pena considerar qué citostáticos presentan la recuperación más lenta de las células sanguíneas, como el cisplatino (Lacy, Charles F. et. al. 2011).

Efectos en la respuesta inmune

Muchos antineoplásicos producen una supresión de la inmunidad normal del cuerpo, lo que aumenta el riesgo de infección. Los linfocitos están involucrados en la inmunidad humoral y mediada por células del organismo. La disminución en el conteo de neutrófilos y leucocitos refleja

la supresión de la inmunidad normal causada por los antineoplásicos, lo cual aumenta el riesgo de infección y disminuye la capacidad de los pacientes de resistir a la infección. Muchos de los antineoplásicos tienen por sí mismos propiedades inmunosupresoras, aunque el grado varía considerablemente y depende de la dosis y el esquema aplicado (Martindale, 2009).

Como resultado, las pacientes del estudio presentaron algún tipo de infección en el curso del tratamiento de quimioterapia. La tabla 7.10 muestra que todas las pacientes presentaron infección del tracto respiratorio superior e infección por virus de herpes en la mucosa oral o en la piel. El porcentaje de infección del tracto respiratorio superior fue mayor con los esquemas EC/AC y TC y fue menor con el esquema TAC. El porcentaje de herpes fue mayor con los esquemas AT/ET y TAC, y fue significativamente menor con otros esquemas. Únicamente con los esquemas TAC y CAF/CEF se observó infección urinaria y candidiasis oral.

La tabla 7.17 revela que todas las pacientes manifestaron alguna infección del tracto respiratorio superior en grado de severidad 1 (síntomas moderados, tratamiento oral indicado), siendo un 38% con los esquemas AC/EC, 28% con el esquema TC, 27% con otros esquemas, 23% con los esquemas CAF/CEF, 19% con los esquemas AT/ET y 17% con el esquema TAC. Sin embargo, en algunos casos se requirió la administración de antibióticos (severidad grado 2: antibióticos, antifúngicos, antivirales indicados, intervención médica) siendo un 8% en las pacientes con los esquemas AT/ET, 6% en las pacientes con el esquema TC y 4% en las pacientes con los esquemas CAF/CEF. Como muestra la Tabla 7.10, 8% de las pacientes con el esquema TAC y 1% de las pacientes con los esquemas CAF/CEF presentaron candidiasis oral. Todas las pacientes del estudio presentaron herpes, manifestada como aftas bucales o ampollas y erupciones en la piel de tórax, que de acuerdo a los resultados fue el 28% de las pacientes con los esquemas AT/ET, 25% de las pacientes con el esquema TAC, 22% de las pacientes con el esquema TC, 14% de las pacientes con los esquemas AC/EC, 13% de las pacientes con los esquemas CAF/CEF y 7% de las pacientes con otros esquemas. De igual manera, 33% de las pacientes con otros esquemas manifestaron dolor de garganta, 25% con el esquema TAC, 19% con los esquemas AC/EC, 15% con los esquemas CAF/CEF y 8% con los esquemas AT/ET.

Estos resultados se relacionan estrechamente también con los episodios de fiebre, que se observó, como lo muestra la Tabla 7.15, en 33% de las pacientes con el esquema TAC y otros esquemas, 22% con los esquemas AT/ET y TC y 17% con los esquemas CAF/CEF.

Sin embargo, es importante mencionar que una de las limitantes que se presentó en la realización de este estudio fue el hecho que en algunos ciclos, no se contó con los resultados de los exámenes de laboratorio en el expediente clínico de las pacientes. Se debió en muchas ocasiones a que no se adjuntaban de inmediato al expediente, o permanecían con las secretarías, pérdida de

los papeles o la paciente acudía a su tratamiento sin haber realizado los exámenes de rutina en un ciclo particular.

Efectos en el tracto gastrointestinal

Muchos antineoplásicos producen alteraciones gastrointestinales, tales como diarrea o estreñimiento. Como lo muestra la Tabla 7.11, que todas las pacientes del estudio presentaron estreñimiento en alguno de los 3 ciclos de quimioterapia, siendo un 62% para las pacientes con los esquemas AC/EC, 40% para ambos esquemas CAF/CEF y otros esquemas, 39% para las pacientes con los esquemas AT/ET y 8% para las pacientes con el esquema TAC, todos ellos en grado de severidad 1 (síntomas ocasionales o intermitentes, tratamiento sintomático). Respecto a la severidad de los síntomas, de acuerdo a la Tabla 7.17, el 37% de las pacientes con los esquemas CAF/CEF presentaron diarrea, el 33% para ambos esquemas AC/EC y TAC, 27% en otros esquemas y 17% y 14% respectivamente para las pacientes con los esquemas TC y AT/ET, todos ellos en grado 1 de severidad (<de 4 evacuaciones/día). En grado de severidad 2 (4-6 evacuaciones/día) encontramos el 17% de las pacientes con el esquema TAC, 11% de las pacientes con los esquemas AT/ET, 6% de las pacientes con los esquemas CAF/CEF y un 5% para las pacientes con los esquemas AC/EC. Ninguna de las pacientes del esquema TC presentó diarrea en grado de severidad 2. En grado de severidad 3 (≥ 7 evacuaciones/día, hospitalización requerida), encontramos 11% de las pacientes en el esquema TC, 8% de las pacientes en el esquema TAC y 3% en los esquemas AT/ET.

Muchas veces la diarrea producida por los antineoplásicos suele ser del tipo osmótica. Además, la diarrea severa produce alteraciones electrolíticas, sumadas a la pérdida de apetito y vómitos. Los cambios electrolíticos que se producen tras una diarrea severa pueden requerir atención hospitalaria.

Otros efectos sobre el tracto gastrointestinal son la náusea y vómitos, efectos adversos comunes de los antineoplásicos, y para la mayor parte de los pacientes representan las mayores molestias de la quimioterapia. Una vez experimentados, la náusea y vómitos anticipados pueden ocurrir al advertir al personal de enfermería o en presencia de las agujas. Los antineoplásicos inducen el vómito a través de una acción central por medio del quimiorreceptor en la zona gatillo y a través de una acción periférica en el tracto gastrointestinal. Varios neurotransmisores están implicados en el proceso, incluyendo acetilcolina, histamina, encefalinas, dopamina y serotonina. La corteza cerebral es el probablemente la responsable del vómito anticipatorio. Algunas pacientes son más susceptibles a la emesis que otras. El potencial emético de los antineoplásicos varía en términos de severidad e incidencia, y dependen de la dosis, la vía de administración y el esquema de administración. Algunas veces la combinación de antineoplásicos en esquemas de quimioterapia

resulta en una mayor incidencia de vómitos que la esperada para cada uno de los constituyentes (Martindale, 2009).

Por su efecto emetogénico, los antineoplásicos están clasificados de acuerdo a su potencial emético, los vómitos son severos con cisplatino y altas dosis de ciclofosfamida. Los taxanos (paclitaxel, docetaxel), doxorubicina, bajas dosis de ciclofosfamida y altas dosis de metotrexato producen vómitos moderados. Finalmente, el fluorouracilo y bajas dosis de metotrexato tienen un bajo potencial emetogénico (Martindale, 2009). Se considera que se produce un efecto de sinergismo de suma al combinar en un esquema medicamentos citostáticos con potencial emetogénico alto o medio.

La Tabla 7.17 permite apreciar que durante los primeros 3 ciclos de quimioterapia, todas las pacientes del estudio experimentaron episodios de náusea de grado de severidad 1 (pérdida del apetito con alteración de hábitos alimentarios), siendo el 72% y 71% de las pacientes con los esquemas TC y AC/EC respectivamente; 59% y 58% de las pacientes con los esquemas CAF/CEF y TAC respectivamente; finalmente 53% de las pacientes con otros esquemas y 50% de las pacientes con los esquemas AT/ET. También se manifestaron episodios de náusea de grado de severidad 2 (disminución de la alimentación oral con pérdida de peso, deshidratación o mala nutrición), siendo el 15% en las pacientes con los esquemas CAF/CEF, un 13% para las pacientes con otros esquemas, y 6% para ambos esquemas AT/ET y TC. En las pacientes con los esquemas AC/EC no se presentó náusea de grado 2 de severidad, pero sí encontramos un 5% de grado 3 (inadecuada alimentación oral calórica o de líquidos, NPT u hospitalización).

En cuanto a los vómitos, la Tabla 7.17 muestra de igual manera que todas las pacientes del estudio experimentaron episodios de vómitos durante los primeros 3 ciclos de su tratamiento de quimioterapia. En grado de severidad 1 (1-2 episodios/día), los mayores porcentajes los presentan las pacientes con los esquemas CAF/CEF y AC/EC con 46% y 43% respectivamente. Luego 33% en los esquemas AT/ET y TAC y un porcentaje menor en las pacientes con los esquemas TC y otros. En grado de severidad 2 (3-5 episodios/día), se encontró un 33% para ambos esquemas AC/EC y TAC, 22% y 21% en las pacientes con los esquemas AT/ET y CAF/CEF respectivamente y 11% en las pacientes con el esquema TC. Finalmente, en grado de severidad 3 (≥ 6 episodios/día, NPT u hospitalización) se obtuvo un 10% para las pacientes con los esquemas AC/EC y un 4% para las pacientes con los esquemas CAF/CEF. De igual manera, los vómitos severos pueden causar alteraciones electroquímicas y cambios hemodinámicos que pueden requerir intervención médica hospitalaria.

Si bien los efectos de los antineoplásicos en el tracto gastrointestinal conducen a anorexia, mala absorción, mal nutrición y al hecho de perder peso, la terapia con antineoplásicos para el cáncer de

mama también ha sido asociada con ganancia de peso, algunas veces dramática. Aparentemente, la ganancia de peso es más común en mujeres pre menopáusicas, en aquellas que reciben esquemas multi drogas y en aquellas tratadas por un largo período de tiempo (Martindale, 2009). De acuerdo a la Tabla 7.11, todas las pacientes del estudio padecieron anorexia, el mayor porcentaje lo presentaron las pacientes con otros esquemas (80%), así como un 50% en las pacientes con el esquema TC. Los esquemas CAF/CEF y EC/AC presentaron un porcentaje similar, siendo 43% y 43% respectivamente; 25% en las pacientes con los esquemas AT/ET. Solamente 17% de las pacientes en el esquema TAC presentaron anorexia.

Un pequeño estudio subsecuente sugiere que la quimioterapia adyuvante basada en doxorubicina y ciclofosfamida, con o sin un taxano, puede no estar asociada con una ganancia de peso significativa, aunque los pacientes pueden experimentar cambios desfavorables en la masa corporal. La Tabla 7.11 muestra también que el 6% de las pacientes con el esquema TC manifestaron un aumento en el apetito, así como el 3% de las pacientes con los esquemas AT/ET y el 1% de las pacientes con los esquemas CAF/CEF.

Entre otros efectos de los antineoplásicos en el tracto gastrointestinal identificados se tiene el aumento de la salivación, reportado por el 3% de las pacientes con los esquemas CAF/CEF (ver Tabla 7.11). Por el contrario, todas las pacientes del estudio experimentaron sequedad bucal: 39% para el esquema TC, 33% para los esquemas EC/AC, TAC y otros esquemas, 22% y 21% respectivamente para las pacientes con los esquemas AT/ET y CAF/CEF. Asimismo, todas las pacientes presentaron cambios en el gusto, siendo el 50% de las pacientes con el esquema TAC, 48% en los esquemas AC/EC, 42% en los esquemas CAF/CEF, 36% en los esquemas AT/ET, 33% en el esquema TC y 27% en las pacientes con otros esquemas. Esto se debe también a la alteración de las células de la mucosa oral, que afecta también las papilas gustativas, y se evidencia también en la hiperpigmentación de la lengua que presentaron algunas pacientes, de lo cual se hablará más adelante.

Finalmente, todas las pacientes manifestaron malestar estomacal manifestado como una irritación del tracto gastrointestinal o pirosis. De acuerdo a la Tabla 7.11, la irritación gastrointestinal se manifestó en el 43% de las pacientes con los esquemas AC/EC, 42% en el esquema TAC, 39% en los esquemas AT/ET, 26% en los esquemas CAF/CEF y 22% en el esquema TAC.

El sufrimiento asociado a la mucositis oral es para las pacientes una de las peores molestias para muchos pacientes que reciben quimioterapia. Además del dolor y la disfagia, la mucosa ulcerada es un portal de entrada para bacterias que pueden producir infección (Martindale. 2009). Como lo revela la Tabla 7.11, todas las pacientes manifestaron inflamación con o sin sangrado de las encías, siendo el 33% de las pacientes con el esquema TAC, 29% de las pacientes con los

esquemas AC/EC, 20% de las pacientes con otros esquemas, 17% con los esquemas CAF/CEF, 14% con los esquemas AT/ET y 11% con el esquema TC. Esto está relacionado estrechamente a la depresión del sistema inmune y al aumento del riesgo de infección, que se manifestó en las pacientes del estudio como gripe, dolor de garganta y herpes oral, como se explicó previamente.

Efectos en la piel, uñas y mucosas

La alopecia es otro de los efectos adversos más significativos para las pacientes por el impacto psicosocial que produce. Suele ocurrir con varios antineoplásicos, suele ser severa con doxorubicina y epirubicina, ciclofosfamida, y taxanos como docetaxel y paclitaxel. Se ha sugerido el uso de frío local (hipotermia local) como un intento para prevenir o reducir la alopecia inducida por quimioterapia (Martindale, 2009). Todas las pacientes del estudio sufrieron alopecia, como lo indica la Tabla 7.17, en grado de severidad 1 (pérdida del cabello <50% de lo normal, no evidente a larga distancia) se observa el 78% de las pacientes en el esquema TC, 72% en los esquemas AC/EC, 64% en el esquema AT/ET, 62% en los esquemas CAF/CEF, 50% en el esquema TAC y 27% en las pacientes con otros esquemas. En grado de severidad 2 (pérdida del cabello \geq 50% de lo normal, impacto psicosocial) se observa 40% en las pacientes con otros esquemas, 36% en los esquemas AT/ET, 33% en los esquemas CAF/CEF, 24% en los esquemas AC/EC, 22% en el esquema TC y 17% en el esquema TAC. Normalmente, la pérdida de cabello suele ser progresiva a partir del primer ciclo, sin embargo, resulta interesante observar la Tabla 7.16, que muestra que las pacientes con los esquemas AC/EC presentaron un alto porcentaje de alopecia en grado 2 (71%) luego del primer ciclo, es decir de mayor severidad comparado con los otros esquemas. Los esquemas AT/ET presentaron el mayor porcentaje de alopecia en grado 1 (83%).

Los agentes alquilantes como ciclofosfamida y antibióticos citostáticos como la doxorubicina y epirubicina están asociados con hiperpigmentación de la piel y uñas. Asimismo, los taxanos como paclitaxel y docetaxel se asocian con cambios distróficos en las uñas (Martindale, 2009). La Tabla 7.12 muestra que todas las pacientes del estudio presentaron hiperpigmentación en las uñas en forma de bandas hiperpigmentadas transversas. Se observó en el 67% de las pacientes con los esquemas CAF/CEF, EC/AC y TAC; 64% con los esquemas AT/ET, 47% con otros esquemas y el 22% de las pacientes con el esquema TC. Se observa que la hiperpigmentación ungueal es más frecuente en las pacientes con aquellos esquemas que incluyen ciclofosfamida y el efecto parece ser sinérgico con doxorubicina o epirubicina. La incidencia fue un poco menor en los esquemas AT/ET que no incluyen ciclofosfamida, y muchísimo menor en el esquema TC que no incluye un antracíclico. Asimismo, se observó que 52% de las pacientes con los esquemas EC/AC presentaron hiperpigmentación de las palmas de las manos o las plantas de los pies, 42% de las pacientes con el esquema TAC, 37% con los esquemas CAF/CEF, 27% con otros esquemas, 25%

con los esquemas AT/ET, y 11% con el esquema TC. Esto muestra que no siempre los cambios ungueales se asocian a cambios en la pigmentación de las palmas o las plantas, que se manifestó como oscurecimiento de la piel de forma uniforme o como puntos oscuros y aislados similares a lunares. En menor cantidad, se observó cambios en la pigmentación de la lengua, manifestados como una coloración violeta en forma paralela a la longitud de la lengua, siendo el 25% con los esquemas AT/ET y TAC, 24% con los esquemas AC/EC, 21% con los esquemas CAF/CEF, 11% con el esquema TC y 0% con otros esquemas. Los cambios en la mucosa oral y la hiperpigmentación de la lengua están asociados también a los cambios en el gusto.

Finalmente, la Tabla 7.12 muestra también que se observó el oscurecimiento del trayecto venoso en el 19% de las pacientes con los esquemas CAF/CEF, así como en el 14% con los esquemas AT/ET, 13% con otros esquemas, 8% con el esquema TAC y 5% con los esquemas EC/AC. Se ha descrito que puede presentarse hiperpigmentación difusa o con una distribución lineal en torno a los trayectos vasculares utilizados para la administración de los citostáticos. El fluorouracilo puede causar hiperpigmentación de la piel, uñas y mucosa oral siguiendo un patrón serpenteante de distribución venosa o simplemente formando máculas (Allevato, M. 2008). Se observó también que 3% de las pacientes con los esquemas AT/ET presentaron eritema y calor en las manos. Las reacciones de hipersensibilidad cutánea se discuten más adelante.

La extravasación es la salida no intencionada de un fármaco citostático durante su administración intravenosa hacia los espacios perivascular y subcutáneo, y es un incidente oncológico cuya incidencia exacta se desconoce (Estévez-Conde D. Mateu de Antonio, J., 2011). Existen varios factores de riesgo frente a la extravasación. Dentro de aquellos factores que se relacionan con el paciente encontramos que en los pacientes con tratamiento de quimioterapia intravenosa la extravasación es más frecuente debido a que suelen presentar venopunciones múltiples, flebitis (limita los sitios de acceso venoso), linfedema (por cirugía previa) y debilidad generalizada, así como en pacientes diabéticos con historia de enfermedades vasculares periféricas. Como lo muestra la Tabla 7.3, el 23% de las pacientes padecían de hipertensión arterial y 20% eran diabéticas. Durante la aplicación de la quimioterapia, se suelen alternar los brazos de las pacientes para canalizar las venas. Sin embargo, para las pacientes con quimioterapia adyuvante que han sido intervenidas quirúrgicamente por mastectomía reciente, en la práctica clínica se suele utilizar únicamente el brazo opuesto al seno intervenido, lo cual puede promover más la irritación venosa y el riesgo de extravasación severa.

Otro factor de riesgo frente a la extravasación es la magnitud del daño tisular relacionada con la naturaleza del medicamento extravasado, la cantidad y concentración del medicamento extravasado, el tiempo de exposición, el volumen infiltrado en los tejidos y el sitio de infiltración

(Comisión de Salud Pública, 2003). De acuerdo los resultados de la Tabla 7.17, se halló que el 42% de las pacientes con los esquemas AT/ET sufrieron algún episodio de extravasación. De igual manera, 41% de las pacientes con los esquemas CAF/CEF, 38% de las pacientes con los esquemas AC/EC, 17% de las pacientes con el esquema TAC, 13% de las pacientes con otros esquemas y 6 % de las pacientes con el esquema TC. Es decir, todas las pacientes de la muestra experimentaron algún episodio de extravasación en grado 2 de severidad (eritema asociado con síntomas: edema, dolor, endurecimiento, flebitis). Sin embargo, el 3% de las pacientes con el esquema CAF/CEF manifestaron episodios de extravasación en grado 3 de severidad (ulceración o necrosis, daño tisular severo).

Las consecuencias clínicas de las extravasaciones pueden ir desde una ligera irritación local hasta el dolor severo, necrosis tisular, ulceración cutánea e invasión de estructuras más profundas, que puede llegar a causar pérdida de la función del miembro afectado, es por ello que cada caso de extravasación debería de ser tratado como una urgencia médica. Los citostáticos también se clasifican según su capacidad potencial de agresión tisular una vez extravasados. Entre los agentes citostáticos clasificados como vesicantes se encuentran el cisplatino (en concentración > 0.4mg/mL), la doxorubicina, epirubicina y paclitaxel. Se consideran como irritantes docetaxel, ciclofosfamida, cisplatino (<0.4 mg/mL), fluorouracilo y gemcitabina. El carboplatino y metotrexato se consideran sustancias no agresivas (Estévez-Conde D. Mateu de Antonio, J., 2011). Tanto los esquemas CAF y CEF como los esquemas AT y ET contienen al menos un citostático vesicante y uno irritante, aunque las extravasaciones de grado 3 de severidad se encontraron solamente en las pacientes de los esquemas CAF y CEF. Se encontró un mayor número de episodios de extravasación de grado 2 en todas las pacientes con esquema de quimioterapia que incluía doxorubicina o epirubicina, ambos vesicantes.

Otro de los factores de riesgo para la extravasación tiene que ver con la técnica de administración, y aumenta el riesgo cuando se cuenta con personal mal adiestrado, así como la localización inadecuada de la punción. Es hacia estos factores relacionados con la técnica de administración que se deben emprender acciones para reducir el riesgo de extravasación en INCAN.

Reacciones de hipersensibilidad

Asimismo, durante la aplicación de la quimioterapia, pueden suceder reacciones de hipersensibilidad inmediata. Estas reacciones se consideran de alto riesgo con paclitaxel, de riesgo moderado con doxorubicina y epirubicina (antraciclina), cisplatino y carboplatino, docetaxel y metotrexato; de bajo riesgo se consideran la ciclofosfamida y fluorouracilo (Comisión de salud pública, 2003). La Tabla 7.17 muestra que todas las pacientes del estudio sufrieron algún tipo de reacción durante la infusión de la quimioterapia, a saber de grado 1 de severidad (reacción

transitoria moderada, sin interrupción de la infusión ni intervención indicada), el 6% de las pacientes con los esquemas AT/ET que incluyen paclitaxel, 5% en las pacientes con los esquemas AC/EC, 8% en las pacientes con el esquema TAC y 3% de las pacientes con los esquemas CAF/CEF. Se encontró asimismo que el 13% de las pacientes con otros esquemas presentó algún tipo de reacción, pero no se considera este dato representativo de la muestra. De igual manera, en grado 2 de severidad (interrupción de la infusión, responde pronto al tratamiento sintomático), 6% de las pacientes con los esquemas AT/ET y TC y 5% de las pacientes con los esquemas AC/EC. Solamente 1% de las pacientes con los esquemas CAF/CEF presentaron alguna reacción de grado de severidad 2.

Entre los síntomas y signos de hipersensibilidad inmediata que producen alguna reacción relacionada con la infusión se encuentran, en el sistema respiratorio: disnea, dificultad para hablar; en la piel prurito, angioedema o urticaria; en el sistema cardiovascular dolor torácico, taquicardia, hipotensión o arritmias; en el sistema nervioso central agitación y ansiedad; y en el sistema gastrointestinal, dolor abdominal náuseas, diarrea o vómitos (Estévez-Conde D. Mateu de Antonio, J., 2011). Se aprecia que se reportaron un mayor porcentaje de reacciones relacionadas con la infusión en aquellas pacientes con esquemas que contienen algún taxano (paclitaxel) y antraciclinas (doxorubicina, epirubicina) (ver Tabla 7.13).

La hipersensibilidad a los antineoplásicos produce también reacciones cutáneas, incluyendo rash alérgico, angioedema y prurito. Respecto a las reacciones de hipersensibilidad cutánea, la Tabla 7.13 muestra que las pacientes con el esquema TC presentaron el mayor porcentaje de rash (22%), 17% en las pacientes con el esquema TAC, 13% en las pacientes con otros esquemas y 3% en las pacientes con los esquemas CAF/CEF y AT/ET. No se observaron reacciones de rash en las pacientes con los esquemas AC/EC.

Efectos en la función mental y neurotoxicidad

La quimioterapia también ha sido asociada con cambios psiquiátricos, tales como ansiedad, depresión y cambios en el comportamiento. Se ha indicado que los pacientes que reciben quimioterapia inevitablemente sufren algún nivel de estrés emocional, asociado en parte con los efectos adversos de los antineoplásicos. La quimioterapia puede producir también cambios cognitivos, afectando funciones como la memoria, razonamiento, concentración y habilidades de lenguaje. Los antineoplásicos pueden producir efectos neurotóxicos centrales directos o pueden afectar de forma indirecta la función cerebral a través de otros efectos adversos como la anemia (Martindale, 2009).

De acuerdo a la Tabla 7.14, se observó que 8% de las pacientes tratadas con el esquema TAC y 6% con los esquemas CAF/CEF presentaron algún grado de depresión o ansiedad. De igual manera, todas las pacientes experimentaron episodios de insomnio, siendo el 25% con el esquema TAC, 20% con otros esquemas, 19% con los esquemas AC/EC, 17% con el esquema TC, 15% con los esquemas CAF/CEF y 11% con los esquemas AT/ET. Asimismo, 20% de las pacientes con otros esquemas y 14% de las pacientes con los esquemas EC/AC manifestaron pérdida de la memoria. También 8% de las pacientes con los esquemas AT/ET y 6% con otros esquemas presentaron dolor neuropático de los miembros inferiores. Los resultados muestran también que 29% de las pacientes con los esquemas EC/AC presentaron episodios de mareos, así como el 22% con el esquema TC, 17% con el esquema TAC, 12% con los esquemas CAF/CEF, y 8% con los esquemas AT/ET. Finalmente, todas las pacientes del estudio presentaron adormecimiento de las manos y/o de los pies, siendo el 53% en las pacientes con los esquemas AT/ET, 44% con el esquema TC, 33% con los esquemas AC/EC, 27% con los esquemas CAF/CEF y otros esquemas y 25% con el esquema TAC.

De acuerdo a la revisión literaria realizada, el paclitaxel y el cisplatino están asociados con neuropatía autonómica como efecto neurotóxico; el fluorouracilo se asocia con síndromes cerebelosos, afectando la coordinación motora y sensorial y el equilibrio; el cisplatino, ciclofosfamida y fluorouracilo se asocian también con encefalopatía cerebral y carboplatino, cisplatino y paclitaxel han sido asociados a neuropatía periférica (Comisión de Salud Pública, 2003).

Otros efectos observados

Como lo revela la Tabla 7.15 el porcentaje de astenia y/o adinamia fue de 60% para las pacientes con otros esquemas, 28% en el esquema TC, 23% en los esquemas CAF/CEF, 19% en los esquemas AT/ET y 14% en los esquemas AC/EC. Llama la atención que ninguna de las pacientes con el esquema TAC manifestó astenia o adinamia. Los resultados muestran también que episodios de alteración del nivel de glucosa se registraron en el 5% de las pacientes con los esquemas EC/AC. De acuerdo a la bibliografía, la ciclofosfamida puede producir un síndrome semejante a la secreción inadecuada de hormona antidiurética, lo que produce una alteración en el metabolismo de los carbohidratos (Martindale, 2009).

La astenia o adinamia se relaciona estrechamente con el dolor óseo en los miembros inferiores. El gráfico muestra que todas las pacientes del estudio presentaron dolor óseo, siendo el 67% de las pacientes con el esquema TC, 64% con los esquemas AT/ET, 60% con otros esquemas, 48% con los esquemas AC/EC, y 42% con los esquemas CAF/CEF y TAC (Tabla 7.15).

Asimismo, la Tabla 7.15 muestra que todas las pacientes del estudio presentaron cefalea, siendo el 58% de las pacientes con el esquema TAC, 57% con los esquemas AC/EC, 56% con el esquema TC, 53% con otros esquemas, 51% con los esquemas CAF/CEF y 47% con los esquemas AT/ET. Asimismo, todas las pacientes experimentaron episodios de escalofríos, siendo más frecuente en las pacientes con otros esquemas (20%) y con el esquema TAC (17%), y en menor frecuencia para los esquemas AT/ET y TC (11%) y los esquemas CAF/CEF y AC/EC (10%).

La quimioterapia también causa efectos en las gónadas. En las mujeres los antineoplásicos pueden actuar en los ovarios y producen una pérdida de los folículos primordiales con un fallo en la ovulación, oligomenorrea o amenorrea, y fallo en la función endócrina que resulta en una pérdida del libido y síntomas de menopausia. Estos efectos se han asociado frecuentemente a los agentes alquilantes como ciclofosfamida. La Tabla 7.15 muestra también que 25% de las pacientes con el esquema TAC, 22% con los esquemas AT/ET, 14% con los esquemas CAF/CEF, 11% con el esquema TC y 5% con los esquemas AC/EC presentaron algún cambio en el ciclo menstrual.

Entre otras reacciones adversas observadas, la Tabla 7.15 revela que el 6% de las pacientes con los esquemas CAF/CEF manifestaron irritación en los ojos. Se ha reportado cierta asociación entre el tratamiento sistémico con fluorouracilo y diversos tipos de toxicidad ocular, incluidos casos de irritación, lagrimeo excesivo e irrigación en los ojos (Martindale, 2009).

Clasificación de las reacciones adversas a la medicación mediante el algoritmo de causalidad

Se utilizó el algoritmo de Karch – Lasagna modificado (ver Anexo10), para determinar la causalidad entre las reacciones adversas identificadas y los fármacos administrados. Sin embargo, el establecer una relación causal se condiciona debido a que una reacción adversa ocurre por lo general como consecuencia de la acción conjunta del medicamento administrado y otros factores que contribuyen a su aparición. En este estudio, el demostrar una relación causal entre los antineoplásicos administrados y las reacciones adversas a la medicación identificadas fue difícil y complejo, sobre todo cuando las reacciones adversas pueden ser producidas por muchos medicamentos y otras causas, y cuando el mismo medicamento puede producir diversos síntomas o síndromes. Por ejemplo, la náusea y vómitos dependen del potencial emético de los citostáticos administrados, pero también existe un componente psicológico en el cual la paciente se encuentra ya predispuesta debido a experiencias previas. De acuerdo a la Tabla 7.18, el 51% de las reacciones adversas a la medicación identificadas se clasificaron como definidas por su relación de causalidad, entre estas se encuentra la alopecia, náuseas y vómitos, y la toxicidad gastrointestinal; 30% se clasificaron como probables, 17% se clasificaron como posibles y 2% condicionales.

Muchas de las reacciones adversas a la medicación que se observan con los antineoplásicos son derivadas de su mecanismo de acción citostático no selectivo.

Prevención de reacciones adversas a la medicación – RAM-

Durante el tiempo de estudio se identificaron aspectos de mejora que pueden colaborar en la prevención de reacciones adversas a la medicación en el Área de Aplicación de Quimioterapia de INCAN. Se realizaron un total de 11 acciones dirigidas a la capacitación del personal de enfermería y a proveer de material bibliográfico de fácil consulta, sumado a la colaboración con el Comité de Farmacovigilancia, así como información para la paciente (ver tabla 7.19).

Se elaboraron 2 copias del material bibliográfico que se encuentran en la estación de enfermería y en la farmacia del hospital. En este material se encuentran las monografías con los medicamentos citostáticos más prescritos en INCAN, incluyendo el nombre, forma de almacenamiento, forma de preparación y administración, compatibilidad con envases y equipos, vías y formas de administración, precauciones en la administración, efectos adversos e información al paciente. Este será un material bibliográfico de fácil y rápida consulta sobre la información básica de los antineoplásicos.

Se elaboró también un cuadro que indica la forma adecuada de preparar y administrar los antineoplásicos, que incluye el nombre del medicamento, la presentación, la forma de reconstitución atendiendo si es un vial líquido o un polvo liofilizado, forma de administración, precauciones y estabilidad. Este cuadro se colocó en la estación de enfermería y en el área de preparación de quimioterapia para consulta rápida.

Se realizaron asimismo tres capacitaciones al personal de enfermería, dos de ellas dirigidas a todo el personal y una dirigida únicamente para quienes laboran en el área de aplicaciones de quimioterapia. Se trató el tema de los principios de la quimioterapia, el manejo y manipulación de citostáticos en quimioterapia y seguridad laboral. La elección de los temas se basó en la observación de la necesidad y la deficiencia en el conocimiento en estos tres aspectos (Ver Anexos 3, 4 y 5).

Para minimizar el riesgo de extravasación relacionado con la técnica de administración se elaboró material que indica la secuencia correcta de administración de los antineoplásicos atendiendo al grado de irritación de los tejidos, iniciando con la premedicación, continuando con los citostáticos inocuos, siguiendo con los irritantes y finalizando con los vesicantes, de acuerdo a la literatura consultada (ver Anexos 7 y 8). El material gráfico que se implementó en el Área de Aplicación de Quimioterapia incluye también información sobre los diluyentes de cada citostático, información

que indica qué citostáticos requieren refrigeración y cuáles son fotosensibles y requieren protegerse de la luz para conservar su estabilidad (ver Anexo 7).

Durante el período en que se realizó el estudio se identificó que la falta de recursos económicos y la impresión que tiene la paciente y los familiares, en algunos casos, de que el tratamiento de quimioterapia produce serias molestias en la paciente, son razones que afectan la adherencia al tratamiento o favorecen la interrupción del mismo una vez aplicado el primer ciclo de quimioterapia. Sabemos que el protocolo de tratamiento para el cáncer de mama incluye 6 ciclos de quimioterapia, cada uno de los cuales implica un gasto oneroso cada 21 días que incluye: el pago de la consulta, exámenes de laboratorio y de gabinete, medicamentos citostáticos, medicamentos para la premedicación y cuidados posteriores. Sin embargo, se considera que la desinformación de la paciente y la familia constituye la razón más poderosa que colabora en la desertación al tratamiento, pues se observó que muchas pacientes desconocen los efectos adversos que pueden experimentar durante su tratamiento de quimioterapia. Cuando el tratamiento se interrumpe en los ciclos iniciales, se producen todos los efectos adversos en la paciente sin lograr el objetivo del tratamiento, debiendo volver a comenzar de nuevo el tratamiento desde el inicio y el tiempo para ello promueve el avance del cáncer. Todo esto podría mejorarse sustancialmente con la implementación de un programa de Atención Farmacéutica y Educación Sanitaria para mejorar la adherencia de las pacientes al tratamiento.

En vista de lo observado, se elaboró material gráfico informativo dirigido a la paciente con cáncer de mama que incluye información sobre qué es el cáncer de mama, los tratamientos, los efectos adversos, la alimentación recomendada y cuidados, precauciones y recomendaciones durante el tratamiento (ver Anexo 6). Aunque este material no se había planificado inicialmente, se elaboró en base a la necesidad de conocimiento de las pacientes sobre su patología, y cuidados que deben de considerar. Es así como se proporcionó Educación Sanitaria a las pacientes del estudio durante cada sesión de farmacovigilancia, lo cual ayudó a mejorar la relación de confianza con la paciente, contribuye a la mejor adherencia y a que el tratamiento de quimioterapia sea una experiencia más agradable para las pacientes.

Respecto a las limitantes del estudio, se debe indicar que no fue posible realizar la documentación del número de lote, fecha de vencimiento y otros datos de cada medicamento citostático debido a que el sistema de preparación de las mezclas endovenosas no permite la recuperación del empaque secundario, por el volumen de pacientes y al acceso limitado al área de preparación. Estos datos son de importancia para poder realizar reportes al Programa Nacional de Farmacovigilancia a través de la notificación en la Boleta Amarilla, pues permiten trazar los medicamentos a través de su número de lote. Asimismo, no se obtuvieron datos confiables sobre la

pérdida de peso durante el tratamiento de quimioterapia, debido a que solamente se conoce el peso de la paciente obtenido al inicio del tratamiento, pero no se realizan pesajes posteriores que permitan evidenciar un cambio en el peso.

9. CONCLUSIONES

- 9.1. Se identificaron 43 tipos de reacciones adversas y un total de 2245 reacciones adversas a la medicación observadas durante los tres ciclos de quimioterapia. La mayoría de las reacciones adversas se identificaron con los esquemas CAF/CEF y AT/ET, que fueron los esquemas más prescritos.
- 9.2. De acuerdo al aparato/sistema afectado o a su naturaleza, el mayor porcentaje de las reacciones adversas a la medicación que se identificaron se relacionan con efectos en el tracto gastrointestinal, incluyendo náusea y vómitos. En mayor porcentaje se encuentran también las reacciones de toxicidad hematológica y los efectos en piel y uñas.
- 9.3. Las reacciones adversas se mantienen relativamente constantes a lo largo del tratamiento con los esquemas CAF/CEF y TC; se incrementan durante el segundo ciclo de quimioterapia con los esquemas AC/EC y otros esquemas y disminuyen en el tercer ciclo, y con los esquemas AT/ET y TAC las reacciones adversas disminuyen a partir del primer ciclo de quimioterapia.
- 9.4. La toxicidad hematológica se observó en todas las pacientes del estudio, siendo de mayor severidad la neutropenia con los esquemas AC/EC y anemia y leucopenia con el esquema TAC.
- 9.5. La depresión del sistema inmune causada por la terapia antineoplásica se relaciona con un aumento en las infecciones. El mayor porcentaje de infecciones del tracto respiratorio superior se observaron con los esquemas AC/EC y TC, y las más severas con los esquemas AT/ET. El herpes se observó en su mayoría con los esquemas AT/ET.
- 9.6. Respecto a la toxicidad gastrointestinal, todas las pacientes presentaron estreñimiento, siendo más frecuente con los esquemas AC/EC; la diarrea fue más frecuente con el esquema TAC y más severa con los esquemas TAC y TC; todas las pacientes presentaron náuseas pero los vómitos fueron más frecuentes con los esquemas AC/EC y CAF/CEF, siendo más severos con los esquemas AC/EC. La anorexia fue más frecuente con el esquema TC. Se observó también aumento en el apetito, sequedad bucal, malestar estomacal, pirosis o irritación del tracto gastrointestinal, cambios en el sentido del gusto e inflamación con o sin sangrado de las encías.
- 9.7. Respecto a los cambios en piel y faneras, todas las pacientes sufrieron alopecia, pero fue más severa desde el primer ciclo con los esquemas AC/EC. La hiperpigmentación de las uñas fue más frecuente con los esquemas CAF/CEF, EC/AC Y TAC. La hiperpigmentación ungueal fue más frecuente con aquellos esquemas que incluyen

ciclofosfamida y el efecto parece ser sinérgico con doxorubicina o epirubicina. La incidencia fue un poco menor en los esquemas AT/ET que no incluyen ciclofosfamida, y muchísimo menor en el esquema TC que no incluye un antracíclico. La hiperpigmentación palmar/plantar fue más frecuente con los esquemas AC/EC. Se observó oscurecimiento del trayecto venoso principalmente con los esquemas CAF/CEF. Las extravasaciones fueron más frecuentes con los esquemas AT/ET y CAF/CEF y más severas con los esquemas CAF/CEF. Se observó también hiperpigmentación de la lengua con todos los esquemas.

- 9.8. Las reacciones de hipersensibilidad durante la infusión fueron más frecuentes con otros esquemas y más severas con los esquemas AT/ET y TC. Las reacciones alérgicas en la piel fueron más frecuentes con el esquema TC.
- 9.9. Respecto a la neurotoxicidad, los esquemas AT/ET y TC presentaron el mayor porcentaje de adormecimiento de las extremidades; los mareos fueron más frecuentes con los esquemas AC/EC, se observó depresión y/o ansiedad con los esquemas TAC y CAF/CEF; dolor neuropático en los miembros se observó con los esquemas AT/ET y TC; se observó pérdida de memoria con otros esquemas y los esquemas AC/EC y se reportó insomnio con todos los esquemas.
- 9.10. Se observó un gran porcentaje de astenia y adinamia con otros esquemas. El dolor óseo se reportó con los esquemas TC, AT/ET y otros esquemas en mayor porcentaje.
- 9.11. De acuerdo a su causalidad, el 51% de las reacciones adversas a la medicación se clasificaron como definidas, 30% se clasificaron como probables, 17% posibles y 2% condicionales.
- 9.12. Para contribuir a la prevención de las reacciones adversas a la medicación en el Área de Quimioterapia de INCAN, las acciones se dirigieron hacia la capacitación del personal de enfermería y a proveer de material bibliográfico de fácil consulta, sumado a la colaboración con el Comité de Farmacovigilancia y la Educación Sanitaria a las pacientes con cáncer de mama.
- 9.13. Los estudios de farmacovigilancia intensiva en pacientes con patologías oncológicas que reciben quimioterapia aportan datos relevantes a la farmacovigilancia en Guatemala.

10. RECOMENDACIONES

- 10.1. Se considera que la contratación de un profesional Químico Farmacéutico para el área de Administración de Quimioterapia puede mejorar sustancialmente la calidad de los servicios prestados, especialmente en el Área de Aplicaciones de Quimioterapia.
- 10.2. Implementar el sistema de Unidosis en el Área de Aplicaciones de Quimioterapia, así como en los servicios de encamamiento del hospital.
- 10.3. Capacitar continuamente al personal de salud del Área de Aplicaciones de Quimioterapia sobre los cuidados y precauciones en el manejo de citostáticos, cuidados en la administración y salud laboral.
- 10.4. Establecer un programa de Atención Farmacéutica y Educación Sanitaria para mejorar la adherencia de los pacientes al tratamiento, hacer más agradable esta etapa de sus vidas y mejorar la calidad asistencial brindada.
- 10.5. Implementar un carrito de emergencias bien equipado y surtido que se localice en el Área de Aplicación de Quimioterapia para atender cualquier eventualidad durante la administración del tratamiento.
- 10.6. Implementar protocolos de los procedimientos que se realizan en Área de Aplicación de Quimioterapia, para sistematizar las actividades y mejorar la calidad asistencial. Estos protocolos deben ser de fácil acceso para todo el personal y deberán utilizarse para dar una capacitación al personal nuevo en el Área. Se recomiendan principalmente realizar protocolos sobre las siguientes actividades: Manejo de excretas de los pacientes, procedimiento en caso de extravasación, correcta administración de quimioterapia, limpieza de la campana de flujo laminar, preparación de quimioterapia intravenosa, tratamiento de desechos.
- 10.7. Se recomienda obtener el dato del peso del paciente al inicio y en cada ciclo de quimioterapia, pues este valor es de vital utilidad para realizar ajustes de dosis y valorar el estado nutricional del paciente. Este dato deberá ser registrado en un formulario especial dentro del expediente clínico. Asimismo, se recomienda al médico tratante ser más detallado en la descripción de los efectos adversos observados en los pacientes.
- 10.8. Implementar un Área de Preparación de Mezclas Intravenosas que cumpla con las características de una SALA BLANCA O SALA LIMPIA, definidas por su calidad del aire, tal y como describe la normativa ISO/DIS 14644-3:2002, de manera tal que se asegure la calidad del medicamento allí preparado. Asimismo, una campana de flujo laminar de la clase II, tipo B2 con salida de aire al exterior. Esto garantiza la protección de la persona que prepara la quimioterapia y protege al producto

garantizando su esterilidad. El área debe contar con una pequeña área de recepción y entrega de las quimioterapias y de acondicionamiento de los insumos. Se recomienda asimismo implementar servicios sanitarios para la sala de espera del Área de Aplicaciones de Quimioterapia.

- 10.9. Contratar técnicos o personal exclusivo para la preparación de las mezclas intravenosas de quimioterapia, a manera de que el personal de enfermería se ocupe totalmente de la atención de los pacientes en el Área de Aplicaciones de Quimioterapia.
- 10.10. Se considera de vital importancia el adquirir mascarillas de protección para el personal de enfermería que prepara quimioterapias. Estas deben contener un respirador para vapores orgánicos, un filtro y un prefiltro. Se recomienda el siguiente modelo: Respirador para vapores orgánicos 3M modelo 7502 que incluya: un filtro modelo 6001, un prefiltro modelo 5N 11 y un retenerdor modelo 3M modelo 501, y una monogafa 3M modelo 16644.
- 10.11. Establecer un sistema que permita registrar datos para conocer la trazabilidad de los medicamentos administrados a cada paciente, siendo estos la casa farmacéutica, número de lote y fecha de vencimiento. De esta manera se obtendrán datos para notificar las reacciones adversas a la medicación en la Boleta Amarilla.
- 10.12. Realizar una evaluación farmacoeconómica de los costos derivados de la atención a las reacciones adversas a medicamentos.

11. REFERENCIAS

- Aguilar Morales, J. (2004). *Principios de Quimioterapia: Quimioterapia antineoplásica*. Revista Virtual de Formación Oncológica Biocáncer Research Journal.
- Alverato, M. (2008). *Efectos adversos cutáneos de la terapia antineoplásica*. Act Therap Dermatol 2008;31:78.
- American Cancer Society (24/01/2012). *Cáncer de seno*. Recuperado el 01/07/2012 de <http://cancer.org>
- American Society of Clinical Oncology –ASCO-. (2011). *Guía de Cáncer de Mama*. Recuperado el 15/6/2012 de <http://cancer.net/espanol>
- Bermúdez, I., Bestard, N., Acosta, J, Rodríguez, A. (1999). *Farmacovigilancia Intensiva en pacientes adultos y pediátricos*. Cuba: Rev Cubana Farm 33(2):111-5.
- Bonal F. J., Domínguez, A., Gamundi, P. M., Napal L. V., Valverde M. E. *Farmacia Hospitalaria*. (Tomo I y II). Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. España: Glaxo Smith-Cline.
- Castillo Saenz, H. (2010). *Farmacovigilancia en Guatemala. Presentación IV Congreso de Farmacovigilancia*. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. MSPAS. Guatemala, C.A.
- Castro Núñez, I. et al. (2005). *Medicamentos Citostáticos, Guía de Utilización*. Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales. (4ta edición electrónica). Madrid, España.
- Comisión de Salud Pública, Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. (2003). *Protocolo de Vigilancia Sanitaria Específica para los Trabajadores expuestos a Agentes Citostáticos*. Madrid, España.
- Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. (2004). *BIM*. Publicación periódica. No. 3. España.
- Dáder, M. J. et. al. (2008). *Atención Farmacéutica*. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Madrid, España.

- Del Valle Monge, B. M. (2008). *Farmacovigilancia del Tratamiento Etiológico de la Enfermedad de Chagas en pacientes del Hospital Roosevelt (Estudio retrospectivo 2005-2007)*. Tesis de Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- Delgado, E. et. al. (1997). *Reacción anafilécticoide tras la administración de Carboplatino*. Valladolid, España: Farm Hosp 21 (6): 343-345.
- Drug Information for the Health Care Professional. (2007) USP DI. (27th edition) (Vols.1-3) Micromedex Thompson Healthcare.
- Estévez-Conde, D. Mateu de Antonio, J. (2011). *Actualización del manejo de extravasaciones de agentes citostáticos*. El Sevier, España. Farm Hosp 2011. Doi:10.1016/f.farma. 2011.01.002
- F.J. de Abajo Iglesias, M. Madurga Sanz, D. Montero Corominas, G. Martín-Serrano. (2003). *La farmacovigilancia en una agencia de regulación de medicamentos: fines y estrategias*. España: Rev Pediatr Aten Primaria 3; 5: 683-706.
- Flores, J. (1997) *Farmacología Humana*. (3ra edición). Barcelona, España: Masson.
- Gaitán I. E., Cerna L. (2009). *Implementación del Programa de Farmacovigilancia en el Servicio de Consulta Farmacoterapéutica y Toxicológica –SECOTT- en el Hospital Roosevelt*. Tesis de post-grado. Universidad de Granada, España.
- Gonzales García, M. I. (2003). *Agentes Citostáticos*. Protocolos de Vigilancia Sanitaria Específica. Junta de Extremadura. Yucatán, México.
- ICAR (Agencia Internacional de Investigación del Cáncer) (2002). *Estadística global de cáncer*. GLOBOCAN database. Recuperado el 01/07/2012 de <http://www-dep.iarc.fr/>
- INCAN. (2012) *Registro de Cáncer del INCAN*. Recuperado el 05/06/2012 de <http://regcangua.zzl.org/>
- Instituto Nacional del Cáncer -NIC- (02/04/2012). *Definición de cáncer*. Recuperado el 01/07/2012. <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/que-es>

Instituto Nacional del Cáncer –NIC- (07/06/2012). *Información general sobre el cáncer de seno (mama)*. Recuperado el 01/07/2012 de <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno>

Instituto Nacional del Cáncer –NIC- (07/06/2012). *Lo que usted necesita saber sobre el cáncer de seno*. Recuperado el 01/07/2012 de <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/necesita-saber/seno/page2>

Kasper. et. al. (2008). *Harrison's Principios de Medicina Interna*. (16ª edición) Edición en español. Versión electrónica.

Katzung, B. G. (2007) *Farmacología Básica y Clínica*. (19ª edición). México: El Manual Moderno.

Lacy, Charles F., et.al. *Manual de Prescripción Médica*. (19ª edición). American Pharmacists Association, Lexicomp. México 2011.

Laporte, J & R. G. Tognoni. (1993). *Principios de epidemiología del medicamento*. (2da edición). Barcelona, España: Editorial Masson-Salvat Medicina.

Liga Nacional contra el Cáncer de Guatemala (2012). *Portal virtual*. Recuperado el 05/06/2012 de www.ligacancerguate.org

Madurga, M. Lázaro, E. Martín-Serrano, G. Quiroga, M. (s.a.). *El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano: su historia en cifras*. (pp. 31-46). España: s.e.

Martindale. (2009). *Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica*. (3ª ed. en español). Pharmaceutical Press. The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.

Martínez B., José V. et. Al. (2004). *Toxicología Clínica*. Universidad de Valencia. España: PUV.

Mazariegos B. O. (2011). *Seguimiento del Programa de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt en el Departamento de Estomatología*. Tesis de Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

Ministerio de Salud. Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos ANMAT. (2009) *Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia*.

- Naranjo, C. et. al. (1992). *Métodos en Farmacología Clínica*. Programa de Desarrollo de Servicios de Salud. OPS-OMS.
- Normativa 18-2002. Comité de Farmacovigilancia en Hospitales. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Dirección de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.
- Normativa 19-2009. Programa Nacional de Farmacovigilancia. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Dirección de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.
- OMS (2012). *Definición de cáncer*. Recuperado el 01/07/12 de <http://www.who.int/topics/cancer/es/index.html>
- OMS (Febrero, 2012) *Cáncer*. Recuperado el 01/07/12 de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
- OMS. (2012) *Cáncer de mama: control y prevención*. Recuperado el 01/07/2012 de <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index.html>
- OPS. (24/4/2012) *Cáncer en las Américas*. Recuperado el 01/07/12. http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=292&Itemid=3904
- Organización Mundial de la Salud. (2004). *La Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos*. OMS. Ginebra.
- Pascual, V. Martínez-López, I. Puigventós, F. (2003). *Identificación y evaluación de reacciones adversas a medicamentos a través del sistema de codificación CMBD del hospital de San Dureta*. Palma de Mallorca, España.
- Pérez, M. Aguila, A. Martínez, L. Cid, M., Méndez, R. (2005). *Vigilancia Farmacológica de la Eritropoyetina Cubana en Pacientes Oncológicos Pediátricos Portadores de Anemia Post- quimio y/o Radioterapia*. Cuba: Acta Farm. Bonaerense 24 (4): 572-4.
- Pirir Chaycoj, M. E. (2007). *Conocimiento que tienen los Profesionales de Salud del Hospital Nacional de Amatitlán acerca del Programa de Farmacovigilancia*. Tesis de Química

Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

Pozuelos López, T. F. (2012). *Farmacovigilancia del tratamiento con antirretrovirales en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt (estudio retrospectivo 2007 al 2011)*. Tesis de Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

Richie, C. Carlhant, D. (2008). *Pharmacovigilance en oncologie*. La Lettre du Pharmacologue. Dossier médicaments anticancéreux. Vol 22 No. 3.

Rubio, D.E. García C. J. (2000) *Oncología Básica Clínica*. España. Editorial Arán.

Salazar R. D., Castañeda R. C. (2011). *Manual de funciones, procedimientos y normas del servicio de consultas terapéuticas y toxicológicas –SECOTT-*. Protocolo. Guatemala, Guatemala.

Sistema de Información Gerencial en Salud –SIGSA-. Portal virtual del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social -MSPAS-. Recuperado de: <http://sigsa.mspas.gob.gt/>

The Uppsala Monitoring Centre. (2001). *Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos*. Organización Mundial de la Salud.

Vasen W., L. Fiorentino, R. (2006). *Farmacovigilancia: Una herramienta poco utilizada*. Buenos Aires, Argentina. Medicina, 2006; 66: 257-262.

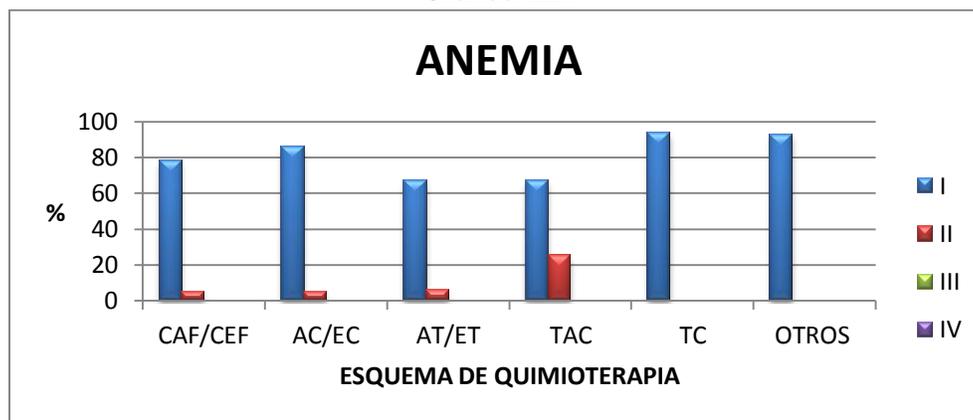
Velásquez, I. (Junio 2004) Implementación de un Programa de Farmacovigilancia en el servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Juan de Dios de Sololá. Química Farmacéutica.

12. ANEXOS

ANEXO 1
REACCIONES ADVERSAS A LA MEDICACIÓN CLASIFICADAS DE ACUERDO AL
GRADO DE SEVERIDAD, ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA Y NATURALEZA DE LA
REACCIÓN.

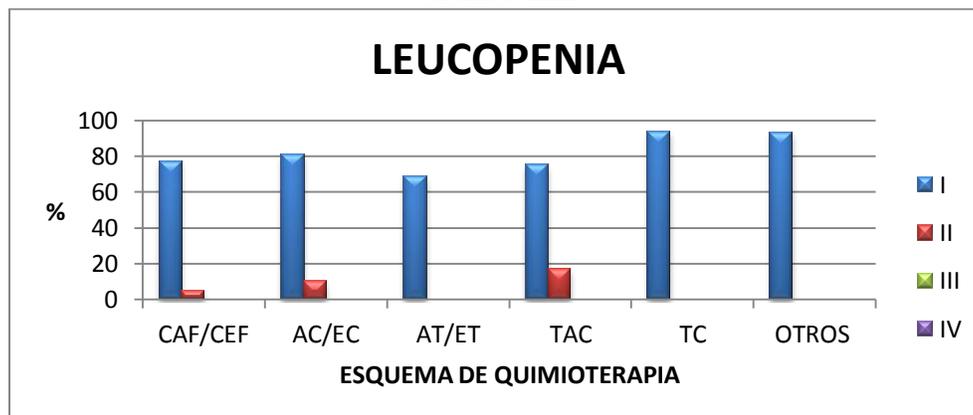
TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

Gráfico 12.1



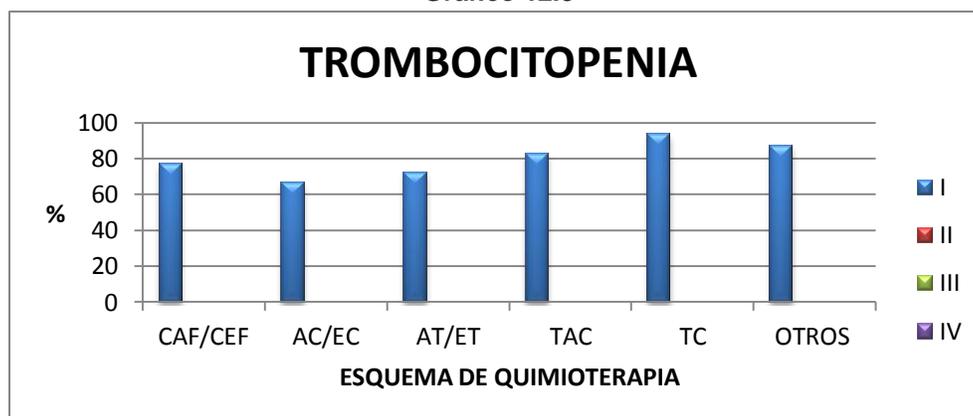
FUENTE: Tabla No. 7.17

Gráfico 12.2



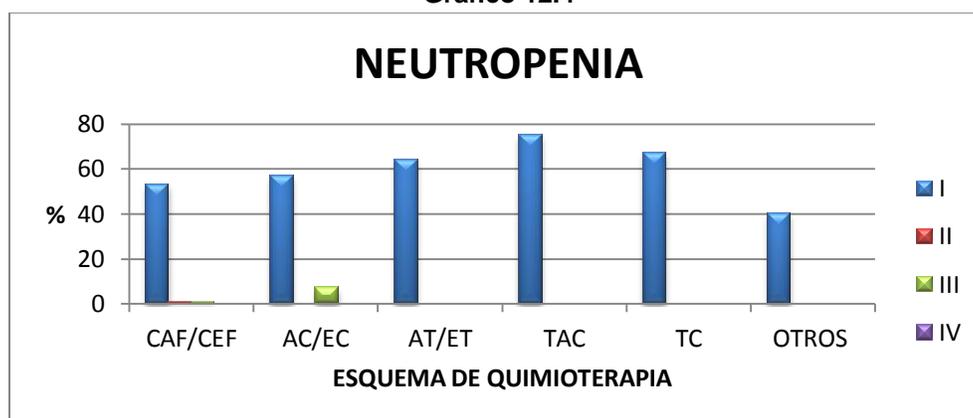
FUENTE: Tabla No. 7.17

Gráfico 12.3



FUENTE: Tabla No. 7.17

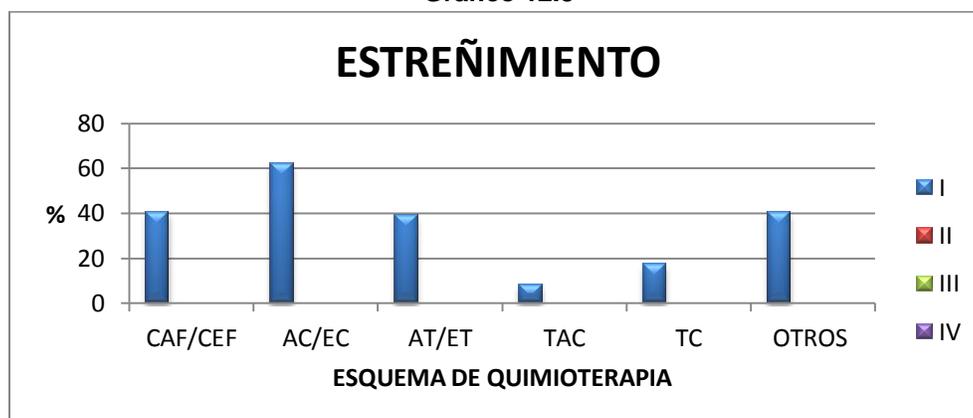
Gráfico 12.4



FUENTE: Tabla No. 7.17

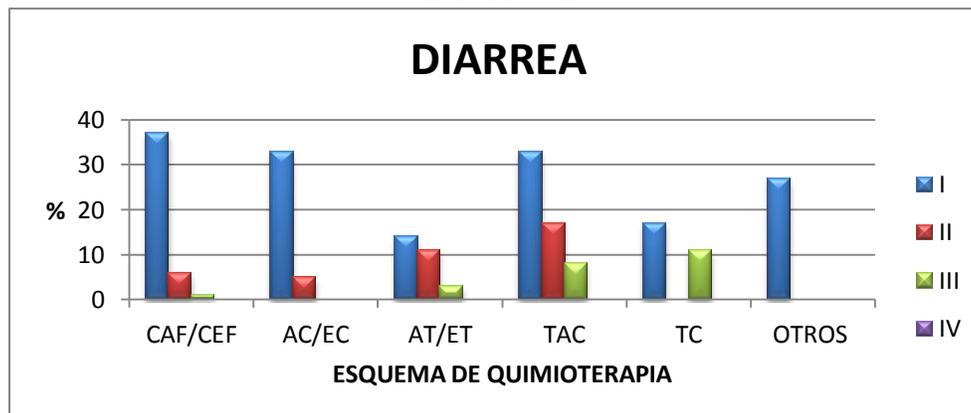
TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

Gráfico 12.5



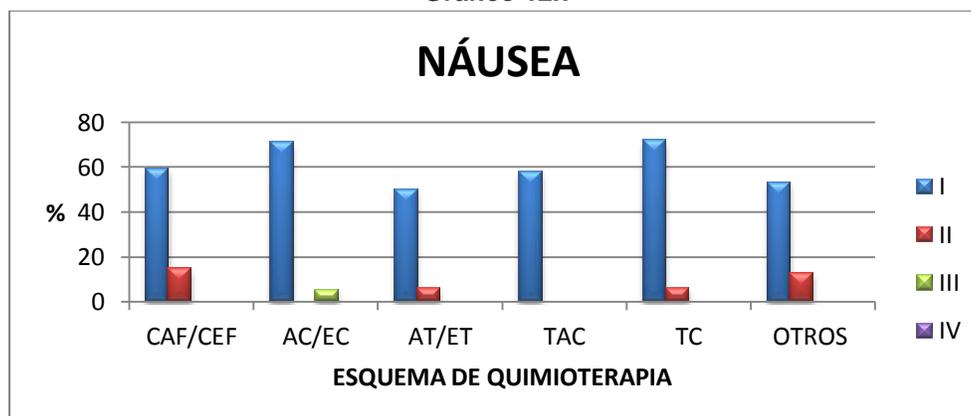
FUENTE: Tabla No. 7.17

Gráfico 12.6



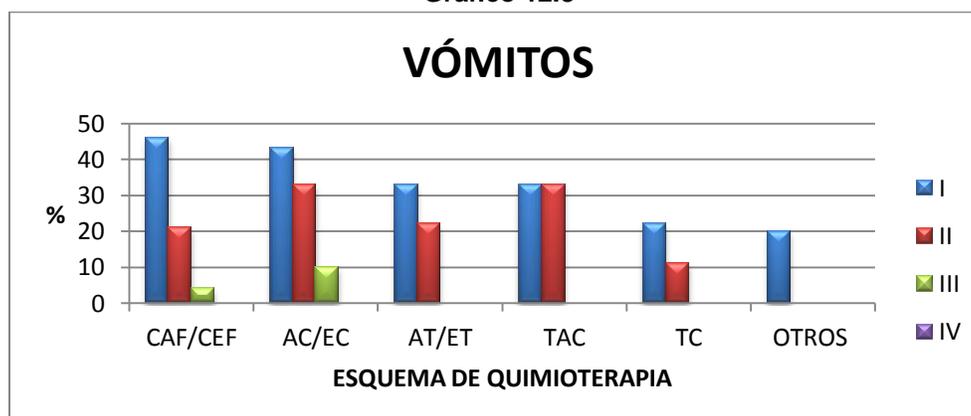
FUENTE: Tabla No. 7.17

Gráfico 12.7



FUENTE: Tabla No. 7.17

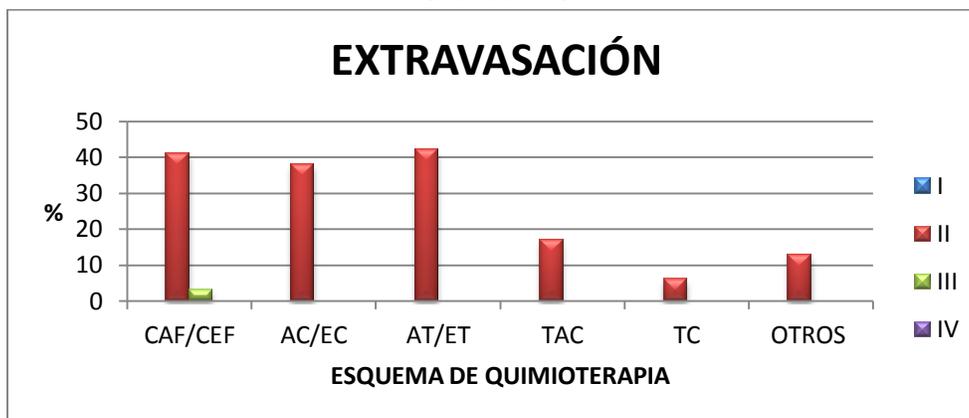
Gráfico 12.8



FUENTE: Tabla No. 7.17

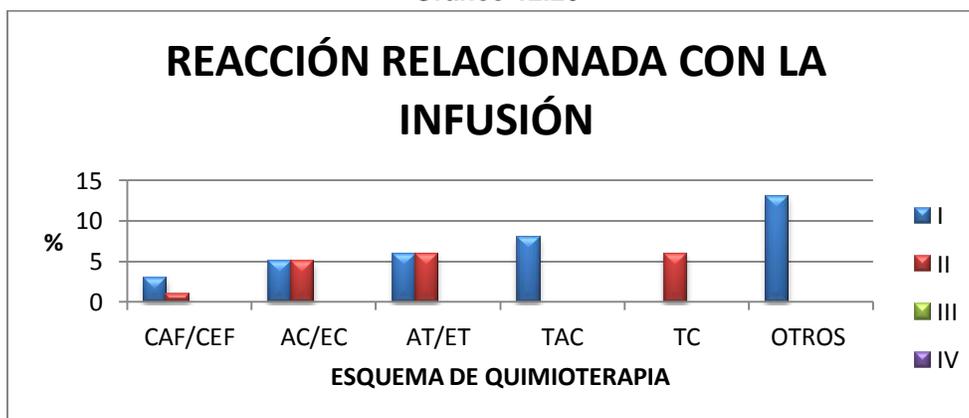
OTRAS REACCIONES ADVERSAS A LA MEDICACIÓN

Gráfico 12.9



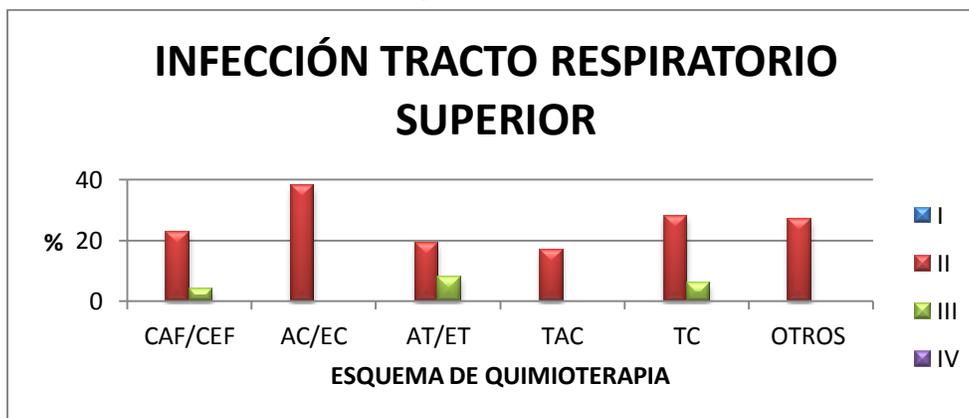
FUENTE: Tabla No. 7.17

Gráfico 12.20



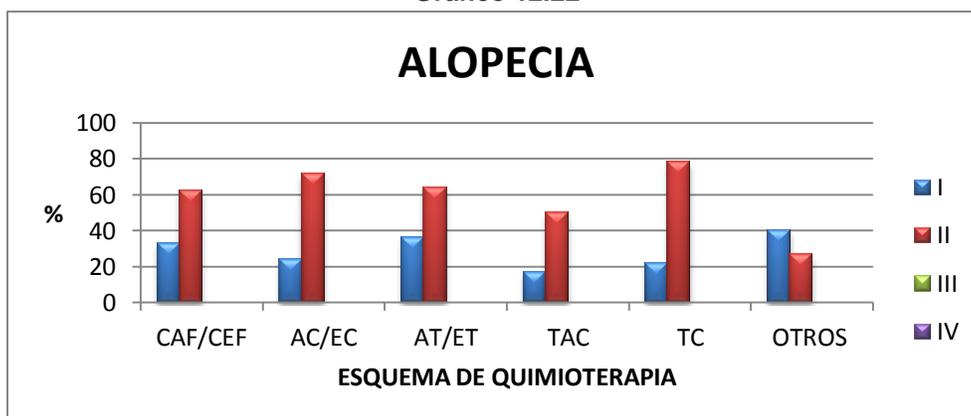
FUENTE: Tabla No. 7.17

Gráfico 12.21



FUENTE: Tabla No. 7.17

Gráfico 12.22



FUENTE: Tabla No. 7.17

ANEXO 2

DESCRIPCIÓN DE LOS GRADOS DE SEVERIDAD DE LAS REACCIONES ADVERSAS A LA MEDICACIÓN

Tabla 12.1 Clasificación de los efectos adversos de significancia clínica de acuerdo a su grado de severidad, según el *Common Terminology Criteria for Adverse Effects (CTCAE) of the National Cancer Institute*.

EFECTO ADVERSO	DEFINICIÓN	GRADO DE SEVERIDAD				
		1	2	3	4	5
Diarrea	<i>Desorden caracterizado por frecuentes evacuaciones intestinales acuosas.</i>	< 4 evacuaciones/día	4-6 evacuaciones/día	≥7 evacuaciones/día, requiere hospitalización	Consecuencias que amenazan la vida, intervención médica urgente.	Muerte
Constipación o estreñimiento	<i>Desorden caracterizado por la evacuación difícil, irregular o infrecuente de las heces.</i>	Síntomas ocasionales o intermitentes, tratamiento sintomático	Síntomas persistentes a pesar del tratamiento	Obstrucción con evacuación manual indicada	Consecuencias que amenazan la vida, intervención médica urgente.	
Náusea	<i>Desorden caracterizado por una sensación desagradable y/o la urgencia de vomitar.</i>	Pérdida del apetito con alteración de hábitos alimenticios	Disminución de la alimentación oral con pérdida de peso, deshidratación o mala nutrición.	Inadecuada alimentación oral calórica o de líquidos, NPT y hospitalización	NA	NA
Vómitos	<i>Desorden caracterizado por el acto reflejo de eyección del contenido estomacal por la boca.</i>	1-2 episodios /día	3-5 episodios/día	≥6 episodios/día. NPT u hospitalización.	Consecuencias que amenazan la vida, intervención médica urgente.	Muerte
Alopecia	<i>Desorden caracterizado por un decremento en la densidad del cabello en comparación con la densidad normal de cierto individuo, a cierta edad y cierta localización en el cuerpo.</i>	Pérdida del cabello < 50% de lo normal. No es evidente a larga distancia.	Pérdida del cabello ≥ 50% de lo normal. Impacto psicosocial	NA	NA	NA
Reacción relacionada con la infusión	<i>Desorden caracterizado por una reacción adversa a la infusión de sustancias farmacológicas o biológicas.</i>	Reacción transitoria moderada. Sin interrupción de la infusión ni intervención indicada.	Interrupción de la infusión. Responde pronto al tratamiento sintomático.	Reacción prolongada. No responde pronto al tratamiento sintomático o interrupción de la infusión. Recurrencia de síntomas. Hospitalización.	Consecuencias que amenazan la vida, intervención médica urgente.	Muerte

EFECTO ADVERSO	DEFINICIÓN	GRADO DE SEVERIDAD				
		1	2	3	4	5
Extravasación	<i>Desorden caracterizado por el escape de una sustancia farmacológica o biológica desde el sitio de infusión hacia el tejido circundante. Los signos y síntomas incluyen induración, eritema, hinchazón, sensación de quemazón e incomodidad marcada en sitio de infusión.</i>	NA	Eritema asociado con síntomas (edema, dolor, endurecimiento, flebitis)	Ulceración o necrosis, daño tisular severo.	Consecuencias que amenazan la vida. Intervención médica urgente.	
Infección del tracto respiratorio superior	<i>Desorden caracterizado por un proceso infeccioso que involucra el tracto respiratorio superior (nariz, fosas paranasales, laringe, faringe, tráquea, bronquios).</i>	NA	Síntomas moderados. Tratamiento oral indicado.	Antibióticos IV, antifúngicos o antivirales indicados. Intervención médica.	Consecuencias que amenazan la vida, intervención médica urgente.	
Anemia	<i>Desorden caracterizado por una reducción de la cantidad de hemoglobina en 100 ml de sangre.</i>	Normal -10 g/dL	10-8 g/dL	8-6.5 g/dL	<.6.5 g/dL	Muerte
Neutropenia	<i>Desorden caracterizado por una reducción en la cantidad de neutrófilos en 1mm³ de sangre.</i>	Normal – 1500/mm ³	1500-1000/mm ³	1000-500/mm ³	<500/mm ³	
Leucopenia	<i>Desorden caracterizado por una reducción en la cantidad de leucocitos en 1mm³ de sangre</i>	Normal-3000/mm ³	3000-2000/mm ³	2000-1000/mm ³	<1000/mm ³	Muerte
Trombocitopenia	<i>Desorden caracterizado por una reducción en la cantidad de plaquetas en 1mm³ de sangre.</i>	Normal-75000/mm ³	75000-50000/mm ³	50000-25000/mm ³	<25000/mm ³	

FUENTE: CTCAE-NCL, 2010. NA: no aplica. NPT: nutrición parenteral.

ANEXO 3 CAPACITACIÓN 1: “Principios de Quimioterapia”




PRINCIPIOS DE QUIMIOTERAPIA

-Cáncer y generalidades de la quimioterapia
-Manejo de Citostáticos

Por: Anna V. Schiedinger VC.
QUÍMICA FARMACÉUTICA

CANCER

- ▶ “Tumores malignos” o “neoplasias malignas”
- ▶ Proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células, que puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo.
- ▶ Un tumor puede ser benigno (no canceroso) o maligno (canceroso), lo que significa que se puede diseminar a otras partes del cuerpo).
- ▶ Cambio en los mecanismos de control que regulan su capacidad de diferenciación y de proliferación.

Tratamiento del cáncer

- ▶ Cirugía
- ▶ Radioterapia
- ▶ Quimioterapia
 - ▶ Neoadyuvante
 - ▶ Adyuvante
 - ▶ Concomitante
 - ▶ Paliativa



QUIMIOTERAPIA

- Es el manejo de medicamentos citostáticos con la de inhibir (a través de múltiples mecanismos) los procesos de proliferación y diferenciación de células malignas.
- Se pueden administrar por vía intravenosa (inyectados en la vena) o por vía oral, intratecal, intraarterial.
- La quimioterapia se administra en ciclos, de manera que cada periodo de tratamiento va seguido de un periodo de recuperación.
- Esquemas: FAC (ciclofosfamida/adriamicina/fluorouracilo)



Conceptos

- ▶ **CITOSTÁTICOS:** Es aquella sustancia capaz de inhibir o impedir la evolución de la neoplasia, restringiendo la maduración y proliferación de células malignas, actuando sobre fases específicas del ciclo celular y por ello son activas frente a células que se encuentran en proceso de división.
- ▶ **ANTINEOPLÁSICOS**
- ▶ **QUIMIOTERÁPICOS**





CLASIFICACIÓN DE LOS CITOSTÁTICOS

Agentes alquilantes: ciclofosfámido, ifosfámido.	Antagonistas de las pirimidinas: 5-fluorouracilo, capecitabina, metotrexato.	Combinados de platino: carboplatino, cisplatino, oxaliplatino.
Antibióticos citotóxicos: doxorubicina, irinotecán, idarubicina, bleomicina.	Productos de origen natural (alicólicos de la vinca y del taxol): vincristina, vinorelbina, docetaxel, paclitaxel.	Otros Derivados de camptotecina: irinotecán. Enzimas: L-asparaginasa.



Vías de administración

- ▶ Oral (mtx)
- ▶ Subcutáneo (L-asparaginasa)
- ▶ Intramuscular
- ▶ Tópica
- ▶ Intraarterial
- ▶ Intracavitaria
- ▶ Intraperitoneal
- ▶ Intratecal (punción lumbar)
- ▶ Intravenosa



EFFECTOS ADVERSOS DE LA QUIMIOTERAPIA

- ▶ Son una extensión de su acción terapéutica, la cual no es selectiva para las células malignas pero afecta todas aquellas células de rápida división.
- ▶ Los efectos adversos pueden ser esperados para la mayoría de antineoplásicos en tejidos donde ocurre la división celular con rapidez (médula ósea, mucosa gastrointestinal).
- ▶ Algunos presentan toxicidades que no necesariamente se relacionan con sus acciones terapéuticas: cardiotoxicidad debida a antraciclinas, neurotoxicidad con cisplatino o la toxicidad pulmonar de la bleomicina.
- ▶ La toxicidad dependerá de diversos factores: la dosis, el protocolo de administración, vía de administración y factores intrínsecos del paciente.
- ▶ Liberación de productos de desecho: alteración electrolítica.



PREMEDICACIÓN

- ▶ Ondasetrón, granisetrón, palonosetrón (antieméticos, antagonistas 5-HT)
- ▶ Dexametasona (corticoesteroide antiemético)
- ▶ Metoclopramida
- ▶ Ranitidina (bloqueador H2)
- ▶ Clorfeniramina (antihistamínico antagonista H1)
- ▶ Lásix/sulfato de magnesio.



ESTABILIDAD DE LOS CITOSTÁTICOS

<p>Formulación del medicamento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Soluciones inyectables en solución acuosa • Soluciones inyectables en solución acuosa • Soluciones inyectables en solución acuosa 	<p>La naturaleza del envase y condiciones de empaque</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vidrio, PVC, PE EVA, PE • Paquetes empaquetados en PVC 	<p>Tipos de diluyentes empleados</p> <ul style="list-style-type: none"> • B. AP, Cloruro de Sodio, Solución de Glucosa, Agua destilada • Cloruro de Sodio solución acuosa en NaCl 0.9% (solución de salina) o solución de cloruro de Sodio
<p>La concentración de la solución</p> <ul style="list-style-type: none"> • El contenido de cada envase en una sola dosis o en dosis fraccionada. 	<p>Condiciones ambientales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura y humedad en el momento de la administración • Protección del medicamento de la luz • Protección de la contaminación ambiental 	

PROTEGER DE LA LUZ

<p>CARBOPLATINO CISPLATINO</p>	<p>DOXORRUBICINA DOXOPEG EPIRUBICINA IDARRUBICINA</p>
	<p>IRINOTECAN TOPOTECAN METOTREXATO</p>
	

REFRIGERAR

<p>Acetato de leuprolide</p>	<p>Bleomicina</p>	<p>Desarrubicina Idarubicina / Idarubicina Epirubicina (solución)</p>
<p>Paclitaxel Docetaxel</p>	<p>Vincristina, Vinorelbina</p>	<p>Filgrastim, Leucovorina</p>
	<p>NO REFRIGERAR: CISPLATINO</p>	

RECONSTITUCION/DILUCION

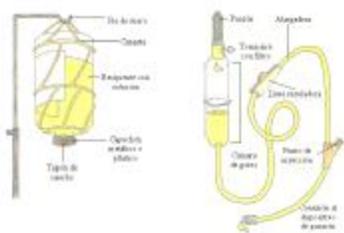
<p>DILUIR ÚNICAMENTE EN D5%</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOXOPEG • CARBOPLATINO • OXALIPLATINO 	<p>DILUIR ÚNICAMENTE EN S5</p> <ul style="list-style-type: none"> • DACARBAZINA
	

Medicamento	Formulación	Condiciones de almacenamiento	Condiciones de conservación	Condiciones de uso
Cisplatino	<p>• Solución inyectable en solución acuosa (50 mg/50 mL)</p>	<p>• Almacenar a 2-8°C (refrigerar)</p>	<p>• Mantener a 2-8°C (refrigerar) hasta el momento de la administración</p>	<p>• No se debe utilizar si el contenido del envase es menor de 10 mL</p>
	<p>• Solución inyectable en solución acuosa (50 mg/50 mL)</p>	<p>• Almacenar a 2-8°C (refrigerar)</p>	<p>• Mantener a 2-8°C (refrigerar) hasta el momento de la administración</p>	<p>• No se debe utilizar si el contenido del envase es menor de 10 mL</p>
Carboplatino	<p>• Polvo liofilizado en vial (150 mg / 2.5 mL)</p>	<p>• Almacenar a 2-8°C (refrigerar)</p>	<p>• Mantener a 2-8°C (refrigerar) hasta el momento de la administración</p>	<p>• No se debe utilizar si el contenido del envase es menor de 10 mL</p>

PRECAUCIONES

- ▶ Al purgar el aire del veno-set con jeringa, evitar derramamientos de citostático.
- ▶ Cada medicamento tiene un tiempo de administración específico.
- ▶ Depositar cada desecho de acuerdo a su naturaleza en el recipiente adecuado.
- ▶ Buena técnica de canalización para evitar extravasaciones.





FOTOS CAPACITACIÓN 1



ANEXO 4

CAPACITACIÓN 2: “Manejo y manipulación de citostáticos en Quimioterapia”



MANEJO Y MANIPULACIÓN DE CITOSTÁTICOS EN QT

Preparación y administración de quimioterapia / Extravenciones / Protección personal

Por: Anna V. Schlesinger W. QUÍMICA FARMACÉUTICA

El manejo o manipulación de citostáticos engloba el siguiente conjunto de operaciones:



Actividades que implican una exposición a citostáticos:

- Reconstitución de citostáticos en polvo o liofilizados y su posterior dilución.
- Contacto con cantidades importantes de citostáticos en el exterior del vial, superficies de trabajo, suelos y productos finales.
- Manejo de residuos contaminados generados en las fases de preparación y elaboración de citostáticos.
- Manejo de envases de citostáticos sin usar
- Descontaminación y limpieza de las zonas de preparación, elaboración y acondicionamiento de citostáticos.

¿Cómo penetran los citostáticos en nuestro cuerpo?

Inhalación de los aerosoles y nebulizantes	Por vía oral	Por vía parenteral
<ul style="list-style-type: none"> Se desprenden durante la preparación y durante su administración. Es la vía más frecuente.. 	<ul style="list-style-type: none"> Ingestión de alimentos, bebidas, chicles contaminados. Es la vía menos frecuente.. 	<ul style="list-style-type: none"> Por introducción directa del citostático a través de pinchazos o cortes producidos por rotura de ampollas.

Medidas de seguridad:

Medidas de bioseguridad en enfermería para una correcta manipulación de agentes quimioterapéuticos



PREPARACIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA

- Preparación aséptica:
- OBJETIVO: mantener la esterilidad de un producto esterilizado previamente.
- Esto se consigue mediante la aplicación de condiciones e instalaciones diseñadas para evitar la contaminación microbiana.



NORMAS DE HIGIENE

- ▶ No utilizar maquillaje facial, pintura de uñas, espray de pelo.
- ▶ No comer ni beber dentro de la unidad de elaboración de mezclas intravenosas.
- ▶ No almacenar comida ni bebida en el área de trabajo.
- ▶ No mascar chicle.
- ▶ No fumar.
- ▶ No llevar relojes, anillos, pulseras u otros objetos que puedan romper los guantes durante la manipulación.
- ▶ No entrar a la unidad de preparación si no es necesario.



IMPORTANTE



- ▶ El personal debe comprobar que cada medicamento corresponde al prescrito por el médico para cada paciente.
- ▶ Limpiar el material necesario para el trabajo con alcohol al 70°.
- ▶ Para cada citostático se debe usar una jeringa diferente, a manera de no usar la misma jeringa para dos medicamentos.
- ▶ Al purgar el aire del veno-set con jeringa, evitar derramamientos de citostático.
- ▶ Cada medicamento tiene un tiempo de administración específico.
- ▶ Depositar cada desecho de acuerdo a su naturaleza en el recipiente adecuado.
- ▶ Buena técnica de canalización para evitar extravasaciones

EXTRAVASACIONES

Es la salida no intencionada de un fármaco citostático durante su administración intravenosa hacia los espacios perivascular y subcutáneo.

CONSECUENCIAS:

- *Dolor local
- *Inflamación
- *Enrojecimiento
- *Irritación
- *Necrosis que cause la pérdida de la función.



CLASIFICACIÓN

PREMEDICACIÓN

NO AGRESIVOS

IRRITANTES

VESICANTES AGRESIVOS

1. PREMEDICACIÓN					
Modifol	Kyrel	Navoban	Ranitidina	Histacrisin	Dexametasona
2. NO IRRITANTES					
Leuprolina	Cetuximab	Cisplatino	Idarubicina	Metotrexato	Fluorouracilo
Docetaxel	Docetaxel	Oxaliplatin	Bleomicina	Cisplatino (G-Tropil)	Doxorubicina
Regidol	Fluorouracil	Capecitabina			
4. AGRESIVOS O NECROSANTES					
Cisplatino (G-Tropil)	Doxorubicina	Doxorubicina	Doxorubicina	Epirubicina	Idarubicina
Idarubicina	Fluorouracil	Fluorouracil	Fluorouracil	Fluorouracil	Fluorouracil

¿Qué hacer en caso de una EXTRAVASACIÓN?

1.
 - Detener la infusión.
 - Aspirar con la aguja de infusión el posible fármaco residual del espacio extravascular
 - Mantener la extremidad elevada
2.
 - Medidas físicas
3.
 - Tratamiento específico

Medidas generales

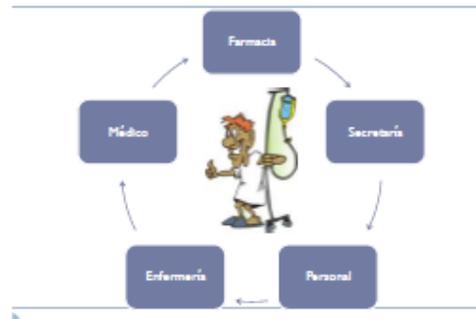
Frío local 1 h y cada 8 h	Calor seco moderado por 10 min, luego por 15 min cada 6 h/2d
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Cisplatino ▶ Doxorubicina ▶ Idarubicina ▶ Epirubicina ▶ Mitomicina ▶ Fluorouracilo 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Oxaliplatino ▶ Vinblastina ▶ Vincristina ▶ Vinorelbina



Fotoprotección del área afectada por Fluorouracilo, dacarbacina y mitomicina.



TODO ES UNA CADENA: SERVICIO DE CALIDAD



Muchas gracias por su atención

- Preparación y administración de quimioterapia
- Extravasaciones
- Protección personal



Lo que no cambia pierde la oportunidad de ser mejor!

FOTOS CAPACITACIÓN 2



ANEXO 5

CAPACITACIÓN 3: Visita a instalaciones de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica –UNOP-. Docencia sobre protección y seguridad personal en el manejo de citostáticos.

FOTOS**ANEXO 6**

EDUCACIÓN SANITARIA DURANTE LAS SESIONES DE FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA A LAS PACIENTES DEL ESTUDIO

FOTOS

MATERIAL DIDÁCTICO GRÁFICO DIRIGIDO A PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA UTILIZADO DURANTE CADA SESIÓN

ATENCIÓN FARMACÉUTICA
CÁNCER DE MAMA

CÁNCER DE MAMA
TÓMATELO
A PECHO

¿Qué es la Quimioterapia?

Tratamiento que usa medicamentos para destruir las células cancerosas. Se administra vía oral o intravenosa. Es un tratamiento sistémico. Conjunto de medicamentos administrados luego de la premedicación. Se administra en ciclos luego de un descanso.

¿Qué es el cáncer de mama?

Enfermedad provocada por una alteración en las células, en la cual se multiplican de manera descontrolada, formando tejido en exceso que forma una masa o bulto llamada tumor.

El cáncer cambia la composición de las células normales y las transforma en células "enemigas" que dificultan el funcionamiento de las células normales.

Efectos adversos

Tratamiento del cáncer de mama

Tratamiento es individual. Depende de

1. CIRUGÍA
2. RADIOTERAPIA
3. QUIMIOTERAPIA
4. HORMONOTERAPIA

Características del tumor ↔ Características de la paciente

Cantidad normal de glóbulos rojos

Cantidad de glóbulos rojos indicativa de anemia

Uña normal

Uña quebrada y seca

PALEXON

Alimentación



A collage of food and drink items including a person drinking, water, INCAPARINA cereal, a gelatin dessert, a bowl of soup, and a can of Prosure protein powder.

Evitar



A collage of items to avoid including a piggy bank, junk food, sodas, a person eating, cheese, and citrus fruits.



A collage of healthy food items including a basket of vegetables, a bowl of fruit, a whole chicken, fish, salmon, and leafy greens.

Consejos

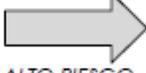
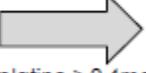


A collage of hygiene and medical advice including Clorox disinfectant, a toilet, a bowl of soup, a fan, a doctor, and a bottle of Pepto-Bismol.

ANEXO 7

MATERIAL GRÁFICO

7.1 Secuencia correcta de administración intravenosa de citostáticos de acuerdo a su grado de irritación de los tejidos

SECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS EN ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA			
PROCEDIMIENTO: Se administrará primero el medicamento menos agresivo continuando hasta administrar al final el medicamento más agresivo e irritante.			
1. PRIMERO	2. INICIAR CON	3. CONTINUAR CON	4. FINALIZAR CON
PREMEDICACIÓN	NO AGRESIVOS	IRRITANTES	VESICANTES AGRESIVOS
 Solución salina que contiene una mezcla de los siguientes medicamentos: Modifical Kytiril Navoban Ranitidina Histaprim Dexamentasona	 L-asparaginasa Carboplatino Citarabina Ifosfamida Irinotecan Metotrexato Pentostatina Topotecán	 ALTO RIESGO Docetaxel Doxopeg Oxaliplatino BAJO RIESGO Bleomicina Ciclofosfamida Cisplatino <0.4mg/ml Dacarbacina Etopósido Fluorouracilo Gemcitabina	 Cisplatino > 0.4mg/ml Dactinomicina Daunorubicina Doxorubicina Epirubicina Idarubicina Mitamicina Mitoxantrona Paclitaxel Vinblastina Vincristina Vinorelbina

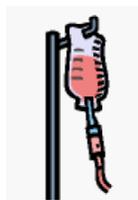
Fuente: Conde, Estevez, D, Mateu de Antonio, J. Actualización del manejo de extravasaciones de agentes citostáticos. Farm Hosp. 2011. Doi 10.1016/j.farma.2011.010002

7.2 Material sobre manejo y cuidados recomendados para los citostáticos

MEDICAMENTOS QUE DEBEN ADMINISTRARSE

PROTEGIDOS DE LA LUZ

1. CARBOPLATINO
2. CISPLATINO
3. DACARBAZINA
4. DAUNORRUBICINA
5. DOXORRUBICINA
6. DOXOPEG
7. EPIRRUBICINA
8. IDARRUBICINA
9. IRINOTECAN
10. TOPOTECAN
11. METOTREXATO



MEDICAMENTOS QUE SE DEBEN

DILUIR ÚNICAMENTE EN D5%

1. DOXOPEG
2. CARBOPLATINO
3. OXALIPLATINO



MEDICAMENTOS QUE SE DEBEN

DILUIR ÚNICAMENTE EN SS

1. DACARBAZINA

MEDICAMENTOS QUE SE DEBEN

REFRIGERAR

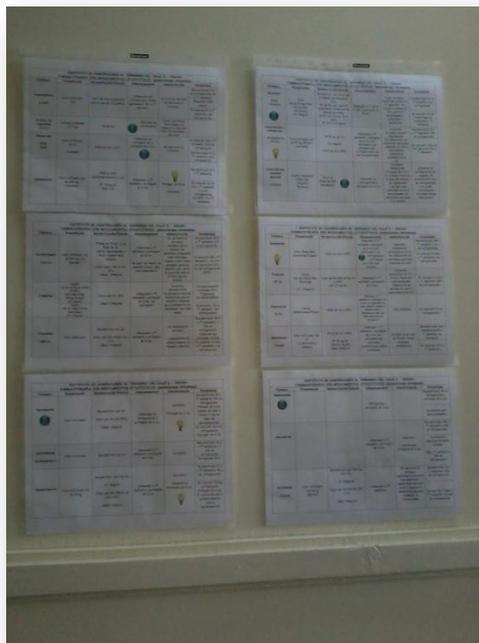


- | | |
|------------------------------------|--------------------------|
| ✓ Acetato de leuprolide | ✓ Epirubicina (solución) |
| ✓ Bleomicina | ✓ Gemtuzumab |
| ✓ Dacarbazina | ✓ Paclitaxel |
| ✓ Docetaxel | ✓ Pentostatina |
| ✓ Doxorubicina liposomal (doxopeg) | ✓ Vincristina |
| | ✓ Vinorelbine |
| | ✓ Filgrastim |
| | ✓ Leucovorina |

NO REFRIGERAR: CISPLATINO

ANEXO 8

CUADRO: Preparación y administración de citostáticos



ANEXO 9

PARTICIPACIÓN EN COMITÉ DE FARMACOVIGILANCIA

Propuesta de afiche para socializar el empleo de las boletas de notificación

YO VIGILO Y REPORTO
"TODOS PODEMOS NOTIFICAR PARA FORTALECER LA FARMACOVIGILANCIA"



BOLETA VERDE
Para las deficiencias de la calidad en los dispositivos y material médico-quirúrgico.



BOLETA AMARILLA
Para las reacciones adversas o fallos terapéuticos de los medicamentos

ENCUENTRA LAS BOLETAS EN
 SUPERVISIÓN DE ENFERMERÍA,
 JEFATURA DE DEPARTAMENTOS ó
 EN EL EXPEDIENTE MÉDICO DE
 CADA PACIENTE




Comité de Farmacovigilancia

ANEXO 10

CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A LA MEDICACIÓN –RAM_ DE ACUERDO AL ALGORITMO DE CAUSALIDAD DE KARCH-LASAGNA, **MODIFICADO POR SISTEMA ESPAÑOL, UTILIZADO EN GUATEMALA**

ESQUEMA	Valor	RA1	RA2	RA3	RA4	RA5	RA6	RA7	RA8	RA9	RA10
I. Secuencia temporal, categorías:											
1. Compatible	(+2)										
2. Compatible pero no coherente	(+1)										
3. No, hay información	(0)										
4. Incompatible	(-1)										
5. RA aparecida al retirar el medicamento	(+2)										
II. Conocimiento previo, categorías:											
1. RA bien conocida	(+2)										
2. RA en referencias ocasionales.	(+1)										
3. RA desconocida	(0)										
4. Información en contra de reacción.	(-1)										
III. Efecto retirada del medicamento:											
1. RA mejora	(+2)										
2. RA no mejora	(-2)										
3. No se retira y RA no mejora	(+1)										
4. No se retira y RAM mejora	(-2)										
5. No hay información	(0)										
6. RA mortal o irreversible	(0)										
7. No se retira y RA mejora/tolerancia	(+1)										
8. No se retira y RA mejora por el Tr.	(+1)										
IV. Efecto re-exposición, si existe:											
1. Positiva: aparece la RA de nuevo	(+3)										
2. Negativa: no aparece la RA	(-1)										
3. No hay o información insuficiente	(0)										
4. RA mortal o irreversible	(0)										
5. RA previa similar	(+1)										
V. Existencias de causas alternativas:											
1. Explicación alternativa + verosímil	(-3)										
2. Explicación alternativa +/- verosímil	(-1)										
3. No hay información para establecerla	(0)										
4. No hay información suficiente para descartarla.	(+1)										
VI. Factores contribuyentes que favorecen la relación causal del fármaco con la RA (p.ej.: insuficiencia renal o hepática, úlcera péptica, etc.)	(+1)										
VII. Exploraciones complementarias (p.ej. niveles séricos del fármaco, pruebas alérgicas, etc.)	(+1)										
TOTAL											
Relación de Causalidad											

RELACIÓN DE CAUSALIDAD

Definida: ≥ 8 Probable: 6-7 Posible: 4-5 Condicional: 1-3 Improbable: ≤ 0

ALGORITMO DE CAUSALIDAD							
RAM	CITOSTÁTICO SOSPECHADO	PUNTEO	DEFINIDA	PROBABLE	POSIBLE	CONDICIONAL	IMPROBABLE
Adormecimiento miembros superiores e inferiores	PACLITAXEL, DOCETAXEL, CARBOPLATINO, CISPLATINO	6		62			
Alopecia	CICLOFOSFAMIDA, DOXORRUBICINA, EPIRRUBICINA, PACLITAXEL, DOCETAXEL, FLUOROURACILO, GEMCITABINA.	8		167			
Alteración de la glucosa	EPIRRUBICINA, CICLOFOSFAMIDA	3				1	
Anemia	PACLITAXEL, DOCETAXEL, EPIRRUBICINA, CARBOPLATINO, GEMZITABINA	8	152				
Anorexia	CICLOFOSFAMIDA, DOXORRUBICINA, EPIRRUBICINA, FLUOROURACILO, GEMCITABINA, METOTREXATO.	6		74			
Astenia/adinamia	DOCETAXEL, CARBOPLATINO, DOXORRUBICINA, GEMZITABINA, METOTREXATO,	5			42		
Aumento de apetito	CICLOFOSFAMIDA, PACLITAXEL, DOCETAXEL, EPIRRUBICINA, DOXORRUBICINA	5			3		
Cambios en ciclo menstrual (amenorrea)	CICLOFOSFAMIDA, EPIRRUBICINA, DOXORRUBICINA	5			25		
Cambios en el gusto	CICLOFOSFAMIDA, EPIRRUBICINA, DOXORRUBICINA, PACLITAXEL, DOCETAXEL	8	72				
Candidiasis oral	DOXORRUBICINA, PACLITAXEL, DOCETAXEL, CARBOPLATINO, CISPLATINO, GEMCITABINA	5			2		
Cefalea	CICLOFOSFAMIDA, DOXORRUBICINA, EPIRRUBICINA, PACLITAXEL, DOCETAXEL. GEMCITABINA, METOTREXATO	5			94		
Depresión /ansiedad	CICLOFOSFAMIDA, EPIRRUBICINA, DOXORRUBICINA	3				6	
Diarrea	CICLOFOSFAMIDA, PACLITAXEL, DOCETAXEL, DOXORRUBICINA, EPIRRUBICINA, FLUOROURACILO, CARBOPLATINO, GEMCITABINA, METOTREXATO	9	69				
Dolor en miembros inferiores (mialgias/artralgias)	DOXORRUBICINA, EPIRRUBICINA, CICLOFOSFAMIDA, PACLITAXEL, DOCETAXEL.	7		92			
Escalofríos	DOXORRUBICINA, EPIRRUBICINA, CICLOFOSFAMIDA, PACLITAXEL, DOCETAXEL GEMCITABINA	5			21		

Estreñimiento	DOCETAXEL, PACLITAXEL, CARBOPLATINO, GEMCITABINA, METREXATO	6		68			
Extravasación	DOXORRUBICINA, EPIRRUBICINA, PACLITAXEL, CARBOPLATINO	6		62			
Fiebre	DOXORRUBICINA, EPIRRUBICINA, DOCETAXEL, GEMZITABINA, METOTREXATO	4			34		
Herpes	DOXORRUBICINA, PACLITAXEL, DOCETAXEL, CARBOPLATINO, CISPLATINO, GEMCITABINA	5			31		
Hiperpigmentación cutánea	DOXORRUBICINA, EPIRRUBICINA, CICLOFOSFAMIDA	8	60				
Hiperpigmentación mucosa oral	DOXORRUBICINA, EPIRRUBICINA, CICLOFOSFAMIDA	8	35				
Hiperpigmentación uñas	DOXORRUBICINA, EPIRRUBICINA, PACLITAXEL, DOCETAXEL, CICLOFOSFAMIDA	8	108				
Infección tracto respiratorio superior	DOXORRUBICINA, PACLITAXEL, DOCETAXEL, CARBOPLATINO, GEMCITABINA	4			51		
Infección urinaria	DOXORRUBICINA, PACLITAXEL, DOCETAXEL, CARBOPLATINO, CISPLATINO, GEMCITABINA	3			3		
Inflamación mucosa oral	CISPLATINO, PACLITAXEL, EPIRRUBICINA, GEMCITABINA, METOTREXATO	6		33			
Insomnio	GEMCITABIAN	3				29	
Irritación ocular	FLUOROURACILO	7		5			
Leucopenia	CISPLATINO, DOXORRUBICINA, PACLITAXEL, DOCETAXEL, EPIRRUBICINA, CARBOPLATINO, GEMCITABINA C>10, D(75%), pac 90%, doc 84-99, E 50-80 CARB 85, G	8	150				
Malestar gástrico	CICLOFOSFAMIDA, PACLITAXEL, DOCETAXEL, CARBOPLATINO, GEMCITABINA	6		52			
Mareos	CICLOFOSFAMIDA, METOTREXATO	4			24		
Náusea	CICLOFOSFAMIDA, DOXORRUBICINA, PACLITAXEL, DOCETAXEL, EPIRRUBICINA, FLUOROURACILO, CARBOPLATINO, GEMCITABINA, METOTREXATO, CISPLATINO	9	125				
Neuropatía	DOCETAXEL, CARBOPLATINO	5			4		
Neutropenia	DOXORRUBICINA, EPIRRUBICINA, PACLITAXEL, DOCETAXEL, CARBOPLATINO GEMCITABINA	8	107				

Oscuramiento del trayecto venoso	FLUOROURACILO, DOXORRUBICINA, EPIRRUBICINA, PACLITAXEL, DOCETAXEL	7		24			
Pérdida de memoria	CICLOFOSFAMIDA, EPIRRUBICINA, DOXORRUBICINA, GEMCITABINA	6		6			
Rash, prurito	CICLOFOSFAMIDA, PACLITAXEL, DOCETAXEL, GEMCITABINA, DOXORRUBICINA	6		11			
Reacción relacionada a la infusión, hipersensibilidad	PACLITAXEL, DOCETAXEL	5		13			
Sequedad bucal	PACLITAXEL, DOCETAXEL, DOXORRUBICINA, EPIRRUBICINA	4			47		
Sialorrea	CICLOFOSFAMIDA, EPIRRUBICINA, DOXORRUBICINA, FLUOROURACILO	5			2		
Trombocitopenia	EPIRRUBICINA, CARBOPLATINO, PACLITAXEL, DOCETAXEL, GEMCITABINA	8	141				
Vómitos	CICLOFOSFAMIDA, PACLITAXEL, DOCETAXEL, FLUOROURACILO, CARBOPLATINO, CISPLATINO, GEMCITABINA, METOTREXATO	9	110				
TOTAL			1129	669	383	36	0
PORCENTAJE			50%	30%	17%	2%	0%

FUENTE: Datos experimentales INCAN. Julio-diciembre 2012.

ANEXO 11

BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

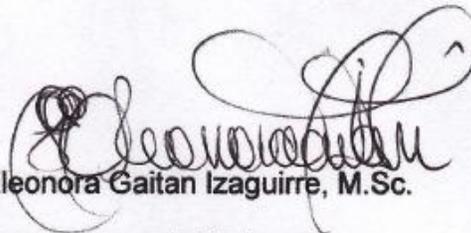
ESQUEMA DE CONTROL DE REACCIÓN ADVERSA A LA MEDICACIÓN CON QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA		Código:
DATOS DEL PACIENTE		
Nombre (iniciales):	No. Registro:	Fecha ingreso: / / 2012
Edad:	Residencia:	Teléfono:
Diagnóstico oncológico:	Estadío:	
Diagnóstico secundario:		
NOTAS:		
QUIMIOTERAPIA Neoadyuvante <input type="checkbox"/> / Adyuvante <input type="checkbox"/> / Paliativa <input type="checkbox"/>		
ESQUEMA CMF <input type="checkbox"/> / CAF <input type="checkbox"/> / CEF <input type="checkbox"/> / EC <input type="checkbox"/> / AC <input type="checkbox"/> / TAC <input type="checkbox"/> / TC <input type="checkbox"/> / AT <input type="checkbox"/> / ET <input type="checkbox"/> / OTRO:		
Ciclo: 1	Fecha:	Prox. Cta:
Diarrea		
1. <4 evacuaciones/día	1. Infección del tracto respiratorio superior	
2. 4-6 evacuaciones/día	2. Síntomas moderados. Tratamiento oral indicado	
3. >=7 evacuaciones/día, requiere hospitalización	3. Antibióticos IV, antifúngicos, antivirales indicados. Intervención.	
4. Consecuencias que amenazan la vida. Intervención médica urgente.	4. Consecuencias que amenazan la vida. Intervención urgente.	
Náusea		
Reacción relacionada a la infusión		
1. Pérdida del apetito con alteración de hábitos alimenticios	1. Reacción transitoria moderada. Sin interrupción de la infusión ni intervención indicada.	
2. Disminución de la alimentación oral con pérdida de peso, deshidratación o mala nutrición	2. Interrupción de la infusión. Responde pronto al tratamiento sintomático.	
3. Inadecuada alimentación oral calórica o de líquidos, NPT u hospitalización.	3. Reacción prolongada. No responde pronto al tratamiento sintomático o interrupción de la infusión. Recurrencia de síntomas. Hospitalización.	
4. Consecuencias que amenazan la vida. Intervención urgente.	4. Consecuencias que amenazan la vida. Intervención urgente.	
Vómitos		
Extravasación		
1. 1-2 episodios/día	1. Eritema asociado con síntomas (edema, dolor, endurecimiento, flebitis)	
2. 3-5 episodios/día	2. Ulceración o necrosis, daño tisular severo.	
3. >=6 episodios/día, NPT u hospitalización.	3. Consecuencias que amenazan la vida. Intervención urgente.	
4. Consecuencias que amenazan la vida. Intervención urgente.	4. Consecuencias que amenazan la vida. Intervención urgente.	
Pérdida de peso		
Anemia		
1. 5-<10% del peso inicial. Sin intervención.	1. Normal- 10 g/dL	
2. 10-<20% del peso inicial. Soporte nutricional indicado.	2. 10-8 g/dL	
3. >=20% del peso inicial. NPT indicada.	3. 8-6.5 g/dL	
4. Consecuencias que amenazan la vida. Intervención urgente.	4. <6.5 g/dL	
Alopecia		
Leucopenia		
1. Pérdida del cabello <50% de lo normal. No es evidente a larga distancia.	1. Normal- 3000/mm	
2. Pérdida del cabello >=50% de lo normal. Impacto psicosocial.	2. 3000-2000/mm	
3. Consecuencias que amenazan la vida. Intervención médica urgente.	3. <2000/mm	
Neutropenia		
1. Normal-1500/mm	4. <1000/mm	
2. 1500-1000/mm	Trombocitopenia	
3. 1000-500/mm	1. Normal-75000/mm	
4. <500/mm	2. 75000-50000/mm	
Constipación o estreñimiento		
1. Síntomas ocasionales o intermitentes, tx sintomático	3. 50000-25000/mm	
2. Síntomas persistentes a pesar de tratamiento	4. <2500/mm	
3. Obstrucción con evacuación manual indicada	OTROS:	
4. Consecuencias que amenazan la vida, intervención médica urgente.		
Ciclo: 2	Fecha:	Prox. Cta:
Diarrea		
1. <4 evacuaciones/día	1. Infección del tracto respiratorio superior	
2. 4-6 evacuaciones/día	2. Síntomas moderados. Tratamiento oral indicado	
3. >=7 evacuaciones/día, requiere hospitalización	3. Antibióticos IV, antifúngicos, antivirales indicados. Intervención.	
4. Consecuencias que amenazan la vida. Intervención médica urgente.	4. Consecuencias que amenazan la vida. Intervención urgente.	
Náusea		
Reacción relacionada a la infusión		
1. Pérdida del apetito con alteración de hábitos alimenticios	1. Reacción transitoria moderada. Sin interrupción de la infusión ni intervención indicada.	
2. Disminución de la alimentación oral con pérdida de peso,	2. Interrupción de la infusión. Responde pronto al tratamiento	

deshidratación o mala nutrición	sintomático.	
3. Inadecuada alimentación oral calórica o de líquidos, NPT u hospitalización.	3. Reacción prolongada. No responde pronto al tratamiento sintomático o interrupción de la infusión. Recurrencia de síntomas. Hospitalización.	
Vómitos	4. Consecuencias que amenazan la vida. Intervención urgente.	
1. 1-2 episodios/día	Extravasación	
2. 3-5 episodios/día	2. Eritema asociado con síntomas (edema, dolor, endurecimiento, fiebicitis)	
3. >=6 episodios/día. NPT u hospitalización.	3. Ulceración o necrosis, daño tisular severo.	
4. Consecuencias que amenazan la vida. Intervención urgente.	4. Consecuencias que amenazan la vida. Intervención urgente.	
Pérdida de peso	Anemia	
1. 5-<10% del peso inicial. Sin intervención.	1. Normal- 10 g/dL	
2. 10-<20% del peso inicial. Soporte nutricional indicado.	2. 10-8 g/dL	
3. >=20% del peso inicial. NPT indicada.	3. 8-6.5 g/dL	
4. Consecuencias que amenazan la vida. Intervención urgente.	4. <6.5 g/dL	
Alopecia	Leucopenia	
1. Pérdida del cabello <50% de lo normal. No es evidente a larga distancia.	1. Normal- 3000/mm ³	
2. Pérdida del cabello >=50% de lo normal. Impacto psicosocial.	2. 3000-2000/mm ³	
Neutropenia	3. 2000-1000/mm ³	
1. Normal-1500/mm ³	4. <1000/mm ³	
2. 1500-1000/mm ³	Trombocitopenia	
3. 1000-500/mm ³	1. Normal-75000/mm ³	
4. <500/mm ³	2. 75000-50000/mm ³	
Constipación o estreñimiento	3. 50000-25000/mm ³	
1. Síntomas ocasionales o intermitentes, tx sintomático	4. <25000/mm ³	
2. Síntomas persistentes a pesar de tratamiento	OTROS:	
3. Obstrucción con evacuación manual indicada		
4. Consecuencias que amenazan la vida, intervención médica urgente.		
Ciclo: 3	Fecha:	Prox. Cita:
Diarrea	Infección del tracto respiratorio superior	
1. <4 evacuaciones/día	1. Síntomas moderados. Tratamiento oral indicado	
2. 4-6 evacuaciones/día	2. Síntomas moderados. Tratamiento oral indicado	
3. >=7 evacuaciones/día, requiere hospitalización	3. Antibióticos IV, antifúngicos, antivirales indicados. Intervención.	
4. Consecuencias que amenazan la vida. Intervención médica urgente.	4. Consecuencias que amenazan la vida. Intervención urgente.	
Náusea	Reacción relacionada a la infusión	
1. Pérdida del apetito con alteración de hábitos alimenticios	1. Reacción transitoria moderada. Sin interrupción de la infusión ni intervención indicada.	
2. Disminución de la alimentación oral con pérdida de peso, deshidratación o mala nutrición	2. Interrupción de la infusión. Responde pronto al tratamiento sintomático.	
3. Inadecuada alimentación oral calórica o de líquidos, NPT u hospitalización.	3. Reacción prolongada. No responde pronto al tratamiento sintomático o interrupción de la infusión. Recurrencia de síntomas. Hospitalización.	
Vómitos	4. Consecuencias que amenazan la vida. Intervención urgente.	
1. 1-2 episodios/día	Extravasación	
2. 3-5 episodios/día	2. Eritema asociado con síntomas (edema, dolor, endurecimiento, fiebicitis)	
3. >=6 episodios/día. NPT u hospitalización.	3. Ulceración o necrosis, daño tisular severo.	
4. Consecuencias que amenazan la vida. Intervención urgente.	4. Consecuencias que amenazan la vida. Intervención urgente.	
Pérdida de peso	Anemia	
1. 5-<10% del peso inicial. Sin intervención.	1. Normal- 10 g/dL	
2. 10-<20% del peso inicial. Soporte nutricional indicado.	2. 10-8 g/dL	
3. >=20% del peso inicial. NPT indicada.	3. 8-6.5 g/dL	
4. Consecuencias que amenazan la vida. Intervención urgente.	4. <6.5 g/dL	
Alopecia	Leucopenia	
1. Pérdida del cabello <50% de lo normal. No es evidente a larga distancia.	1. Normal- 3000/mm ³	
2. Pérdida del cabello >=50% de lo normal. Impacto psicosocial.	2. 3000-2000/mm ³	
Neutropenia	3. 2000-1000/mm ³	
1. Normal-1500/mm ³	4. <1000/mm ³	
2. 1500-1000/mm ³	Trombocitopenia	
3. 1000-500/mm ³	1. Normal-75000/mm ³	
4. <500/mm ³	2. 75000-50000/mm ³	
Constipación o estreñimiento	3. 50000-25000/mm ³	
1. Síntomas ocasionales o intermitentes, tx sintomático	4. <25000/mm ³	
2. Síntomas persistentes a pesar de tratamiento	OTROS:	
3. Obstrucción con evacuación manual indicada		
4. Consecuencias que amenazan la vida, intervención médica urgente.		



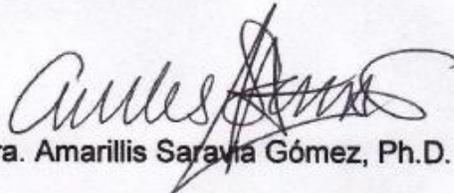
Anna Vittoria Schlesinger Wug

Tesista



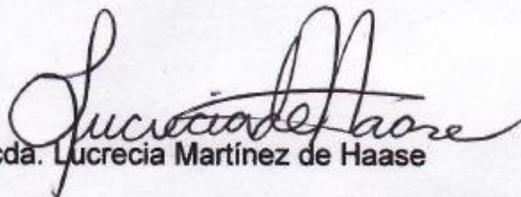
Licda. Eleonora Gaitan Izaguirre, M.Sc.

Asesora de Tesis



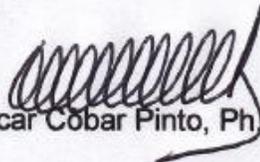
Dra. Amarillis Saravia Gómez, Ph.D.

Revisora de Tesis



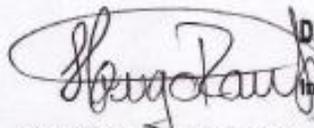
Licda. Lucrecia Martínez de Haase

Directora de Escuela



Dr. Oscar Cobar Pinto, Ph.D.

Decano



Dr. Hugo Raúl Castro Saiguero
Oncólogo Médico
Instituto Nacional de Cancerología
Col. 9571

Dr. Hugo Raúl Castro

Co-Asesor de Tesis INCAN



Licda. Cynthia Cordon

Co-Asesora de Tesis INCAN