Facultad de Farmacia

Carrera de Química y Farmacia

Evaluación de reacciones adversas en medicamentos de alto riesgo prescritos a pacientes internados en el área onco-hematológica del Hospital Naval Almirante Nef.

Tesis para optar al Título de Químico Farmacéutico

Francisca Alejandra Cepeda Barrios

Directora: QF Yanneth Moya O.

Co-Director: Dr. Armando Peña M.

2013

Dedicada a Dios, a la Mater y a toda mi familia,
en especial a mis abuelos, por creer en mí,
darme todo su amor, apoyo y fortaleza
durante este proceso.

Agradecimientos

Al Hospital Naval Almirante Nef, por darme la oportunidad de realizar mi tesis en sus dependencias, a mis pacientes, equipo de oncología y de laboratorio clínico, por su cooperación y dedicación.

A mi directora QF Yanneth Moya y mi co-director Dr. Armando Peña, por su ayuda, dedicación y paciencia durante todo este proceso.

A mis profesores, de colegio y universidad, por enseñarme a entrar en esta vida, y a mantenerme en ella.

A mis amigos, por ser parte de mi diario vivir, por su incondicional apoyo y cariño, por las conversaciones, locuras, llantos y risas compartidas.

A toda mi familia, mamá, papá, tíos, primos, hermanos, Hugo, y en especial a mis abuelos, por su apoyo y amor incondicional. Gracias por creer siempre en mí.

Índice

Resumen iv
Abstract v
Introducción 1
Definición de cáncer 1
Neoplasias hematológicas 1-2
Tratamiento del cáncer 3-4
Atención Farmacéutica 5-8
Hipótesis 9
Objetivos 10
Objetivo general 10
Objetivos específicos 10
Metodología 11
Selección de medicamentos de alto riesgo 11
Criterios de inclusión y exclusión de pacientes 11-12
Recolección y análisis de datos 12-13
Resultados 14
Selección de medicamentos de alto riesgo 14
Caracterización demográfica de los pacientes 15
Caracterización de enfermedad hematológica 16
Caracterización de patologías concomitantes 17
Polifarmacia e interacciones 18
Caracterización de RAM 18-20
Intervenciones Farmacéuticas 21
Discusión 22
Conclusiones 29
Bibliografía 31
Anexos 38
Consentimiento Informado 39
Ficha de Seguimiento Farmacoterapéutico 42
Reacciones adversas según medicamento y su evaluación 45
Algoritmo de Naranjo 54
Tabla de Interacciones 55
Tabla de estatura, peso e IMC 61
RAM según sistema afectado y frecuencia 62
Cuestionario DN4 para dolor neuropático 64

Resumen

En la actualidad, el cáncer constituye la segunda causa de muerte en el país. En su tratamiento se utilizan fármacos que pueden generar toxicidad y/o reacciones adversas, es por esto que se debe monitorizar su uso. Para esto se utiliza el Seguimiento Farmacoterapéutico, el cual nos permite prevenir, detectar y solucionar problemas derivados de la medicación de manera de mejorar la seguridad de los tratamientos oncológicos. Los pacientes con enfermedades onco-hematológicas son propensos a presentar reacciones adversas e interacciones medicamentosas, esto debido a la polifarmacia presente, uso de fármacos de reciente aparición medicamentos con estrecho margen terapéutico, etc. En este estudio se realizo un Seguimiento Farmcoterapéutico a pacientes onco-hematológicos del Hospital Naval, detectando 123 Reacciones Adversas a Mediamentos (RAM), siendo los más frecuentes los corticoides (dexametasona y prednisona), ciclofosfamida, etoposido, entre otros, y sus RAM mas prevalentes fueron hiperglicemia y leucopenia. . La monitorización de estos medicamentos debe asegurar su eficacia y seguridad, por lo que la elaboración de estrategias de intervención para facilitar la implementación en el futuro de indicadores de calidad.

Abstract

Cancer is nowadays the second most common cause of death in our country. For treating this disease we use certain drugs that may generate toxicity or even adverse reactions; this is the reason why it is of utter importance to monitor their use. In order to do this we use the pharmacotherapy follow-up, which allows us to prevent, detect and solve the problems that may be caused by the drugs, thus improving the security of cancer treatments. Patients suffering from onco-haematological diseases are prone to show adverse reactions and drug interactions, mainly due to the current polypharmacy, the use of new drugs, drugs with narrow therapeutic range, etc. For this study, a pharmacotherapy follow-up was conducted in patients from the *Hospital Naval* suffering from onco-haematological diseases. A total of 123 Adverse Reactions to Drugs (ARD) were detected, mainly against corticoids (dexamethasone and prednisone), cyclophosphamide, etoposide, among others and their ARDs were most commonly hyperglycemia and leukopenia. The monitoring of the use of this drugs must ensure their efficiency and security, which is why the development of intervention strategies to facilitate in the future the implementation of quality indicators.

Introducción

El cáncer es una enfermedad que se caracteriza por la proliferación descontrolada de células, en las cuales se ha provocado un cambio en los mecanismos de control que regulan su proliferación y diferenciación, pudiendo migrar a otros tejidos, y mantener su capacidad de crecimiento y proliferación **(Flórez, 1997)**.

En Chile, el cáncer es la segunda causa de muerte, después de las enfermedades cardiovasculares, con una incidencia de 133,7 por 100.000 habitantes, alcanzando el 21,8% de las defunciones en un año, y va aumentando a medida que avanza el tiempo **(González, 2005)**.

Dentro de las neoplasias hematológicas encontramos:

- Linfoma No Hodgkin: neoplasias en los linfocitos (T y B), los cuales se encuentran en los ganglios linfáticos y en otros tejidos linfáticos que se encuentra en órganos como los del tracto digestivo, pudiendo llegar a la sangre y médula ósea. En Clasificación de tumores: enfermedades hematopoyéticas y linfoproliferativas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se clasifican los subtipos de Linfoma No Hodgkin, existe una Clasificación Europea Americana Revisada de Linfomas de la OMS (REAL/OMS), en la cual se categoriza los subtipos según el aspecto celular, la presencia de proteínas de superficie, y las características genéticas. Dentro de los factores de riesgo de padecer de Linfoma No Hodgkin, se encuentran las infecciones por VIH (Virus de la inmunodeficiencia humana), virus Epstein-Barr, HTLV-1 (Virus linfotrópico T humano) y *Helicobacter pylori* **(American Cancer Society, 2013) (Leukemia&Lymphoma Society, 2012)**.
- Linfoma Hodgkin: es un tipo de linfoma, que recibe su nombre en honor al patólogo británico Thomas Hodgkin, se diferencia de los otros linfomas por la presencia de las células de Reed-Stemberg, además de células características llamadas células de Hodgkin. Sus subtipos también son clasificados por la Clasificación de tumores: enfermedades hematopoyéticas y linfoproliferativas de la

Organización Mundial de la Salud (OMS). Dentro de sus factores de riesgo, se encuentran los mismos que del Linfoma No Hodgkin, además de haber padecido mononucleosis infecciosa **(American Cancer Society, 2013) (Leukemia&Lymphoma Society, 2012)**.

- Mieloma Múltiple: es una proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea, con producción excesiva de un tipo de inmunoglobulina (gammapatía monoclonal). Esta proliferación excesiva causa disminución del resto de las líneas hematopoyéticas, causando anemia principalmente, además de daño óseo y renal. Uno de los principales factores de riesgo del Mieloma es la edad **(American Cancer Society, 2013) (Leukemia&Lymphoma Society, 2012)**.
- Leucemia: es una neoplasia que afecta la médula ósea, llevando principalmente a un aumento incontrolado de leucocitos, con afección de las otras líneas hematopoyéticas. Al igual que en el Mieloma, la proliferación excesiva causa disminución del resto de las células, causando anemia, leucopenia y trombocitopenia. Los subtipos de Leucemias se encuentran clasificados en la Clasificación de tumores: enfermedades hematopoyéticas y linfoproliferativas de la Organización Mundial de la Salud. Dentro de sus factores de riesgo se encuentra la radiación previa, ya sea por tratamiento previo a otra neoplasia, o rayos X, exposición a algunos químicos como el benceno, quimioterapia y Síndrome de Down **(National Cancer Institute, 2013) (Leukemia&Lymphoma Society, 2012)**.
- Macroglobulinemia de Waldenström: o linfoma linfoplasmocítico, es un subtipo de Linfoma No Hodgkin, que afecta los linfocitos B, en el que se producen grandes cantidades de inmunoglobulina M (IgM o macroglobulina). Es poco común, alcanzando una incidencia de 6 casos por 1.000.000 de personas en Estados Unidos. Uno de sus factores de riesgo es la Gammapatía Monoclonal de origen incierto (MGUS), la cual también puede generar Mieloma Múltiple **(American Cancer Society, 2013) (Leukemia&Lymphoma Society, 2012)**.

Los tratamientos para estas enfermedades tienen como objetivo la erradicación de total de las células malignas, minimizando el daño de células sanas, para ello se cuenta con varias alternativas como cirugía, radioterapia, quimioterapia, endocrinoterapia e inmunoterapia. Los agentes antineoplásicos actúan en las distintas etapas del ciclo celular **(González, 2005)**.

La clasificación de los agentes antineoplásicos es la siguiente **(Goodman&Gilman, 2006)**:

- Agentes alquilantes: forman enlaces covalentes entre sus grupos alquilos y los grupos nucleofílicos presentes en las células. Ejemplos de estos son: ciclofosfamida, melfalan, cisplatino, entre otros.
- Antimetabolitos: sustancias análogas a los componentes naturales, interfieren en la replicación del DNA y RNA en las células. Hay análogos al: ácido fólico, pirimidinas y purinas. Ejemplos son: metotrexato, gemcitabina, mercaptopurina (6-MP), citarabina, entre otros.
- Alcaloides de la Vinca: se unen con la β-tubulina impidiendo la polimerización con la α-tubulina para formar los microtúbulos, deteniendo el ciclo celular. Ejemplos son: vincristina y vinblastina.
- Taxanos: funcionan de manera similar a los alcaloides de la vinca, se unen a la β-tubulina en la porción N-terminal, favoreciendo la polimerización de la tubulina, la cúal es poco funcional. Ejemplos son: Paclitaxel y Docetaxel.
- Análogos de Campotecina: son inhibidores de la topoisomerasa, estimulando el complejo topoisomerasa-DNA, provocando la escisión mantenida del DNA y la pérdida de función. Ejemplos son: Topotecán e Irinotecán.
- Epipodofilotoxinas: inhibidores específicos de la Topoisomerasa II. Ejemplos: Etoposido y Teniposido.
- Antibioticos: como la dactinomicina (actinomicina D), se fija selectivamente al par citosina-guanina del DNA, impidiendo su replicación. Las antraciclinas, como doxorrubicina, mitoxantrona, entre otros, se intercalan en el DNA afectando directamente la replicación y transcripción, además de formar complejos con la topoisomerasa II.

- Bleomicina: se intercalan entre 2 hebras de DNA, separando la citosina de la guanina, además causan daño oxidativo a la deoxiribosa, produciendo roturas en la hebra.
- Enzimas: la L-asparraginasa cataliza la hidrólisis de asparragina a ácido aspártico. La asparragina es necesaria para la división celular, llevando a la muerte de ella.
- Agentes misceláneos: incluyen la Hidroxicarbamida (hidroxiurea), la cual inhibe la ribonucleosido difosfato reductasa, agentes diferenciantes como los retinoides, inhibidores de la protein tirosin kinasa, como el Imatinib, inhibidores de proteosoma, como el bortezomib y de mecanismo desconocido, como la talidomida.
- Anticuerpos monoclonales: los cuales tienen como blanco los antígenos expresados en las células neoplásicas. Ejemplo: rituximab, trastuzumab.
- Hormonas: como los glucocorticoides (dexametasona, prednisona), los cuales tienen efecto inmunomodulador, también hay progestinas (hidroxiprogesterona), estrógenos, andrógenos, anti-estrogénicos (tamoxifeno), anti-androgenos (flutamida), inhibidores de aromatasa (anastrazole), entre otros proapoptóticos.

Además de los agentes antinoplásicos, también es necesario complementar la terapia con medicamentos que contrarresten las reacciones adversas y tóxicas de los medicamentos anteriormente nombrados, como inhibidores de la bomba de protones (omeprazol), antivirales (aciclovir), antibióticos (sulfametoxazol/trimetoprim), factores estimulantes de colonias (filgrastim, pegfilgrastim), antieméticos (domperidona, ondansetrón, granisetrón), entre otros.

Sin embargo, el mecanismo de acción de estos antineoplásicos, es el responsable de no distinguir entre las células sanas y células malignas, lo que genera una gran variedad de reacciones adversas y toxicidad a otros órganos del cuerpo. Pero su aparición depende de cada paciente y de las interacciones con otros fármacos. **(Goodman&Gilman, 2006)**. En este sentido, el Químico Farmacéutico tiene una labor clave, colaborando en el diseño de

protocolos, en educación al paciente y su familia, y en la pesquisa y notificación de reacciones adversas, toxicidad e interacciones, entre otros **(Gonzalez, 2005)**. El concepto de Atención Farmacéutica, engloba toda la orientación entregada en relación a los medicamentos utilizados, minimizando y previniendo la aparición de eventos adversos **(Gobierno de Chile, 2010) (DADER, 2007)**. A estos eventos adversos se les llama Problemas Relacionados a los Medicamentos (PRM), este término introducido por Strand y col. en 1990 y que se define como *un "evento no deseable experimentado por el paciente y que interfiere con el desarrollo deseable del paciente* **(Strand&Hepler, 1990)**.

Posteriormente, en el Tercer Consenso de Granada, se presenta este concepto generando una clasificación en 6 categorías (Tabla N°1) Para lograr disminuir y prevenir los PRM se realiza el Seguimiento Farmacoterapéutico, el cual se define como *"el servicio profesional que tiene como objetivo la detección de problemas relacionados con medicamentos (PRM) para la prevención y resolución de resultados negativos asociados a la medicación (RNM) Este servicio implica un compromiso, y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente"* **(3ʳ Consenso de Granada, 2007)**.

Tabla N°1: Clasificación de los PRM según 3ʳ Consenso de Granada **(3ʳ Consenso de Granada, 2007)**.

Necesidad
Problema de salud no tratado: El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita
Efecto de medicamento innecesario: El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir una medicación que no necesita
Efectividad
Inefectividad no cuantitativa: EL paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.
Inefectividad cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.
Seguridad
Inseguridad no cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de la medicación.
Inseguridad cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de la medicación.

La OMS también cuenta con una guía práctica para la elaboración de comités de farmacoterapias, el cual entrega datos claves y pasos a seguir para realizar farmacovigilancia **(OMS, 2003)**. Para una adecuada gestión en los riesgos de las RAM es necesario evaluar la causalidad de ellas. Para ello se cuenta con el Algoritmo de Naranjo **(Naranjo et al, 1981)**. Para la gravedad la OMS nos entrega la escala de gravedad de las RAM, que estipula **(OMS, 2003)**:

- Grave: mortal o potencialmente mortal
- Moderada: requiere la administración de un antídoto, tratamiento médico u hospitalización
- Leve: síntomas que sólo requieren la interrupción del tratamiento farmacológico
- Incidental: síntomas muy leves que permiten que el paciente decida si continuar el tratamiento farmacológico o no.

Esa guía también habla de las interacciones medicamentosas, las cuales pueden generar cambios importantes en la terapia. Las interacciones medicamentosas se clasifican en función a su mecanismo (farmacocinética o farmacodinámica) y el tiempo de inicio (inmediata o tardía) **(Gómez&Hernández, 2006)**.

En Chile la "Norma General Técnica sobre Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Productos Farmacéuticos de Uso Humano" (aprobada el 2010) tiene como finalidad evaluar todos los riesgos asociados al uso de medicamentos, colaborando con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, el cual es manejado por el Instituto de Salud Pública (ISP) **(MINSAL, 2012)**. Esta Norma Técnica cumple con los requisitos que establece el Decreto N°3 del Ministerio de Salud (Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de uso humano) **(MINSAL, 2011)**.

Como toda práctica en salud, la Atención Farmacéutica debe asegurar la calidad de la atención y cuidado del paciente, es decir, debe considerar tanto los estándares técnicos como las expectativas de los mismos pacientes, debe ser constantemente evaluada, mejorada y medida, así lograr mejores resultados, disminuir las posibilidades de error, y disminución de costos **(OMS, 2006)**.

Para gestionar los riesgos en el Seguimiento Farmacoterapéutico, es necesario utilizar las técnicas de Mejoramiento Continuo en el proceso que incluye desde la etapa de prescripción del fármaco hasta su administración. Cada uno de los principios o pasos del Mejoramiento Continuo, se puede aplicar en el proceso del Seguimiento Farmacoterapéutico y permite identificar aquellos pasos importantes y lograr una atención lo más segura y eficaz, con resultado óptimos tanto para el paciente, como para el equipo de salud, además se generan indicadores, que permitan una intervención más rápida, eficaz y que muestran el resultado obtenido después de la mejora. **(MINSAL, 2009)**.

El Hospital Naval Almirante Nef es un establecimiento asistencial de alta complejidad, con 360 camas que dentro de sus servicios clínicos, posee una unidad de Oncología, con 24 camas, más una sala de administración de quimioterapia ambulatoria.. Considerando que los medicamentos aquí prescritos poseen características farmacacocinéticas y/o farmacodinámicas especiales, y que los pacientes los pacientes involucrados pueden modificar estas características, se evalúa la necesidad de incorporar al seguimiento clínico la evaluación farmacéutica por un Químico Farmacéutico, donde la detección de las RAM e interacciones permita optimizar la terapia prescrita.

Hipótesis

Un Seguimiento Farmacoterapéutico en pacientes de enfermedades onco-hematológicas del Hospital Naval Almirante Nef, permitirá optimizar la terapia de dichos pacientes a través de la detección y evaluación de las reacciones adversas a medicamentos de alto riesgo prescritos.

Objetivos

Objetivo general:

- Identificar y evaluar las reacciones adversas a medicamentos de alto riesgo, mediante el Seguimiento Farmacoterapéutico en pacientes internados en el área hemato-oncológica del Hospital Naval Almirante Nef.

Objetivos específicos:

- Establecer un listado de medicamentos de alto riesgo, en base a criterios de toxicidad y prevalencia, usados en pacientes con enfermedades hemato-oncológicas hospitalizados en el HN.

- Caracterizar demográficamente los pacientes seleccionados del área hematológica del Hospital Naval Almirante Nef.

- Evaluar la causalidad y severidad de las reacciones adversas asociados al uso de medicamentos de AR prescritos en el área hematológica.

- Diseñar estrategias para solucionar y/o prevenir los problemas relacionados al uso de los fármacos.

Metodología

Se realizó un estudio prospectivo en pacientes internados en el Servicio de Oncología por enfermedades hematológicas y que tuvieran prescritos medicamentos seleccionados como de alto riesgo. Este estudio fue previamente aprobado por el Comité de Ética del Hospital Naval Almirante Nef (HN) y realizado durante los meses de Enero - Abril del 2013 (120 Días).

En la selección de los medicamentos hemato-oncológicos de alto riesgo se contó con la colaboración de los hematólogos tratantes y se consideraron criterios tales como:

- Fármacos para el tratamiento de enfermedades hematológicas de reciente incorporación en el Arsenal Farmacoterapéutico del HN: para ello se revisó la incorporación de medicamentos en los Comités de Farmacia del HN de 4 años a la fecha.
- Fármacos que según el criterio clínico sean importantes en el tratamiento oncológico.
- Fármacos que según el criterio clínico sean importantes como coadyuvantes del tratamiento oncológico.

La selección de pacientes para el estudio consideró los siguientes criterios de inclusión:

- Paciente mayor de 18 años con enfermedad hematológica.
- Hospitalizado al menos un día en el Servicio de Oncología del Hospital Naval Almirante Nef.
- Que mediante la firma de un Consentimiento Informado manifieste su conformidad con participar del estudio. (Anexo 1)
- Que posea en su terapia farmacológica, algún medicamento clasificado como de alto riesgo.

Criterios de exclusión:

- Paciente que no posea en su terapia farmacológica alguno de los medicamentos seleccionados como de alto riesgo.
- Que se niegue a participar del estudio y/o que expresen su deseo de retirarse del estudio después de firmado el consentimiento.

Para la recolección de datos se realizaron entrevistas tanto a pacientes como a sus familiares; además a través del médico tratante, se tuvo acceso a datos registrados en la ficha clínica y curva de enfermería que permitían evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento prescrito.

La información obtenida se registró en una ficha farmacológica diseñada para tal propósito. (Anexo 2) La ficha está compuesta por dos secciones:

- Caracterización demográfica: en esta sección se ingresó al paciente con un código alfa numérico de manera de resguardar la confidencialidad de sus datos. Además se registró la edad, género, peso y estatura del mismo.
- Caracterización farmacológica y terapéutica: se registró enfermedad hematológica diagnosticada, enfermedades concomitantes, medicamentos de alto riesgo prescritos y otros medicamentos en uso.

Para facilitar su detección se realizó una tabla de datos, a partir de una revisión bibliográfica, que resumía parámetros tanto clínicos como datos entregados por los mismos pacientes de las RAM de los medicamentos de alto riesgo con su parámetro correspondiente (Anexo 3). Posteriormente se caracterizaron las posibles RAM y se evaluó su causalidad mediante Algoritmo de Naranjo. (Naranjo et al, 1981) (Anexo 4) Posteriormente las RAM clasificadas según su causalidad fueron notificadas a Agenda Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile (ANAMED) de acuerdo a la normativa vigente **(ISP, 2012)**.

Por otra parte, la evaluación de gravedad de la RAM observada se basó en el método modificado al propuesto por la OMS, y se estipula que: **(OMS, 2003)**

- Leve: síntomas muy leves que permiten que el paciente pueda continuar el tratamiento farmacológico sin modificar el agente causal.
- Moderada: requiere la administración de un tratamiento médico para manejar la RAM observada.
- Severa: requiere la interrupción del tratamiento farmacológico que ocasiona la RAM

Con estos datos se elabora, en conjunto con los médicos tratantes, estrategias que permitan prevenir y/o tratar futuras RAM de los fármacos evaluados. Con objeto de facilitar su aplicación, se realizó un listado que resume las RAM de cada fármaco evaluado (Anexo 3). Además se proporciona un listado de las interacciones de los medicamentos que presentaron mayor uso en este estudio (Anexo 5).

Resultados

Selección de medicamentos de alto riesgo:

Del Arsenal Farmacológico del Hospital se destinan 100 medicamentos para ser usados en el área de Oncología. De éstos se seleccionan 21 (21%) como medicamentos de alto riesgo, considerando tanto criterios de reciente incorporación al Arsenal Farmacológico, (0%) y de importancia clínica tanto en el tratamiento (13%) o como coadyuvantes (8%). (Tabla Nº2)

Tabla N°2: Fármacos de alto riesgo seleccionados para el estudio (n=21)

Criterios de selección	Fármacos
Reciente incorporación	Ninguno
Importancia clínica en el tratamiento	Bortezomib, Imatinib, Rituximab
	Citarabina, Talidomida, Vincristina
	Prednisona, Dexametasona, Etoposido
	Hidroxicarbamida, Bleomicina
	Ciclofosfamida, Gemcitabina
Importancia clínica como coadyuvantes	Filgrastim, Pegfilgrastim, Alopurinol
	Aciclovir, Omeprazol, Enoxaparina
	Sulfametoxazol/Trimetoprima
	Acido folínico

Medicamentos de origen biológico, de marca Mabthera® (Rituximab), Foltran® y Neupogen® (Filgrastim), Neulastim® (Pegfilgrastim)

Caracterización demográfica de los pacientes:

Del SF realizado durante 120 días a pacientes hospitalizados en el Servicio de Oncología 20 pacientes cumplen los requisitos establecidos, de estos pacientes 6 son mujeres (30%) y 14 son hombres (70%).

El rango de edad está entre 40 y 87 años, siendo su moda 77 años y su promedio 64,9 años; y los pacientes definidos como adultos mayores completan el 50% (≥65 años).
Sus edades se representan en el siguiente histograma (Figura 1).

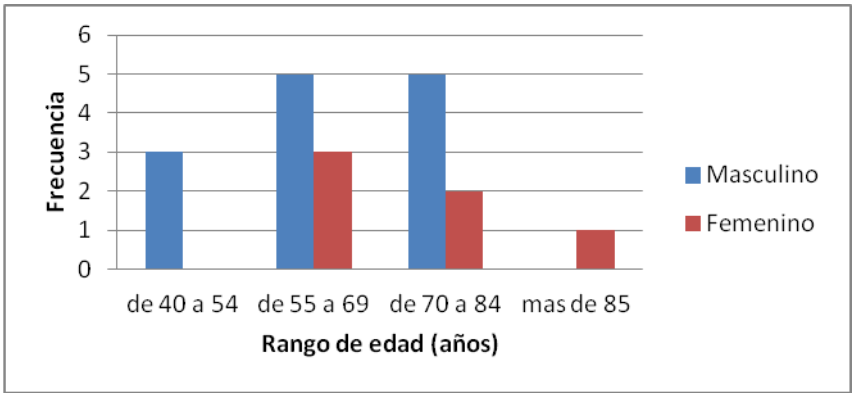

Figura N°1: Distribución según edad y genero de los pacientes estudiados (n=20)

De la estatura, peso e índice de masa corporal (IMC) (Anexo 6), con promedio 27,12. Se destaca que 12 (60%) pacientes presentan un IMC elevado. Su distribución se muestra en el siguiente histograma (Figura 2).

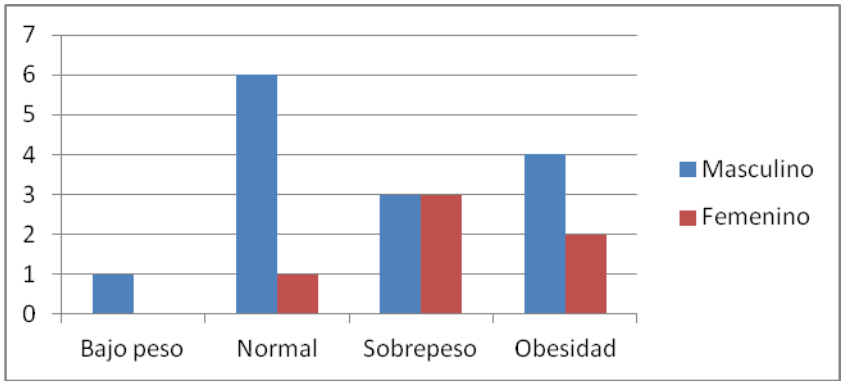

Figura N°2: Distribución del IMC según el género (n=20)

En relación a la enfermedad hematológica que origina su hospitalización, se observa que las patologías predominantes son Linfoma No Hodgkin (40%) y Mieloma Múltiple (25%). En función al género se ve que de las 6 mujeres entrevistadas, 2 presentan Linfoma No Hodgkin (10%) y 2 presentan Mieloma Múltiple (10%), en el caso de los hombres, 6 (30%) presentan Linfoma No Hodgkin, y 3 (15%) Mieloma Múltiple (Tabla N°3).

Tabla N°3: Enfermedades hematológicas y su caracterización (n=20)

Enfermedad hematológica	**N° de pacientes (%)**	**Género**
Macroglobulinemia de Waldenstrom	2 (10%)	1 F, 1 M
Leucemia	3 (15%)	
Linfoblástica aguda	1 (5%)	M
Mieloide crónica	1 (5%)	F
Mieloide aguda	1 (5%)	M
Linfoma de Hodgkin	2 (10%)	
Celularidad mixta	1 (5%)	M
Bulky II B	1 (5%)	M
Linfoma No Hodgkin	8 (40%)	
B células grandes	1 (5%)	M
B difuso de células grandes IIIA	2 (10%)	2 M
B folicular III	2 (10%)	2 F
T periférico	1 (5%)	M
Manto IVB	1 (5%)	M
Difuso de células grandes Burkitt-like	1 (5%)	M
Mieloma Múltiple	5 (25%)	
Cadenas ligeras	1 (5%)	F
IgG	1 (5%)	M
IgG λ	1 (5%)	M
IgA	1 (5%)	M
Cadenas ligeras λ	1 (5%)	F

M: masculino, F: femenino

Del análisis de las patologías concomitantes, se obtiene que un 70% de los pacientes estudiados presentan alteraciones cardiovasculares, y un 50 % presentan alteraciones metabólicas. El detalle se muestra en la tabla N°4.

Tabla N°4: Patologías concomitantes presentes en los pacientes estudiados (n=20)

Patología	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Sistema Renal		
IRC	1	5%
Síndrome nefrótico	1	5%
Sistema Cardiovascular		
HTA	7	35%
Cardiopatía	1	5%
By pass	1	5%
Arritmias	1	5%
ICC	2	10%
IAM	1	5%
Disfunción ventricular	1	5%
Sistema Metabólico		
Dislipidemia	3	15%
DM2	1	5%
Insulino-resistencia	1	5%
Diabetes esteroidal	4	20%
Hipotiroidismo	1	5%
Sistema Nervioso		
NPP	3	15%
Trastornos tromboembólicos		
TVP, TVE	1	5%
Sistema Respiratorio		
EPOC	1	5%
Asma	1	5%
Otros		
Cáncer secundario	3	15%
Depresión	2	10%
Lupus eritematoso sistémico	1	5%
Artritis, artrosis	1	5%
VIH	1	5%
Hemofilia adquirida	1	5%
Esteteatosis hepática	1	5%

IRC: insuficiencia renal crónica, HTA: hipertensión arterial, ICC: insuficiencia cardiaca congestiva, DM2: diabetes mellitus tipo 2, NPP: neuropatía periférica, TVP: trombosis venosa profunda, TVE: trombo embolismo endovenoso, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

De los 20 pacientes entrevistados, 9 (45%) consumen 5 medicamentos o más, donde se incluyen los medicamentos para las enfermedades concomitantes. Además, de los medicamentos seleccionados como de alto riesgo, talidomida, aciclovir, cotrimoxazol y omeprazol son utilizados en forma crónica (>15 días).

Se evalúa la presencia de interacciones medicamentosas mediante la aplicación del programa Medscape® y Drugs®, y durante su monitorización no se encuentra significancia clínica en ninguna de ellas. Sin embargo, se elabora una guía de recomendaciones a fin de evitar las interacciones más presentes. (Anexo 5).

Caracterización de RAM:

Se analiza la terapia farmacológica en los 20 pacientes estudiados, obteniéndose 123 RAM, las que se distribuyen en un rango de 1 a 5 por pacientes, su promedio es 6,2 y su moda 1 (Tabla N°5) (Anexo 7)

Tabla N° 5: RAM en pacientes estudiados según sistema afectado y frecuencia de aparición (n=123)

Sistema Afectado	**Frecuencia (n) y Porcentaje (%)**
Hematológico	31 (25,2%)
Músculo-Esquelético	3 (2,4%)
Sistema Cardiovascular	3 (2,4%)
Sistema Digestivo	21 (17,1%)
Metabólico	17 (13,8%)
Sistema Nervioso	13 (10,6%)
Sistema Respiratorio	1 (0,8%)
Otros	34 (27,6%)

Los medicamentos de alto riesgo que presentan mayor prevalencia de RAM son los corticoides, imatinib, citarabina, etoposido, ciclofosfamida, bleomicina y gemcitabina. (Tabla N°6)

Tabla N°6: Prevalencia de RAM por fármaco

Fármaco	Pacientes con medicamento (n)	Pacientes con RAM por medicamento (n)	Porcentaje de incidencia (%)
Dexametasona	12	12	100%
Prednisona	5	5	100%
Rituximab	9	5	55,5%
Bortezomib	4	4	100%
Imatinib	1	1	100%
Talidomida	5	4	80%
Citarabina	3	3	100%
Etoposido	4	4	100%
Vincristina	4	4	100%
Ciclofosfamida	6	6	100%
Bleomicina	2	2	100%
Gemcitabina	1	1	100%
Filgrastim	4	1	25%
Pegfilgrastim	3	0	0%
Aciclovir	8	1	12,5%
Alopurinol	7	1	14,3%
Cotrimoxazol	9	1	11,1%
Omeprazol	11	1	9,1%
Acido folínico	4	0	0%
Enoxaparina	1	0	0%

Al evaluar la relación de causalidad según Algoritmo de Naranjo se observa que el 67,5% de las RAM son categorizadas como Posibles, y el resto como Probables (Figura N°3) (Anexo 7).

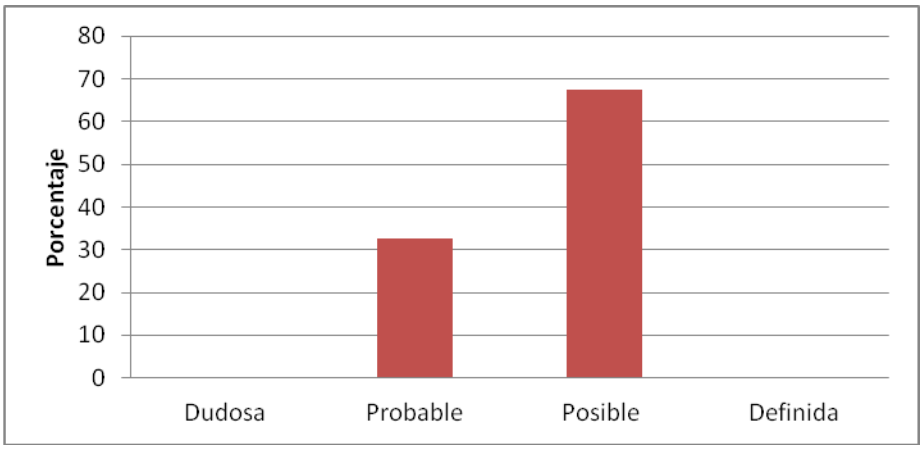

Figura N°3: Distribución de RAM según causalidad

Para la caracterización de las RAM según su gravedad se utilizó una modificación del método propuesto por la OMS, de esta manera se obtiene que de las 123 RAM encontradas, la mayoría de ellas son consideradas leves, es decir, no requiere tratamiento para su alivio. (77,2%) (Figura N°4) (Anexo7)

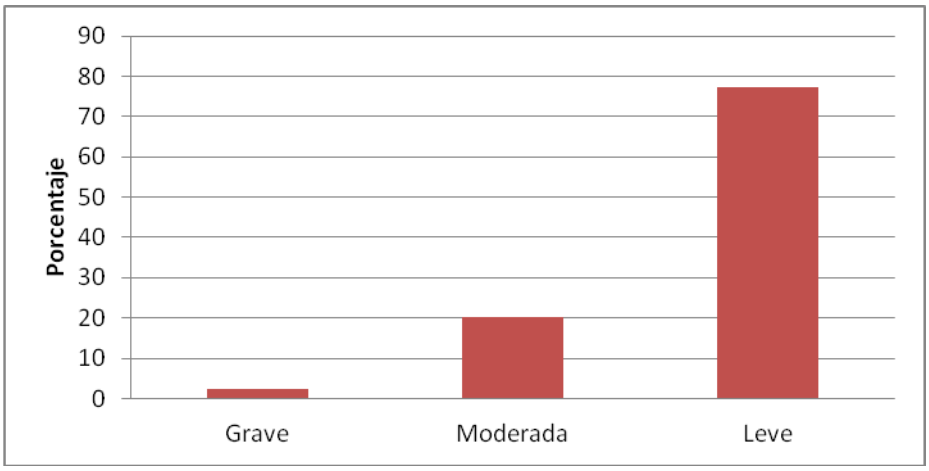

Figura N°4: Distribución de RAM según Gravedad

Para la confección de las estrategias de intervención, se consideraron las RAM catalogadas como moderadas y graves; y en base a estos se determinan acciones a seguir y el instrumento que debe utilizarse. El resumen de estas acciones se describe en la Tabla N°7.

Tabla N°7: Intervenciones farmacéuticas ante RAM presentes

RAM	Fármaco	Acción a Seguir	Instrumento
Polineuropatía	Talidomida, Bortezomib	Evaluar	Aplicar cuestionario DN 4 a partir 2° ciclo
Parestesia	Vincristina	Evaluar	Aplicar cuestionario DN 4 a partir 2° ciclo
Náuseas	Etoposido, Ciclofosfamida, Rituximab	Evaluar	Entrevistar paciente en cada ciclo
Náuseas	Citarabina, Bleomicina	Tratar	Premedicar con antieméticos en cada ciclo
Constipación	Talidomida, Vincristina, Bortezomib	Evaluar	Entrevistar paciente a partir del 2° ciclo
Leucopenia	Citarabina, Etoposido	Evaluar	Aislar, medicar con factores estimulantes de colonia
Trombocitopenia	Citarabina, Bortezomib, Etoposido	Evaluar	Recuento de plaquetas
Anemia	Citarabina, Bortezomib, Etoposido	Tratar	Suplementos de hierro
Anemia	Rituximab	Evaluar	Hemoglobina, Hematocrito
Hiperglicemia	Prednisona, Dexametasona	Tratar	Hemoglucotest, dependiendo del resultado de este, administrar Insulina Cristalina
Infección	Prednisona, Dexametasona	Evaluar	Parámetros de Laboratorio
Hipertensión	Rituximab	Evaluar	Medición de presión arterial durante el ciclo
Toxicidad Pulmonar	Bleomicina	Evaluar	Auscultación a partir del 2°ciclo

,DN4: Cuestionario para la detección de dolor neuropático (Anexo 8) **(Pérez et al, 2007)**

Discusión

En las 5 patologías onco-hematológicas evaluadas en este estudio, se aprecia que una alta prevalencia para el Linfoma No Hodgkin, concordando con la Guía GES del Ministerio de Salud que señala una tasa de incidencia es de 5,6 casos nuevos por 100.000 habitantes **(MINSAL, 2010)**, y con una edad de ocurrencia entre los 45 y 70 años de edad, lo que concuerda con lo visto. La segunda patología más observada corresponde a Mieloma Múltiple, también concordando con datos del Ministerio de Salud de Chile, tanto de incidencia (4 por 100.000 habitantes), como con la edad promedio (60 y 70 años), siento esta neoplasia la segunda más frecuente después del Linfoma No Hodgkin **(PANDA, 2010)**.

Nuestra tercera prevalencia es la leucemia. Según información nacional, las leucemias, son más frecuentes en hombres que en mujeres, lo que nuevamente concuerda con lo visto. Además se señala que su incidencia varía en función al tipo de Leucemia, siendo para la Leucemia Mieloide Crónica una tasa de incidencia de 1,25 por 100.000 habitantes, con una edad de incidencia entre los 40 y 60 años, concordando con lo visto en el estudio. **(MINSAL, 2010);** para la Leucemia Linfoblástica Aguda es de 1,2 por 100.000 habitantes, y la edad media es de 35 años, lo que no se aprecia en este estudio **(PANDA, 2010)**; y para la Leucemia Mieloide Aguda es de 3 por 100.000 habitantes, es una enfermedad que se presenta principalmente en el adulto, concordando con la edad presente en el estudio **(Puga et al, 2000)**.

El Linfoma Hodgkin es de menor incidencia nacional (1,5 casos por 100.000 habitantes) siendo más frecuente en el sexo masculino y en adultos jóvenes **(MINSAL, 2010)**.

En el caso de la Macroglobulinemia de Waldenström, no se tienen datos de su incidencia exacta en Chile, pero se sabe que es baja y más frecuente en hombre que en mujeres, y su aparición es más frecuente sobre los 60 años, concordando con los datos obtenidos **(Palomo et al, 2005)**.

Al evaluar las patologías concomitantes en el estudio realizado, se destaca la Hipertensión Arterial (HTA), la cual se encuentra en 35% pacientes estudiados, dicha enfermedad tiene, a nivel nacional, una prevalencia del 27%, variando según la edad hasta alcanzar (en el tramo de edad mayor o igual a 65 años) un 74,7% **(Reporte VENT, 2011)**. Posteriormente aparece la Dislipidemia (15%). En el reporte Vigilancia Enfermedades No Transmisibles del año 2011 (VENT, 2011) se considera que para el tramo entre los 45 y 64 años (que corresponde a la media de edad de los pacientes estudiados: 64,9 años) la prevalencia es de 58,9%, no coincidiendo con lo obtenido en nuestro estudio. **(Reporte VENT, 2011)**.

Para el caso de la Diabetes Mellitus 2 se obtuvo solo en un 5% en nuestro estudio, siendo la prevalencia nacional de un 9% **(Reporte VENT, 2011)**. Sin embargo cabe mencionar que existieron 5 pacientes (25%) con Diabetes Esteroidal, la que se caracteriza por hiperglicemias generadas por altas dosis de corticoides usadas en los protocolos para tratar el Mieloma Múltiple.

En relación al peso, el 30% de nuestros pacientes pesentan sobrepeso, y otro 30% presenta obesidad, siendo su prevalencia nacional de un 39,5% y 25,1% respectivamente **(Reporte VENT, 2011)**. Sin embargo se observa que las prevalencias de sobrepeso varían en función del género: El sobrepeso se ve mayoritariamente en hombres (45,7%) y para el caso de obesidad, es mayor en mujeres (30,7%) **(Reporte VENT, 2011)**. El alza de peso puede estar relacionada al uso de corticoides dentro de los protocolos quimioterapéuticos, ya que, en su mayoría las drogas antineoplásicas causan anorexia, náuseas y vómitos, lo que nos conlleva a una disminución del peso de los pacientes **(Serra et al. 2012)**. Es importante considerar que a la dieta se le deben realizar cambios durante

el tratamiento, dentro de los cuales se encuentra el consumo de alimentos cocidos, bajos en grasas saturadas y en algunos casos la utilización de suplementos nutricionales **(Gil Hernández, 2005)**.

Cabe destacar que un paciente se encuentra bajo peso, y él se encontró durante la mayor parte de su hospitalización con Nutrición Parenteral (NP) ya que no toleraba la ingesta de alimentos por vía oral.

Dentro de las patologías concomitantes se observa un caso de VIH positivo, el cual se sabe que aumenta el riesgo de padecer Linfoma No Hodgkin (neoplasia presente en este paciente **(Osorio&Montenegro, 2006) (Pizarro et al, 2012)**. También se ve un caso de hemofilia adquirida, la cual se define como la generación de autoanticuerpos directos para el factor VIII. Esta enfermedad puede ser desencadenada por muchos factores, entre ellos el Mieloma Múltple, como es el caso visto en nuestro estudio **(Franchini, 2005) (Almagro 2010).**

Si consideramos polifarmacia como el consumo de 5 o más medicamentos, se aprecia que durante un ciclo de Quimioterapia, todos los pacientes la poseen. Ahora si no se consideran los medicamentos utilizados tanto para tratar la patología de base como los coadyuvantes, 9 pacientes (45%) tienen polifarmacia, donde se ve un alto consumo de antihipertensivos, hipoglicemiantes e hipocolesterolémicos **(Velázquez&Gómez, 2011)**. Además se observa un alto consumo de omeprazol (55% de los pacientes) lo que está relacionado no tan solo con el alto consumo de medicamentos, sino también con la capacidad de los antineoplásicos de causar daño en la mucosa gástrica

De los medicamentos seleccionados, se ve que todos los pacientes presentan al menos una sospecha de RAM, siendo en su mayoría categorizadas como RAM leves, por lo que no modifican la terapia farmacológica, siendo un ejemplo la alopecia, presente en el 75% de los pacientes.

Cabe destacar que las RAM presentes, independiente de su gravedad, no son causadas por un medicamento en especial, sino que corresponde a la mezcla de ellos utilizados en cada ciclo de quimioterapia, y mediante el uso del Algoritmo de Naranjo se maneja esta incertidumbre, reduciéndola **(Naranjo et al, 1981)**.

Dentro de los medicamentos más usados en los tratamientos onco-hematológicos están los corticoides (prednisona y dexametasona) debido a su efecto inmunosupresor y la disminución que provocan en la mitosis linfocitaria **(Goodman&Gilman, 2006)**. Estos medicamentos se utilizan en pre-medicación y como tratamiento antineoplásico. Una de sus RAM más frecuente es la hiperglicemia, y en nuestro estudio se observa la misma tendencia, 40% de los pacientes con esta RAM superó los 200 mg/dL de glicemia, requiriendo la administración de insulina cristalina para su manejo. El uso prolongado de los corticoides, como en el caso del tratamiento del Mieloma Múltiple, genera una condición llamada Diabetes Esteroidal, cuya incidencia va desde el 5% hasta el 25% **(Saigí&Pérez, 2011)**. Además se observa un aumento de las infecciones, tanto víricas como bacterianas y fúngicas, por la acción inmunodepresora que poseen; RAM que es potenciada por el efecto mielosupresor de los fármacos quimioterapéuticos. Es por esto que a los pacientes estudiados, se les administra frecuentemente como profilaxis aciclovir y cotrimoxazol forte (sulfametoxazol/trimetoprim).

Al estudiar las RAM moderadas y graves del estudio se observa que talidomida y bortezomib, ambos utilizados principalmente para el tratamiento del Mieloma Múltiple. La reacción adversa más frecuente es la PNP, provocada por ambos medicamentos, con una incidencia de 2,4% y o,8% respectivamente, lo que concuerda con la literatura que sitúa la prevalencia entre entre 1% y 70% para talidomida, no así con bortezomib que es entre 25% y 55% **(Chaudrhy et al, 2008)**. La PNP causada por talidomida se vio en 3 de los 4 pacientes que estaban con ese fármaco (2,4% del total de las RAM), llegando a la suspensión del medicamento en los mismos 3. Para bortezomib, un paciente de los 3 (0,8% del total de las RAM), requirió disminución de dosis del fármaco. Cabe destacar que

durante el desarrollo de este estudio se eliminó vincristina del protocolo de un paciente por causar parestesia grave, lo que puede terminar en una PNP.

Otra RAM común es la náusea, causada principalmente por etoposido, ciclofosfamida, rituximab, bleomicinia y citarabina (9,6% del total de las RAM). La aparición de náuseas se ve potenciada por la cantidad de antineoplásicos utilizados en los protocolos, además del daño a la mucosa gástrica que causan estos medicamentos. En los protocolos utilizados, se administra como pre-medicación antieméticos, especialmente domperidona, granisetrón u ondansetrón, los cuales ayudan a disminuir la sensación de náusea y la aparición de vómitos **(Molassiotis et al, 2008) (Soriano et al, 2006)**. La sensación de náusea tiende a presentarse en el momento que se administra la quimioterapia y desaparece al terminar el ciclo, se asocia a los olores de los alimentos consumidos durante su hospitalización y a la enfermedad onco-hematológica de base. Otra RAM frecuente en el estudio es la constipación, la cual es de gravedad moderada y es causada principalmente por talidomida, vincristina y bortezomib. Suele aparecer en los primeros ciclos, y se potencia con el uso de tratamientos analgésicos. La constipación se alivia con la ingesta de fibras y de líquido, y puede requerir el uso de laxantes, en estos casos lactulosa o polietilenglicol, siendo altamente efectiva.

La disminución de los recuentos hematológicos (leucopenia, trombocitopenia y anemia) es una RAM causada por el efecto citotóxico directo de las drogas antineoplásicas. Sin embargo, también hay que considerar que las enfermedades onco-hematológicas estudiadas presentan dentro de sus signos la disminución de los recuentos hematológicos, afectando alguna de las series hematológicas. La leucopenia, producida por etoposido, bortezomib, ciclofosfamida, citarabina y gemcitabina vista en este estudio (8% del total de las RAM), conlleva a un aumento del riesgo de contraer infecciones. Si el conteo de neutrófilos es menor a 500 por mm^3 y el paciente presenta episodios de fiebre, se habla de una Neutropenia Febril **(Wieduwilt et al, 2012) (Ferreiro et al, 2003)**, la cual requiere de asilamiento y administración de factores estimulantes de colonia (G-CSF) tales como

filgrastim y pegfilgrastim. En el caso de la trombocitopenia, causada por etoposido, citarabina y bortezomib, se asocia a un aumento en el riesgo de hemorragias, por lo que es necesario transfundir plaquetas filtradas, de acuerdo a lo referido en la literatura **(Ferreiro et al, 2003)**. La anemia, producida por rituximab, etoposido, bortezomib y citarabina, se caracteriza mas por ser parte de la enfermedad de base, que una RAM, debido a la larga vida media de los eritrocitos (120 días) **(Ferreiro et al, 2003)**. En el caso de los pacientes estudiados, se aprecia la administración de sales de hierro y transfusiones de glóbulos rojos como tratamiento.

La hipertensión, causada como RAM sospechosa de rituximab, se observa en 3,2% de las RAM total y se caracteriza por causar reacciones de hipersensibilidad, tales como prurito, fiebre, rash, etc **(Goodman&Gilman, 2006)**.

Finalmente, la toxicidad pulmonar inducida por bleomicina, que se obtiene en uno de los 2 pacientes (0,8% del total de las RAM). Una vez diagnosticada, se elimina la droga del protocolo, para evitar progresión de la toxicidad **(Martin et al, 2003)**. Cabe destacar que el paciente que presenta toxicidad pulmonar durante el estudio, tiene historial de fumador, por lo que se puede considerar como factor de riesgo.

Ahora bien, si consideramos el total de RAM evaluadas en el grupo de pacientes se observa que la media de edad del estudio (64,9 años), se debe considerar que hay una disminución del clearance renal y hepático, disminución de los niveles séricos de albúmina, lo que nos lleva a un aumento de la fracción libre del fármaco. Esto nos indica que este grupo etario tiene 2 a 3 veces más probabilidades de presentar RAM, además de la gran cantidad de fármacos que ya consumen por la morbilidad que se presenta con el aumento de la edad **(Martinez et al, 2005)**

Al observar todas las RAM encontradas en este estudio, se observa que en su mayoría, su pesquisa es mediante una entrevista al paciente, no cuenta con una medición objetiva

(examen de laboratorio, imagenología, etc.), lo que nos muestra la importancia de conversar con ellos, de realizar entrevistas con preguntas dirigidas, pero de forma flexible, que permita ganarse la confianza del paciente, y así prevenir y/o tratar este tipo de RAM. Es necesario recalcarle al paciente, que durante la entrevista relate todo lo que para él comenzó con la administración de alguno de los medicamentos estudiados **(OMS, 2003).**

Respecto a las interacciones, son difíciles de demostrar, ya que en su mayoría son farmacocinéticas o farmacodinámicas, y su significancia clínica dependerá de la presencia de polimorfismos, la concentración plasmática del fármaco y de la condición clínica del paciente al momento de la administración. Para la pesquisa de las interacciones, lo ideal es contar con medición de concentraciones plasmáticas de los fármacos estudiados. **(Goodman&Gilman, 2006)**

Sin embargo, en la actualidad, la farmacovigilancia, se ha dedicado a observar y analizar las RAM e interacciones sin realizar una gestión de riesgo real para ellas. La generación de estrategias de intervención y parámetros de seguimiento para en el futuro implementar indicadores de calidad, permite mejorar la farmacovigilancia en los pacientes onco-hematológicos, facilitando no tan solo la detección de las RAM y su tratamiento, sino también su prevención y la mejora en el proceso completo de la administración del tratamiento, ya que al ser drogas altamente tóxicas, su administración necesita ser vigilada, **(González, 2005) (OMS, 2006)**

En la medida de que las RAM sean notificadas y evaluadas, permite que estás se puedan prevenir o tratar, aumentando la seguridad de nuestros pacientes en el tratamiento onco-hematológico. En este sentido el Químico Farmacéutico desempeña un papel importante, al detectar y evaluar las RAM, y poder establecer un mecanismo de control para ellas.

Conclusiones

1. La caracterización demográfica de los pacientes estudiados (edad, género, peso, enfermedades concomitantes, etc.) concuerda en su mayoría con lo descrito en la literatura nacional. Sin embargo, por el número de pacientes estudiados, los resultados obtenidos no son extrapolables, constituyendo una línea base para estudios futuros en el HN.

2. Los medicamentos de importancia clínica en el tratamiento de la enfermedad onco-hematológica, son los que presentan mayor prevalencia de RAM, destacándose que, en su mayor parte las RAM observadas son leves. Dentro de las RAM leves y moderada se destaca la hiperglicemia causada por los corticoides, PNP por Talidomida y Bortezomib, leucopenia, trombocitopenia y anemia por Etoposido y Citarabina. Cabe destacar que gran parte de las RAM presentes se agravan por la mezcla de medicamentos utilizados en los protocolos quimioterapéuticos utilizados, como es el caso de leucopenia, anemia y trombocitopenia, así como la enfermedad de base y patologías concomitantes.

3. La realización del cuadro de intervenciones farmacéuticas para las RAM más frecuentes, permitirá un seguimiento de estos fármacos y la monitorización de las posibles RAM que puedan presentar los pacientes, pudiendo evitar o tratar la sintomatología que presenten durante su tratamiento y así, mejorar la seguridad de los tratamientos

4. La importancia de realizar este estudio, es el aporte a la escasa literatura existente sobre las RAM e interacciones presentes en las patologías onco-hematológicas. Y de esta manera estudiar los problemas de seguridad generados por los tratamientos. Para esto es clave el rol del Químico Farmacéutico, ya que con su conocimiento en medicamentos, contribuye a solucionar y/o minimizar los problemas de seguridad, además de complementar al equipo clínico multidisciplinario, y así, lograr una atención global y completa en beneficio a los pacientes.

5. Finalmente, se aprueba la hipótesis, ya que el SF es una herramienta efectiva en la identificación de las RAM más prevalentes, permitiendo orientar el diseño de estrategias para optimizar la terapia farmacológica prescrita en pacientes con tratamiento por enfermedades onco-hematológicas, hospitalizados en el HN, permitiendo la integración del Químico Farmacéutico al equipo de salud multidisciplinario.

Bibliografía

Almagro D. 2010. Hemofilia A Adquirida. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia 26(1): 174-185.

American Cancer Society. 2013. Non-Hodgkin Lymphoma. http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003126-pdf.pdf (página visitada el 15 de julio del 2013.

American Cancer Society. 2013. Hodgkin Disease. http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003105-pdf.pdf (página visitada el 15 de julio del 2013.

American Cancer Society. 2013. Multiple Myeloma. http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003121-pdf.pdf (página visitada el 15 de julio del 2013

American Cancer Society. 2013. Waldenström Macroglobulinemia. http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003148-pdf.pdf (página visitada el 15 de julio del 2013

Bertín P. Ocqueteau M. Majlis A. & Salgado C. 2005. Síndromes Linfoproliferativos Crónicos. En: Palomo I. Pereria J. & Palma J. Hematología Fisiopatología y Diagnóstico. 2005 Editorial Universidad de Talca. pp 372-189.

Buxton I. 2006. Pharmacokinetics and Pharmacodinamics. En: Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 2006. McGraw Hill. pp 1-38

Chabner B. Amrein P. Druker B. Dror M. Mitisiades C. Gross P. Ryan D. Ramachandra S. Richardson P. Supko J. & Wilson W. 2006. Antineoplasic Agents En: Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 2006. McGraw Hill. pp 1315-1388.

Chaudhry V. Conrblath D. Polydefkis M. Ferguson A. 2008. Characteristics of bortezomib and thalidomide induced peripheral neuropathy. Journal of the Peripheral Nervous System. 13:275-282.

Comité de Consenso. 2007. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos a la Medicación (RNM). Ars Pharm. 48:5-17.

Ferreiro J. García JL. Barceló R. & Rubio I. 2003. Quimioterapia Efectos Secundarios. Gac Med Bilbao. 100:69-74.

Flórez J. 1997. Quimioterapia antineoplásica I Bases Fundamentales. Antimetabolitos. Fijadores a la tubulina. Inhibidores de la topoisomerasa. En: J. Flórez. Farmacología Humana. 1997. Masson. pp 1019-1038.

Flórez J. 1997. Quimioterapia antineoplásica II. Agentes alquilantes. Antibióticos. Agentes varios. En: J. Flórez. Farmacología Humana. 1997. Masson. pp 1039-1057.

Franchini M. 2006. Acquired Hemophilia A. Hematology 11(2): 119-125.

Gorgojo JJ. 2005. Nutrición y Cáncer. En: Gil A. Tratado de Nutrición Tomo 4 Nutrición Clínica. Editorial Médica Panamericána. 2005. 1171-1191.

Gobierno de Chile, Departamento de políticas saludables y promoción. 2010. Uso Racional de Medicamentos, una tarea de todos. http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/8da19e5eac7b8164e04001011e012993.pdf (página visitada el 15 de julio del 2013).

Gobierno de Chile. Ministerio de Salud. 2011. Reporte de Vigilancia de Enfermedades no Transmisibles (VENT). http://epi.minsal.cl/epi/0notransmisibles/vent/INFORME_NACIONAL_VENT_CHILE_2011_FINAL.pdf (página visitada el 8 de julio del 2013).

Gómez L. Hernández C. 2006. Identificación e impacto clínico de las interacciones farmacológicas potenciales en prescripciones médicas del Hospital ISSSTE. Pachuca Mexico. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas 37(4): 30-37.

González G. 2005. Farmacia Oncológica En: González G. Fundamentos de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. 2005 Ediciones Universidad Católica de Chile. pp 99-132.

Instituto de Salud Pública de Chile. 2012. Instructivo para la Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos. http://www.ispch.cl/sites/default/files/ins_notificacion_sospechas_ram.pdf (página visitada el 15 de julio del 2013).

Leukemia and Lymphoma Society. 2012. Non-Hodgkin Lymphoma. http://www.lls.org/content/nationalcontent/resourcecenter/freeeducationmaterials/lymphoma/pdf/nhl.pdf (página visitada el 15 de julio del 2013).

Leukemia and Lymphoma Society. 2012. Hodgkin Lymphoma. http://www.lls.org/content/nationalcontent/resourcecenter/freeeducationmaterials/lymphoma/pdf/hodgkinlymphoma.pdf (página visitada el 15 de julio del 2013).

Leukemia and Lymphoma Society. 2012. Myeloma. http://www.lls.org/content/nationalcontent/resourcecenter/freeeducationmaterials/myeloma/pdf/myeloma.pdf (página visitada el 15 de julio del 2013)

Leukemia and Lymphoma Society. 2012. Understanding Leukemia. http://www.lls.org/content/nationalcontent/resourcecenter/freeeducationmaterials/leukemia/pdf/understandingleukemia.pdf (página visitada el 15 de julio del 2013)

Leukemia and Lymphoma Society. 2012. Waldenström Macroglobulinemia. http://www.lls.org/content/nationalcontent/resourcecenter/freeeducationmaterials/lymphoma/pdf/waldenstrommacroglobulinemia.pdf (página visitada el 15 de julio del 2013)

Martin W. Ristow K. Habermann T. Colgan J. Witzig T. & Ansell S. 2005. Bleomycin Pulmonary Toxicity has a Negative Impact on the Outcome of Patients with Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol. 23:76147620.

Martínez C. Pérez V. Carballo M. Larrondo JJ. 2005. Polifarmacia en los adultos mayores. Rev Cubana Med Gen integr. 21:1-2.

Medscape 2013. http://www.medscape.com/pharmacists (página visitada entre enero y junio del 2013).

Ministerio de Salud, Chile. Subsecretaría de Redes Asistenciales. 2009. Metodología: Elaboración de planes de mejora continua para la gestión de la calidad. http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/703fdc651258263ee04001011f013b08.pdf (página visitada el 15 de julio del 2013).

Ministerio de Salud, Chile 2010. Guía Clínica Leucemia en persona de 15 años y más. http://www.redsalud.gov.cl/portal/url/item/7220fdc4340544a9e04001011f0113b9.pdf (página visitada el 9 de julio del 2013).

Ministerio de Salud, Chile 2010. Guía Clínica Linfoma en persona de 15 años y más. http://www.redsalud.gov.cl/portal/url/item/7220fdc4340544a9e04001011f0113b9.pdf (página visitada el 9 de julio del 2013).

Ministerio de Salud, Chile. 2011. Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de uso humano. http://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=1026879 (página visitada el 9 de julio del 2013).

Ministerio de Salud, Chile. 2012. Norma General Técnica sobre el Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Productos Farmacéuticos de Uso Humano. http://www.minsal.cl/portal/url/item/c4a31ad6db50e085e040010165017a39.pdf (página visitada el 15 de julio del 2013).

Molassiotis A. Stricker CT. Velderis L. & Coventry PA. 2008. Understanding the concept of Chemotherapy-related Nausea: the patient experience. European journal of Cancer Care. 17:444-453.

Naranjo CA. Busto U. Sellers EM. Sandor P. Ruiz I. Roberts EA. Janecek E. Domecq C. Greenblatt J. 1981. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin. Pharmacol. Ther. 30:239-245.

National Cancer Institute. 2013. What you need to know about Leukemia. http://www.cancer.gov/cancertopics/wyntk/leukemia.pdf (página visitada el 15 de julio del 2013

Organización Mundial de la Salud. 2003. Comités de Farmacoterapia Guía práctica. http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s8121s/s8121s.pdf (página visitada el 15 de mayo del 2013).

Organización Mundial de la Salud. 2006. Desarrollo de la práctica en farmacia centrada en el la atención del paciente. http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14094s/s14094s.pdf (página visitada el 15 de mayo del 2013).

Osorio G. Montenegro C. 2006. Linfomas asociados a infección por virus de inmunodeficiencia humana en un complejo hospitalario de la Región Metropolitana, Chile: 1990-2002. Reporte de 14 casos y revisión. Rev Chil Infect 24(2):117-124.

Pérez C. Gálvez R. Huelbes S. Insausti J. Bouhassira D. Díaz S. Rejas J. 2007. Validity and reliability of the of the Spanish versión of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnare for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic o somatic component.. Health Qual Life Outcomes 4:5-66.

Pizarro A. García H. Riquelme A. Carmona J. Cortés C. 2012. Linfomas asociados por VIH en pacientes del Hospital Clínico San Borja Arriarán / Fundación Arriarán 2001-2008. Rev Chil Infect 30(1):23-30.

Protocolos de drogas antineoplásicas del adulto Ministerio de Chile 2008-2010. Protocolos de Hematología Oncológica.

Puga B. Cabrera ME. Undurraga MS. Etcheverry R. Vacarezza R. Ducach G. Toledo H. 2000. Leucemia Mieloide Aguda del Adulto. Resultados del Protocolo Nacional de Drogas Antineoplásicas (PANDA). Hospital del Salvador 1990-1998. Rév. Med. Chile. 128(11): 1191-1198.

Sabater D. Silva M. & Faus MJ. 2007. Programa DADER, Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico. http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA%20FINAL%20DADER.pdf (página visitada el 22 de diciembre del 2012)

Saigí I. & Pérez A. 2011. Hiperglucemia inducida por glucoorticoides. Sem Fund Esp Reumatol. 12(3):83-90.

Serra H. Roganovich JM. & Rizzo L. 2012. Glucocorticoides: Paradigma de Medicina Traslacional de lo Molecular al uso Clínico. Medicina (Buenos Aires) 72:158-170.

Soriano J. Lima M. González J. Batista N. Barbán R. García R. 2006. Náuseas y Vómitos inducidos por Quimioterapia. Guía de tratamiento. Rev Cubana Med 45(2) http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232006000200007 (página visitada el 8 de julio del 2013).

Strand L. Hepler Ch. 1990. Opportunities and Responsabilities in Pharmaceutical care. Am J Hosp Phar 47:533-543.

Velásquez MG. Gómez R. 2011. Frecuencias y factores asociados al empleo de polifarmacia en pacientes hospitalizados en el Servicio de Urgencias. Archivos de Medicina de Urgencia de México 3(2):49-54.

Wieduwilt M. Valles F. Issa S. 2012. Inmunochemotherapy with Intensive Consolidation for Primary CNS Lymphoma: A Pilot Study and Prognostic Assessment by Difussion-Weighted MRI. Clin Cancer Res. 2012 18:1146-1155.

Anexos

Anexo 1: Consentimiento Informado:

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estimado paciente: Usted ha sido seleccionado para participar de la investigación clínica titulada: **"Evaluación de reacciones adversas e interacciones de medicamentos de alto riesgo prescritos a pacientes internados en el área hematológica del Hospital Naval Almirante Nef"**. La que será desarrollada en la unidad hematológica del Hospital Naval Almirante Nef.

1. **¿Cuál es el objetivo de esta investigación?**

   Esta investigación pretende monitorear y evaluar las reacciones adversas e interacciones a medicamentos prescritos a pacientes internados en el área oncológica, por enfermedades hematológicas del Hospital Naval Almirante Nef.

2. **¿Cuál es la duración del periodo de investigación?**

   El periodo en que se realizará la investigación es de aproximadamente 100 días (3 meses).

3. **¿En qué consistirá su participación?**

   En el momento que se le prescriba alguno de los medicamentos incluidos en el estudio, usted será entrevistado diariamente hasta que deje de consumir el medicamento, o sea dado de alta. También puede ser necesario revisar su ficha clínica para tener resultados sobre exámenes clínicos realizados y datos sobe medicamentos que consuma habitualmente y los indicados durante su hospitalización. La participación en este estudio no involucra gastos extra para usted.

4. **¿Quiénes conocerán sus antecedentes?**

   El estudio es **absolutamente confidencial**. En ningún minuto su identidad será revelada.

5. **¿Qué ocurrirá si en determinado momento usted decide retirarse del estudio?**

   Absolutamente nada. Usted se podrá retirar en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, ya que éste es voluntario.

6. **¿Qué hacer si tiene alguna duda al respecto o requiere más antecedentes de la investigación?**

   Cualquier duda o consulta, comuníquese con Francisca Cepeda B. al correo francisca.cepedab@alumnos.uv.cl, o con Profesora Yanneth Moya O. al correo yanneth.moya@uv.cl.

AUTORIZACIÓN:

Con fecha _____, yo _____, carné de identidad N°_____, con domicilio en _____ de la ciudad de _____. Hospitalizado en el área oncológica del Hospital Naval Almirante Nef, he sido informado detalladamente sobre la participación en el proyecto, acepto participar en el estudio titulado:

"Evaluación de reacciones adversas e interacciones de medicamentos de alto riesgo prescritos a pacientes internados en el área hematológica del Hospital Naval Almirante Nef".

El (a) Investigador (a) _____ me ha explicado el estudio, he podido hacer preguntas, he recibido suficiente información sobre el estudio y comprendo que la participación es voluntaria, puedo retirarme del estudio cuando lo desee, sin tener que dar explicaciones y sin que repercuta en mis cuidados médicos.

Por lo cual a través de mi firma de esta autorización doy consentimiento para participar en este estudio.

_____

Nombre y Firma.

Este documento se extiende por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal y el otro en poder del investigador, y ha sido aceptado por el comité de ética del Hospital Naval Almirante Nef, el cual mantendrá este documento será conservado y archivado por a lo menos 3 años.

Anexo 2: Ficha de Seguimiento Farmacoterapéutico:

Ficha de Seguimiento Fármaco-Terapéutico

Paciente	Sexo	Edad	Peso	Estatura

Diagnóstico Hematológico:	
Otros diagnósticos:	

- **Quimioterapia:**

Protocolo actual:	
N° ciclos:	
Cada Días	

Protocolo anterior:	
N° total de ciclos:	

Pre-Medicación	Medicamento	Dosis

Quimioterapia	Medicamento	Dosis

Fechas ciclos	N° ciclo

- **Medicamentos de uso habitual:**

Medicamento	Dosis

- **RAM:**

Fecha	Medicamento	RAM	Algoritmo Naranjo	Gravedad

- **Interacciones:**

Medicamento	Tipo interacción

- **Ciclos vitales y laboratorio:**

Fecha	PA	Sat. O_2	Temperatura	HGT

Anexo 3: Cuadro de Reacciones Adversas (RAM) según medicamento y parámetro a evaluar:

Dexametasona	Parametro a evaluar	Prednisona	Parametro a evaluar
Acné	Presente/Ausente	Acné	Presente/Ausente
Supresión adrenal	Exámenes de Laboratorio	Supresión adrenal	Presente/Ausente
Retrazo en cicatrización	Presente/Ausente	Retrazo en cicatrización	Presente/Ausente
Diabetes Mellitus	Exámenes de Laboratorio	Estrías	Presente/Ausente
Insomnio	Presente/Ausente	Diabetes Mellitus	Exámenes de Laboratorio
Psicosis	Presente/Ausente	Insomnio	Presente/Ausente
Hiperglicemia	Glicemia	Psicosis	Presente/Ausente
Osteoporosis	Imagenología	Hiperglicemia	Glicemia
Perforación GI	EDA	Osteoporosis	Imagenología
Ulcera péptica	EDA	Fracturas	Imagenología
Hepatomegalia	Imagenología	Perforación GI	EDA
Alcalosis hipocalémica	Exámenes de Laboratorio	Ulcera péptica	EDA
Aumento de transaminasas	Medición de transaminasas	Hepatomegalia	Imagenología
Irregularidad menstrual	Presente/Ausente	Alcalosis hipocalémica	Exámenes de Laboratorio
Prurito perianal	Presente/Ausente	Aumento de transaminasas	Medición de transaminasas
Neuritis	Presente/Ausente	Prurito perianal	Presente/Ausente
Miopatía	Presente/Ausente	Neuritis	Presente/Ausente
Supresión pituitaria	Exámenes de Laboratorio	Miopatía	Presente/Ausente
Convulsiones	Presente/Ausente	Supresión pituitaria	Exámenes de Laboratorio
Vértigo	Presente/Ausente	Convulsiones	Presente/Ausente
Esofagítis ulcerativa	EDA	Vértigo	Presente/Ausente
Urticaria	Presente/Ausente	Esofagítis ulcerativa	EDA
Aumento de peso	Presente/Ausente	Urticaria	Presente/Ausente
Infecciones	Presente/Ausente	Aumento de peso	Presente/Ausente
		Infecciones	Presente/Ausente
		Distensión abdominal	Presente/Ausente
		Náuseas	Presente/Ausente
		Pancreatitis	Exámenes de Laboratorio
		Hipo	Presente/Ausente
		Malestar general	Presente/Ausente
		Retención de líquidos	Presente/Ausente
		Edema	Presente/Ausente
		Retención de Sodio	Electrolitos plasmáticos
		Pérdida de Potasio	Electrolitos plasmáticos
		Síndrome de Cushing	Exámenes de Laboratorio

Rituximab	Parametro a evaluar	Bortezomib	Parametro a evaluar
Angioedema (11%)	Presente/Ausente	Astenia (61-65%)	Presente/Ausente
Hipotensión (10%)	Medición de Presión Arterial	Náuseas (61-65%)	Presente/Ausente
Astenia (26%)	Presente/Ausente	Diarrea (51-55%)	Presente/Ausente
Escalofríos (33%)	Presente/Ausente	Anorexia (41-45%)	Presente/Ausente
Mareos (10%)	Presente/Ausente	Constipación (41-45%)	Presente/Ausente
Fiebre (53%)	Medición de temperatura	Trombocitopenia (41-45%)	Recuento de plaquetas
Cefalea (19%)	EVA 1-10	PNP (IV 16-41%, SC 6-24%)	Exámenes
Prurito (14%)	Presente/Ausente	Pirexia (36-40%)	Presente/Ausente
Rash (15%)	Presente/Ausente	Vómitos (36-40%)	Presente/Ausente
Dolor abdominal (14%)	EVA 1-10	Anemia (31-35%)	Hematocrito/Hemoglobina
Diarrea (10%)	Presente/Ausente	Artralgia (26-30%)	EVA 1-10
Náuseas (23%)	Presente/Ausente	Cefalea (26-30%)	EVA 1-10
Vómitos (10%)	Presente/Ausente	Insomnio (26-30%)	Presente/Ausente
Leucopenia (14%)	Recuento de glób. Blancos	Dolor de extremidades (26-30%)	EVA 1-10
Linfopenia (48%)	Recuento de linfocitos	Mareo (21-25%)	Presente/Ausente
Neutropenia (14%)	Recuento de neutrófilos	Disnea (21-25%)	Presente/Ausente
Trombocitopenia (12%)	Recuento de plaquetas	Edema (21-25%)	Presente/Ausente
Dolor de espalda (10%)	EVA 1-10	Neutropenia (21-25%)	Recuento de neutrófilos
Mialgia (10%)	EVA 1-10	Parestesia (21-25%)	Presente/Ausente
Tos (13%)	Presente/Ausente	Rash (21-25%)	Presente/Ausente
Rinitis (12%)	Presente/Ausente	Tos (15-20%)	Presente/Ausente
Infecciones (31%)	Presente/Ausente	Desidratación (15-20%)	Presente/Ausente
Sudor nocturno (15%)	Presente/Ausente	Infección Resp. Alta (15-20%)	Presente/Ausente
Edema (1-10%)	Presente/Ausente	Escalofríos, toxicidad 4 (10-15%)	Presente/Ausente
Hipertensión (1-10%)	Medición de Presión Arterial	Hipotensión	Medida de Presión Arterial
Ansiedad (1-10%)	Presente/Ausente	Ansiedad	Presente/Ausente
Anemia (1-10%)	Hematocrito/Hemoglobina	Dolor	EVA 1-10
Elevación LDH (1-10%)	Medición de LDH	Prurito	Presente/Ausente
Hiperglicemia (1-10%)	Glicemia	Dolor abdominal	EVA 1-10
Broncoespasmo (1-10%)	Presente/Ausente	Dispepsia	Presente/Ausente
Disnea (1-10%)	Presente/Ausente	Dolor de espalda	EVA 1-10
Sinusitis (1-10%)	Presente/Ausente	Dolor óseo	EVA 1-10
Irritación de la garganta (1-10%)	Presente/Ausente	Mialgia	EVA 1-10
Urticaria (1-10%)	Presente/Ausente	Espasmos musculares	Presente/Ausente
		Herpes zoster	Presente/Ausente
		Neumonia	Presente/Ausente
		Visión borrosa	Presente/Ausente

Imatinib	Parametro a evaluar	Talidomida	Parametro a evaluar
Edema (53%)	Presente/Ausente	Somnolencia (37%)	Presente/Ausente
Neutropenia (Grado 3: 7-27%, Grado 4: 3-48%)	Recuento de neutrófilos	Rash (21%)	Presente/Ausente
Náusea (43%)	Presente/Ausente	Cefalea (12%)	EVA 1-10
Calambres musculares (35%)	Presente/Ausente	Astenia (8%)	Presente/Ausente
Dolor músculo-esquelético (34%)	EVA 1-10	Dolor general (8%)	EVA 1-10
Trombocitopenia (Grado 3: 1-31%, Grado 4: 1-34%)	Recuento de plaquetas	Impotencia (8%)	Presente/Ausente
Rash (32%)	Presente/Ausente	Malestar general (8%)	Presente/Ausente
Fatiga (31%)	Presente/Ausente	Prurito (8%)	Presente/Ausente
Diarrea (30%)	Presente/Ausente	Vértigo (8%)	Presente/Ausente
Cefalea (29%)	EVA 1-10	Constipación (4%)	Presente/Ausente
Artralgia (27%)	EVA 1-10	Diarrea (4%)	Presente/Ausente
Dolor abdominal (23%)	EVA 1-10	Rigidez de cuello (4%)	Presente/Ausente
Mialgia (21%)	EVA 1-10	Fotosensibilidad	Presente/Ausente
Nasofaringitis (19%)	Presente/Ausente	Bradicardia	ECG
Hemorragia (19%)	Presente/Ausente	Hipotensión	Medida de Presión Arterial
Vómitos (15%)	Presente/Ausente	Hipertensión	Medida de Presión Arterial
Dispepsia (15%)	Presente/Ausente	PNP	Exámenes
Tos (13%)	Presente/Ausente	Neutropenia	Recuento de neutrófilos
Mareo (13%)	Presente/Ausente		
Infección respiratoria alta (13%)	Presente/Ausente		
Aumento de peso (12%)	Presente/Ausente		
Fiebre (12%)	Medición de temperatura		
Hepatotoxicidad (6-12%)	Perfil hepático		
Insomnio (11%)	Presente/Ausente		
Enrojecimiento (1-10%)	Presente/Ausente		
Palpitaciones (1-10%)	Presente/Ausente		
Piel seca (1-10%)	Presente/Ausente		
Eritema (1-10%)	Presente/Ausente		
Hiperglicemia (1-10%)	Glicemia		
Estomatitis/mucositis (1-10%)	Presente/Ausente		
Linfopenia (1-10%)	Recuento de linfocitos		
Anemia aplástica (<1%)	Exámenes de Laboratorio		
Fibrilación auricular (<1%)	ECG		
Necrosis vascular (<1%)	Exámenes		
Falla cardiaca (<1%)	Presente/Ausente		
Shock cardiogénico (<1%)	Presente/Ausente		
Embolismo (<1%)	Presente/Ausente		
Eosinofilia (<1%)	Recuento de eosinófilos		

Citarabina	Parametro a evaluar	Etoposido	Parametro a evaluar
Anorexia (1-10%)	Presente/Ausente	Leucopenia (60-91%)	Recuento de glob. Blancos
Náuseas (1-10%)	Presente/Ausente	Náuseas y vómitos (30-40%)	Presente/Ausente
Vómitos (1-10%)	Presente/Ausente	Trombocitopenia (28-41%)	Recuento de plaquetas
Diarrea (1-10%)	Presente/Ausente	Alopecia (20-90%)	Presente/Ausente
Inflamación oral/anal (1-10%)	Presente/Ausente	Anorexia (13%)	Presente/Ausente
Tromboflebitis (1-10%)	Presente/Ausente	Diarrea (13)	Presente/Ausente
Sangrado (1-10%)	Presente/Ausente	Pancitopenia (7%)	Recuentos hematológicos
Mielosupresión (1-10%)	Exámenes de Laboratorio	Estomatitis (7%)	Presente/Ausente
Rash (1-10%)	Presente/Ausente	Hipesensibilidad tipo 1 (2%)	Exámenes de Laboratorio
Fiebre (1-10%)	Medición de temperatura	Hipotensión ortoestática (1-2%)	Presente/Ausente
Disfunción hepática (1-10%)	Perfil hepático	PNP (1%)	Presente/Ausente
Cefalea	Presente/Ausente	Malestar general	Presente/Ausente
Neuropatía	Presente/Ausente	Astenia	Presente/Ausente
Dolor de pecho	EVA 1-10	Escalofrios	Presente/Ausente
Pericarditis	Presente/Ausente	Fiebre	Medición de temperatura
Neumonia	Presente/Ausente	Inflamación de membrana mucosa	Presente/Ausente
Anemia	Hematocrito/Hemoglobina	Hiperuricemia	Medición de ácido úrico
Leucopenia	Recuento de glob. Blancos		
Trombocitopenia	Recuento de plaquetas		
Enfermedad renal	Función renal		
Infecciones	Presente/Ausente		
Sepsis	Presente/Ausente		
Síndrome de Citarabina*	Presente/Ausente		
Ulceras en la piel	Presente/Ausente		
Celulitis	Presente/Ausente		
Retención urinaria	Presente/Ausente		
Neuritis	Presente/Ausente		
Ictericia	Medición de Bilirrubina		
Anafilaxis	Presente/Ausente		
*Fiebre, mialgia, dolor óseo, rash, conjuntivitis y malestar			

Hidroxicarbamida	Parametro a evaluar	Vincristina	Parametro a evaluar
Náuseas	Presente/Ausente	Alopecia (20-70%)	Presente/Ausente
Vómitos	Presente/Ausente	PNP	Presente/Ausente
Constipación	Presente/Ausente	Parestesia	Presente/Ausente
Diarrea	Presente/Ausente	Pérdida sensorial	Presente/Ausente
Mucositis	Presente/Ausente	Nefropatía aguda por ácido úrico	Función renal, medida de ácido úrico
Reacción pulmonar aguda (rara)	Presente/Ausente	Hipertensión	Medida de Presión Arterial
Mutación genética (largo plazo)	Exámenes de Laboratorio	Hipotensión	Medida de Presión Arterial
Mielosupresión	Exámenes de Laboratorio	Náuseas	Presente/Ausente
Leucemia secundaria (largo plazo)	Exámenes de Laboratorio	Vómitos	Presente/Ausente
BUN y Creatinina elevada	Medición de BUN y Creatinina	Constipación	Presente/Ausente
Hiperuricemia	Medición de ácido úrico	Ileo paralítico	Exámenes
Falla renal	Función renal	Mielosupresión	Exámenes de Laboratorio
Rash	Presente/Ausente	Leucopenia	Recuento de golb. Blancos
Hiperpigmentación	Presente/Ausente	Dolor articular	EVA 1-10
Ulceras en la piel	Presente/Ausente	Pérdida en reflejos tendinosos	Presente/Ausente
Desorden gangrenoso	Presente/Ausente	Cambios en la marcha	Presente/Ausente

Ciclofosfamida	Parametro a evaluar	Bleomicina	Parametro a evaluar
Alopecia (40-60%)	Presente/Ausente	Toxicidad mucocutánea (>50%)*	Presente/Ausente
Náuseas	Presente/Ausente	Reacción febril aguda (25-50%)	Medición de temperatura
Vómitos	Presente/Ausente	Mucositis (30%)	Presente/Ausente
Leucopenia	Recuento de glob. Blancos	Estomatitis (30%)	Presente/Ausente
Amenorrea	Presente/Ausente	Neumonitis intersticial (10%)	Presente/Ausente
Esterilidad	Exámenes	Fibrosis pulmonar (10%)	Presente/Ausente
Enrrojecimiento facial	Presente/Ausente	Anorexia	Presente/Ausente
Cefalea	EVA 1-10	Pérdida de peso	Presente/Ausente
Erupción	Presente/Ausente	Taquiapnea	Presente/Ausente
SIADH*	Exámenes	Crepitaciones	Auscultación
Conestión nasal	Presente/Ausente	Alopecia (1-10%)	Presente/Ausente
Cardiomiopatias (altas dosis)	Presente/Ausente	Fibrosis pulmonar fatal (1%)	Presente/Ausente
Síndrome de Stevens-Johnson	Presente/Ausente	Confusión	Presente/Ausente
Necrolisis epidérmica tóxica (rara)	Presente/Ausente	Escalofrios	Presente/Ausente
Cistitis hemorrágica	Presente/Ausente	Reacciones anafilactoides	Presente/Ausente
Azoospermia	Espermiograma	Oncolisis	Presente/Ausente
Oligoespermia	Espermiograma	Prurito	Presente/Ausente
Neumonía intersticial	Presente/Ausente	Escleroderma	Presente/Ausente
Infecciones	Presente/Ausente	Engrosamiento de la piel	Presente/Ausente
Neoplasias malignas secundarias	Exámenes	Náuseas	Presente/Ausente
* Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética		Malestar general	Presente/Ausente
		Infarto al miocardio	ECG
		Hipotensión	Medida de Presión Arterial
		ACV	Presente/Ausente
		Síndrome de Raynaud	Presente/Ausente
		Hepatotoxicidad	Perfil hepático
		Renotoxicidad	Función renal
		*Rash, eritema, hiperpigmentación y urticaria	

Gemcitabina	Parametro a evaluar	Filgrastim	Parametro a evaluar
Náuseas (69%)	Presente/Ausente	Náuseas (57%)	Presente/Ausente
Vómitos (69%)	Presente/Ausente	Vómitos (57%)	Presente/Ausente
Parámetros de función hepática elevados (68%)	Pruebas de función hepática	Dolor óseo (22-33%)	EVA 1-10
Neutropenia (63%)	Recuento de neutrófilos	Alopecia (18%)	Presente/Ausente
Leucopenia (62%)	Recuento de glob. Blancos	Diarrea (14%)	Presente/Ausente
Dolor (48%)	EVA 1-10	Fiebre (12%)	Medición de temperatura
Proteinuria (45%)	Exámenes de Laboratorio	Fatiga (11%)	Presente/Ausente
Fiebre (41%)	Medición de temperatura	Cefalea	EVA 1-10
Hematuria (35%)	Exámenes de Laboratorio	Anorexia	Presente/Ausente
Rash (30%)	Presente/Ausente	Dolor de pecho	EVA 1-10
Trombocitopenia (24%)	Recuento de plaquetas	Tos	Presente/Ausente
Disnea (23%)	Presente/Ausente	Disnea	Presente/Ausente
Constipación (23%)	Presente/Ausente	Constipación	Presente/Ausente
Diarrea (19%)	Presente/Ausente	Estomatitis	Presente/Ausente
Síndrome similar a la gripe (19%)	Presente/Ausente	Dolor de garganta	EVA 1-10
Hemorragia (17%)	Presente/Ausente	Rash	Presente/Ausente
BUN elevado (16%)	Medición de BUN	Acido úrico elevado	Medición de ácido úrico
Infección (16%)	Presente/Ausente	LDH elevado	Medición de LDH
Alopecia (15%)	Presente/Ausente	Fosfatasas alcalinas elevadas	Medición de fosfatasas alcalinas
Edema (13%)	Presente/Ausente		
Bilirrubina elevada (13%)	Medición de Bilirrubina		
Parestesia (2-10%)	Presente/Ausente		
Creatinina elevada (2-8%)	Medición de creatinina		
Broncoespasmo (2%)	Presente/Ausente		

Pegfilgrastim	Parametro a evaluar	Acido folínico	Parametro a evaluar
Náuseas (72%)	Presente/Ausente	Diarrea	Presente/Ausente
Fatiga (70%)	Presente/Ausente	Náuseas	Presente/Ausente
Alopecia (69%)	Presente/Ausente	Vómitos	Presente/Ausente
Diarrea (49%)	Presente/Ausente	Estomatitis	Presente/Ausente
Vómitos (40%)	Presente/Ausente	Trombocitosis	Presente/Ausente
Constipación (36%)	Presente/Ausente	Reacción anafilactoide	Presente/Ausente
Fiebre (35%)	Medición de temperatura	Sibilancias	Auscultación
Anorexia (27%)	Presente/Ausente	Urticaria	Presente/Ausente
Hiperuricemia	Medición de ácido úrico		
LDH elevada	Medición de LDH		
Fosfatasas alcalinas elevadas	Medición de fosfatasas alcalinas		
Dolor óseo	EVA 1-10		
Alergia	Presente/Ausente		
Ruptura esplénica	Presente/Ausente		
Crisis de células falciformes	Exámenes de Laboratorio		
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Presente/Ausente		

Aciclovir	Parametro a evaluar	Omeprazol	Parametro a evaluar
Malestar general (12%)	Presente/Ausente	Mareo	Presente/Ausente
Náuseas (2-5%)	Presente/Ausente	Cefalea	EVA 1-10
Vómitos (3%)	Presente/Ausente	Tos	Presente/Ausente
Diarrea (2-3%)	Presente/Ausente	Infección respiratoria alta	Presente/Ausente
Cefalea (2%)	EVA 1-10	Dolor abdominal	EVA 1-10
Dolor abdominal	EVA 1-10	Reflujo	Presente/Ausente
Agresión/Confusión	Presente/Ausente	Constipación	Presente/Ausente
Agitación	Presente/Ausente	Diarrea	Presente/Ausente
Alopecia	Presente/Ausente	Vómitos	Presente/Ausente
Anafilaxis	Presente/Ausente	Flatulencia	Presente/Ausente
Anemia	Hematocrito/Hemoglobina	Náuseas	Presente/Ausente
Angioedema	Presente/Ausente	Rash	Presente/Ausente
Anorexia	Presente/Ausente	Alteración del gusto	Presente/Ausente
Ataxia	Presente/Ausente	Osteoporosis	Imagenología
Coma	Presente/Ausente	Hepatotoxicidad (rara)	Pruebas de función hepática
Mareo	Presente/Ausente	Fracturas	Imagenología
Fatiga	Presente/Ausente	Nefritis intersticial (rara)	Presente/Ausente
Coagulación intravascular diseminada	Presente/Ausente	Pancreatitis (rara)	Presente/Ausente
		Necrolisis epidermal toxica (rara)	Presente/Ausente

Alopurinol	Parametro a evaluar	Sulfametoxazol/Trimetoprima	Parametro a evaluar
Náuseas (1,3%)	Presente/Ausente	Anorexia	Presente/Ausente
Rash (1.5%)	Presente/Ausente	Náuseas	Presente/Ausente
Falla renal (1,2%)	Función renal	Vómitos	Presente/Ausente
Vómitos (1,2%)	Presente/Ausente	Rash	Presente/Ausente
Artralgia	EVA 1-10	Urticaria	Presente/Ausente
Anormalidades cardiovasculares	Presente/Ausente	Hipersensibilidad inmune	Presente/Ausente
Discrasias sanguíneas	Presente/Ausente	Síndrome de Stevens-Johnson	Presente/Ausente
Anormalidades electrolíticas	Medición de electrolitos	Necrolisis epidermal tóxica	Presente/Ausente
Hematuria	Exámenes de Laboratorio	Agranulocitosis	Recuento de granulocitos
Hepatotoxicidad	Pruebas de función hepática	Anemia aplastica	Exámenes de Laboratorio
Anormalidades en función renal	Función renal	Desordenes en estructura hematopoyetica	Exámenes de Laboratorio
Hipotonía	Presente/Ausente	Necrosis renal fulminante	Presente/Ausente
Prurito	Presente/Ausente		
Síndrome de Stevens-Johnson	Presente/Ausente		

Enoxaparina	Parametro a evaluar
Hemorragia (7%)	Presente/Ausente
Elevación de aminotransferasas (6%)	Medición de aminotransferasa
Fiebre (5%)	Medición de temperatura
Trombocitopenia (3%)	Recuento de plaquetas
Náuseas (3%)	Presente/Ausente
Anemia (3%)	Hemoglobina/Hematocrito
Equimosis (3%)	Presente/Ausente
Fibrilación auricular	ECG
Falla cardiaca	Presente/Ausente
Edema pulmonar	Presente/Ausente
Neumonia	Presente/Ausente

Anexo 4: Algoritmo de Naranjo:

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

Puntuación:
Definida: 9 ó más puntos.
Probable: 5-8 puntos
Posible: 1-4 puntos
Dudosa: 0 ó inferior

Anexo 5: Tabla de interacciones:

Medicamento 1	Medicamento 2	Mecanismo	Efecto	Severidad
Omeprazol	Erlotinib	Farmacocinética	Disminuye concentración por aumento de pH gástrico	Contraindicado
	Rilpivarina	Farmacocinética	Disminuye concentración por aumentar metabolismo hepático	Contraindicado
	Clopidogrel	Farmacocinética	Disminuye concentración por aumentar metabolismo hepático	Seria
	Digoxina	Farmacocinética	Aumenta concentración por aumento de pH gástrico	Seria
	Isoniazida	Farmacocinética	Aumenta efecto por aumentar metabolismo hepático	Seria
	Ketoconazol	Farmacocinética	Disminuye concentración por aumento de pH gástrico	Seria
	Nitrendipino	Farmacocinética	Aumenta concentración por aumento de pH gástrico	Seria
	Ampicilina	Farmacocinética	Disminuye concentración por aumento de pH gástrico	Significante
	Bortezomib	Farmacocinética	Aumenta efecto por aumentar metabolismo hepático	Significante

	Carvedilol	Farmacocinética	Aumenta efecto por aumentar metabolismo hepático	Significante
	Cefuroxima	Farmacocinética	Disminuye concentración por aumento de pH gástrico	Significante
	Ciprofloxacino	Farmacocinética	Disminuye concentración por mecanismo desconocido	Significante
	Citalopram	Farmacocinética	Aumenta efecto por aumentar metabolismo hepático	Significante
	Clozapina	Farmacocinética	Disminuye concentración por aumentar metabolismo hepático	Significante
	Ciclosporina	Farmacocinética	Disminuye concentración por aumentar metabolismo hepático	Significante
	Escitalopram	Farmacocinética	Aumenta efecto por aumentar metabolismo hepático	Significante
	Losartán	Farmacocinética	Disminuye concentración por aumentar metabolismo hepático	Significante
	Metrotexato	Farmacocinética	Aumenta efecto por disminución del clearance renal	Significante
	Fenitoína	Farmacocinética	Aumenta efecto por aumentar metabolismo hepático	Significante

	Tamoxifeno	Farmacocinética	Aumenta efecto por aumentar metabolismo hepático	Significante
	Warfarina	Farmacocinética	Aumenta efecto por aumentar metabolismo hepático	Significante
Rituximab	Certolizumab	Farmacodinámica	Aumento del efecto inmunosupresivo	Contraindicado
	Anfotericina B	Farmacocinética	Aumento riesgo nefrotóxico y ototóxico	Seria
	Cisplatino	Farmacocinética	Aumento riesgo nefrotóxico y ototóxico	Seria
	Denosumab	Farmacodinámica	Aumento del efecto inmunosupresivo	Seria
Prednisona	Mifepristona	Desconocido	Desconocido	Contraindicado
	Carbamazepina	Farmacocinética	Disminuye efecto de prednisona por afectar metabolismo hepático	Serio
	Cimetidina	Farmacocinética	Aumenta efecto por afectar el metabolismo hepático	Serio
	Claritromicina	Farmacocinética	Aumenta efecto por afectar el metabolismo hepático	Serio
	Eritromicina	Farmacocinética	Prednisona disminuye efecto por afectar metabolismo hepático	Serio
	Ketaconazol	Farmacocinética	Aumenta efecto por afectar el metabolismo hepático	Serio

	Lovastatina	Farmacocinética	Disminuye efecto por afectar el metabolismo hepático	Serio
	Alprazolam	Farmacocinética	Prednisona disminuye efecto por afectar metabolismo hepático	Significante
	Amiodarona	Farmacocinética	Disminuye efecto por afectar metabolismo hepático	Significante
	Aspirina, AINEs	Farmacodinámica	Sinergismo, aumenta toxicidad	Significante
	Atorvastatina	Farmacodinámica	Disminuye efecto por afectar metabolismo hepático	Significante
	Loratadina	Farmacodinámica	Disminuye efecto por afectar metabolismo hepático	Significante
Dexametasona	Dienogest/estradiol	Farmacocinética	Disminuye efecto por afectar metabolismo hepático	Contraindicado
	Mifepristona	Desconocido		Contraindicado
	Cimetidina	Farmacocinética	Aumenta efecto por afectar metabolismo hepático	Seria
	Claritromicina	Farmacocinética	Aumenta efecto por afectar metabolismo hepático	Seria
	Eritromicina	Farmacocinética	Disminuye efecto por afectar metabolismo hepático	Seria
	Ketoconazol	Farmacocinética	Aumenta efecto por afectar metabolismo hepático	Seria
	Lovastatina	Farmacocinética	Disminuye efecto por afectar metabolismo hepático	Seria
	Alprazolam	Farmacocinética	Disminuye efecto por afectar metabolismo hepático	Significativa

	Amiodarona	Farmacocinética	Disminuye efecto por afectar metabolismo hepático	Significativa
	Aspirina, AINEs	Farmacodinámica	Aumenta riesgo de toxicidad	Significativa
	Atorvastatina	Farmacocinética	Disminuye efecto por afectar metabolismo hepático	Significativa
	Bortezomib	Farmacocinética	Disminuye efecto por afectar metabolismo hepático	Significativa
	Ciprofloxacino	Desconocido	Aumenta riesgo de ruptura de tendón	Significativa
	Claritromicina	Farmacocinética	Aumenta transporte por MDR1 de dexametasona	Significativa
	Clopidogrel	Farmacocinética	Aumenta efecto por afectar metabolismo hepático	Significativa
	Ciclosporina	Farmacocinética	Aumenta efecto por afectar metabolismo hepático	Significativa
	Diazepem	Farmacocinética	Disminuye efecto por afectar metabolismo hepático	Significativa
	Doxorrubicina	Farmacocinética	Disminuye efecto por afectar metabolismo hepático	Significativa
	Eritromicina	Farmacocinética	Aumenta transporte por MDR1 de dexametasona	Significativa
	Estrógenos	Farmacocinética	Aumenta efecto por afectar metabolismo hepático	Significativa
	Isoniazida	Farmacocinética	Aumenta efecto por afectar metabolismo hepático	Significativa
	Loratadina	Farmacocinética	Disminuye efecto por afectar metabolismo hepático	Significativa

	Lovastatina	Farmacocinética	Aumenta transporte por MDR1 de dexametasona	Significativa
	Nifedipino	Farmacocinética	Aumenta efecto por afectar metabolismo hepático	Significativa

Anexo 6: Tabla de estatura, peso e IMC:

Relación estatura peso e IMC (n=20)

Género	Peso	Estatura	IMC
F	53,0	1,49	23,9
F	61,5	1,53	26,1
F	58,0	1,44	28,0
F	63,0	1,49	28,4
F	83,0	1,62	31,6
F	86,4	1,53	36,7
M	79,0	1,57	32,1
M	88,3	1,70	30,5
M	80,0	1,76	25,8
M	60,0	1,61	23,2
M	65,0	1,68	23,0
M	70,0	1,68	24,8
M	85,9	1,65	31,2
M	61,0	1,82	18,4
M	93,5	1,83	27,7
M	94,0	1,70	32,5
M	71,0	1,80	22,0
M	96,0	1,82	29,0
M	65,0	1,71	22,2
M	82,0	1,80	25,3

M: masculino, F: femenino

Anexo 7: RAM en pacientes estudiados según sistema afectado y frecuencia:

RAM	Medicamento sospechoso	Frecuencia (n) Porcentaje (%)	Puntaje Naranjo	Gravedad	Aparición
Nervioso					
PNP	Talidomida	3 (2,4%)	Probable	Grave	Retardada
PNP	Bortezomib	1 (0,8%)	Posible	Moderada	Retardada
Cansancio	Bortezomib	1 (0,8%)	Posible	Leve	Inmediata
Parestesia	Bortezomib	1 (0,8%)	Probable	Moderada	Retardada
Parestesia	Vincristina	1 (0,8%)	Probable	Grave	Retardada
Cefalea	Imatinib	1 (0,8%)	Posible	Leve	Inmediata
Cefalea	Citarabina	1 (0,8%)	Posible	Leve	Inmediata
Cefalea	Ciclofosfamida	2 (1,6%)	Posible	Leve	Inmediata
Cefalea	Filgrastim	2 (1,6%)	Posible	Leve	Inmediata
Digestivo					
Náuseas	Etopósido	2 (1,6%)	Probable	Moderada	Inmediata
Náuseas	Citarabina	3 (2,4%)	Probable	Moderada	Inmediata
Náuseas	Ciclofosfamida	3 (2,4%)	Probable	Moderada	Inmediata
Náuseas	Imatinib	1 (0,8%)	Posible	Leve	Inmediata
Náuseas	Bleomicina	2 (1,6%)	Probable	Moderada	Inmediata
Náuseas	Cotrimoxazol	2 (1,6%)	Posible	Leve	Inmediata
Náuseas	Alopurinol	2 (1,6%)	Posible	Leve	Inmediata
Náuseas	Rituximab	1 (0,8%)	Probable	Moderada	Inmediata
Constipación	Talidomida	1 (0,8%)	Posible	Moderada	Inmediata
Constipación	Bortezomib	1 (0,8%)	Probable	Moderada	Inmediata
Constipación	Vincristina	1 (0,8%)	Probable	Moderada	Inmediata
Constipación	Omeprazol	1 (0,8%)	Posible	Leve	Inmediata
Diarrea	Citarabina	1 (0,8%)	Probable	Leve	Inmediata
Hematológico					
Leucopenia	Etopósido	3 (2,4%)	Probable	Moderada	Retardada
Leucopenia	Citarabina	2 (1,6%)	Probable	Moderada	Retardada
Leucopenia	Bortezomib	2 (1,6%)	Probable	Leve	Retardada
Leucopenia	Gemcitabina	1 (0,8%)	Probable	Leve	Retardada
Leucopenia	Ciclofosfamida	2 (1,6%)	Probable	Leve	Retardada
Trombocitopenia	Citarabina	3 (2,4%)	Probable	Moderada	Retardada
Trombocitopenia	Etoposido	2 (1,6%)	Probable	Moderada	Retardada
Trombocitopenia	Bortezomib	3 (2,4%)	Probable	Moderada	Retardada
Anemia	Bortezomib	4 (3,2%)	Probable	Moderada	Retardada
Anemia	Rituximab	3 (2,4%)	Probable	Moderada	Retardada
Anemia	Citarabina	3 (2,4%)	Probable	Moderada	Retardada
Anemia	Etoposido	3 (2,4%)	Probable	Moderada	Retardada

RAM	Medicamento sospechoso	Frecuencia (n) Porcentaje (%)	Puntaje Naranjo	Gravedad	Aparición
Metabólico					
Hiperglicemia	Dexametasona	12 (9,7%)	Probable	Moderada	Inmediata
Hiperglicemia	Prednisona	5 (4%)	Probable	Moderada	Inmediata
Respiratorio					
Toxicidad pulmonar	Bleomicina	1 (0,8%)	Probable	Grave	Retardada
Cardiovascular					
Hipertensión	Rituximab	3 (2,4%)	Posible	Moderada	Retardada
Músculo-Esquelético					
Dolor óseo	Filgrastim	1 (0,8%)	Posible	Leve	Inmediata
Calambres	Imatinib	1 (0,8%)	Posible	Leve	Retardada
Dolor Músculo-Esquelético	Imatinib	1 (0,8%)	Posible	Leve	Retardada
Otros					
Alopecia	Etoposido	3 (2,4%)	Probable	Leve	Retardada
Alopecia	Ciclofosfamida	4 (3,2%)	Probable	Leve	Retardada
Alopecia	Vincristina	3 (2,4%)	Probable	Leve	Retardada
Alopecia	Bleomicina	2 (1,6%)	Probable	Leve	Retardada
Prurito	Rituximab	2 (1,6%)	Probable	Leve	Inmediata
Anorexia	Citarabina	3 (2,4%)	Probable	Leve	Inmediata
Anorexia	Etoposido	2 (1,6%)	Probable	Leve	Inmediata
Anorexia	Bleomicina	1 (0,8%)	Probable	Leve	Inmediata
Edema	Rituximab	1 (0,8%)	Posible	Leve	Retardada
Edema	Imatinib	1 (0,8%)	Posible	Leve	Retardada
Fatiga	Imatinib	1 (0,8%)	Posible	Leve	Inmediata
Dolor	Gemcitabina	1 (0,8%)	Probable	Leve	Retardada
Dolor Abdominal	Rituximab	1 (0,8%)	Posible	Leve	Retardada
Astenia	Rituximab	1 (0,8%)	Posible	Leve	Inmediata
Sangrado	Citarabina	1 (0,8%)	Probable	Leve	Retardada
Rash	Filgrastim	1 (0,8%)	Posible	Leve	Inmediata
Rash	Cotrimoxazol	1 (0,8%)	Posible	Leve	Inmediata
Rash	Alopurinol	1 (0,8%)	Posible	Leve	Inmediata
Infección	Dexametasona	1 (0,8%)	Probable	Moderada	Retardada
Infección	Prednisona	1 (0,8%)	Probable	Moderada	Retardada
Creatinina alta	Gemcitabina	1 (0,8%)	Probable	Leve	Retardada
BUN alto	Gemcitabina	1 (0,8%)	Probable	Leve	Retardada

Anexo 8: Cuestionario DN 4 para dolo neuropático:

Cuestionario DN4
(Versión española del cuestionario Dolour Neuropathique 4)

Responda a las cuatro preguntas siguientes marcando sí o no en la casilla correspondiente.

ENTREVISTA AL PACIENTE

Pregunta 1: ¿Tiene su dolor alguna de estas características?

		Si	No
1	Quemazón		
2	Sensación de frío doloroso		
3	Descargas eléctricas		

Pregunta 2: ¿Tiene en la zona donde le duele alguno de estos síntomas?

		Si	No
4	Hormigueo		
5	Pinchazos		
6	Entumecimiento		
7	Escozor		

EXPLORACIÓN DEL PACIENTE

Pregunta 3: ¿Se evidencia en la exploración alguno de estos signos en la zona dolorosa?

		Si	No
8	Hipoestesia al tacto		
9	Hipoestesia al pinchazo		

Pregunta 4: ¿El dolor se provoca o intensifica por?

		Si	No
10	El roce		