



**Evaluación de Neuropatía Periférica en pacientes con tratamiento
quimioterapéutico del Hospital Naval Almirante Nef**

Tesis para optar al Título de Químico Farmacéutico

ROMINA GEMMA TRUJILLO CORNUZ

Directora: QF Yanneth Moya O.

Co-Directores: Dr. Armando Peña M.

QF Rene Vásquez A.

2014

*Dedicada a Dios y los ángeles que me guiaron y otorgaron la fortaleza para
completar esta etapa.*

*A mi madre Angélica, familia y novio Devans, por el apoyo incondicional, amor y
contención, durante toda esta etapa de mi vida.*

Agradecimientos

- ❖ *Al Hospital Naval Almirante Nef, por permitir que realizara mi tesis en sus dependencias. A los pacientes que aceptaron participar del estudio, por su buena disposición y cooperación. A los doctores, enfermeras y demás profesionales, que facilitaron la obtención de información, útil para la tesis.*
- ❖ *A mi directora de tesis Yanneth Moya, por toda la ayuda, comprensión y entrega de conocimientos durante todo el proceso.*
- ❖ *A mis co-directores Dr. Armando Peña y QF. Rene Vásquez, por la colaboración, apoyo y entrega de conocimientos durante el desarrollo del estudio.*
- ❖ *A mi madre, por ser la compañera incondicional en toda esta etapa, por las alegrías, los buenos momentos, la contención y apoyo emocional, cuando más lo necesite. A mi tío Juan y tía Myriam, por toda la ayuda y apoyo en esta larga etapa de mi vida.*
- ❖ *A mi novio por ser un pilar fundamental para salir adelante en todos los malos momentos, por la paciencia, apoyo y comprensión durante todos estos años.*
- ❖ *A mis amigas de la vida y de la universidad, por el apoyo emocional y contención, por todos los momentos de felicidad y tristeza que vivimos juntas y porque sin ustedes, simplemente no hubiese sido lo mismo.*

	Índice
Resumen	V
Abstract	VI
Introducción	
Prevalencia de cáncer en Chile y tratamiento quimioterapéutico	1-2
Medicamentos quimioterapéuticos neurotóxicos	3-4
Farmacovigilancia	4
Neuropatía Periférica	5-13
Dolor Neuropático	14-15
Hipótesis	16
Objetivos	
Objetivo General	17
Objetivos Específicos	17
Metodología	18-25
Resultados	
Caracterización demográfica de los pacientes	26-31
Caracterización farmacológica de los pacientes	32-34
Caracterización de las reacciones adversas a medicamentos obtenidas	35-38
Evaluación de incidencia y causalidad de Neuropatía Periférica como reacción adversa	39-42
Evaluación de la gravedad y tipo de Neuropatía Periférica	43-49
Discusión	50-58

Conclusiones	59-61
Bibliografía	62-73
Anexos	
Anexo 1: Autorización Comité de Ética Hospital Naval Almirante Nef	74
Anexo 2: Consentimiento Informado	75-76
Anexo 3: Caracterización demográfica y farmacológica de los pacientes	77-78
Anexo 4: Tabla de medicamentos y tipo de Neuropatía que provocan	79
Anexo 5: Algoritmo de Naranjo	80
Anexo 6: Cuestionario DN4	81
Anexo 7: Escala de Criterios Comunes de Toxicidad por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTC)	82
Anexo 8: Informe de visita	83
Anexo 9: Caracterización patología base de los pacientes estudiados	84
Anexo 10: Reacciones adversas a medicamentos quimioterapéuticos administrados a pacientes en estudio	85
Anexo 11: Estrategias preventivas para Neuropatía Periférica: Vitaminas, minerales y suplementos dietarios	86-88

Resumen

El cáncer es la segunda causa de muerte en Chile y la terapia de esta patología con medicamentos quimioterapéuticos es causa de una gran cantidad de reacciones adversas, entre ellas, la Neuropatía Periférica (NP), que ocurre en un tercio de los pacientes que reciben este tratamiento. La NP se define como la condición que resulta del daño y disfunción de los nervios periféricos, motores, sensoriales y autonómicos que conectan el cerebro y la médula espinal con el resto del cuerpo, la que puede verse acompañada en estadios más avanzados, de Dolor Neuropático (DN), presentando una serie de signos y síntomas característicos en los pacientes afectados, llegando a ocasionar un deterioro en la calidad de vida, afectando severamente la correcta realización de las actividades diarias. En el desarrollo del estudio se realizó un seguimiento farmacoterapéutico a pacientes del servicio Oncohematología del Hospital Naval, cuyo tratamiento fue con medicamentos quimioterapéuticos neurotóxicos, detectando un total de 157 Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM). Además se obtuvo información de la prevalencia de NP en estos tratamientos, los medicamentos neurotóxicos con una mayor prevalencia de neurotoxicidad y la elaboración de estrategias orientadas a prevenir la NP, entre otros. Por esto es fundamental la monitorización de los pacientes expuestos a este tipo de medicamentos, con la finalidad de detectar a tiempo e informar estas reacciones adversas, mejorando de esta forma la calidad de vida del paciente y previniendo el posterior deterioro de sus funciones.

**Abstract: Evaluation of peripheral neuropathy in patients with chemotherapy
for Almirante Nef Naval Hospital**

Cancer is the second leading cause of death in Chile and therapy of this disease with chemotherapy drugs causes a lot of side effects, including peripheral neuropathy (PN), which occurs in one third of patients receiving this treatment. The PN is defined as the condition arising from damage and dysfunction of peripheral nerves, motor, sensory and autonomic that connect the brain and spinal cord to the rest of the body, which may be accompanied by more advanced stages of Neuropathic Pain (NP), presenting a series of signs and symptoms in affected patients, getting to cause a deterioration in the quality of life, severely affecting the proper performance of daily activities. In developing this study pharmacotherapeutic monitoring patients oncohematology Naval Hospital service was performed, whose treatment was neurotoxic chemotherapy drugs, detected a total of 157 Adverse Drug Reactions (ADRs). Further information on the prevalence of PN in these treatments, neurotoxic drugs with a higher prevalence of neurotoxicity and developing aimed at preventing PN, among other strategies was obtained. Therefore it is essential to monitor patients exposed to this type of medication, in order to detect in time and report these adverse reactions, thereby improving the quality of life of patients and preventing further deterioration of their duties.

Introducción

Prevalencia de Cáncer en Chile y tratamiento quimioterapéutico

En Chile el cáncer es la segunda causa de muerte luego de las enfermedades cardiovasculares, según lo indicado por la situación epidemiológica de mortalidad en Chile determinada el año 2010, siendo la prevalencia nacional del cáncer un 24,6%, observándose una prevalencia mayor en las regiones de Antofagasta (29,0%), Coquimbo (26,2%), Valparaíso (25,5%) y Región Metropolitana (25,1%) **(Roco et al, 2013)**. Lo anterior mencionado se debe a la exposición a factores de riesgo así como también a cambios en los hábitos de vida de las personas; siendo considerado un problema de salud pública a nivel nacional **(Moya&Galaz, 2011)**.

Una gran parte de los pacientes con cáncer son tratados con quimioterapia y un gran número de estos agentes farmacológicos actúan en todas las células **(Windebank&Grisold, 2008)**. La quimioterapia a menudo se usa después de cirugía y radioterapia de tumores sólidos con la finalidad de destruir cualquier célula tumoral residual que pudiese haber metastatizado. La eficacia de la mayor parte de los agentes citotóxicos, en la destrucción de las células neoplásicas, se explica generalmente porque estas sustancias interfieren, a través de varios mecanismos, bastante directos, con la síntesis o función de los ácidos nucleicos **(Murphy et al, 1996)**.

El objetivo de la quimioterapia es destruir células neoplásicas en mayor cantidad que células normales, eliminando del organismo estas células cancerosas.

Aquellas células con una velocidad de replicación mayor, son las más afectadas por los medicamentos antineoplásicos **(Hitner&Nagle, 2007)**. Debido a lo anterior, un gran conflicto es que estos medicamentos no diferencian las células neoplásicas de las células normales, provocando la muerte de ambas y a consecuencia de esto, se consideran muy tóxicos. Siendo la principal problemática del tratamiento; la poca selectividad de acción.

Según los mecanismos antes descritos, los medicamentos quimioterapéuticos causan lesiones indeseables en los tejidos normales, tales como supresión hematológica, trastornos gastrointestinales, mucositis, alopecia, náuseas, vómitos y alteraciones neurológicas entre otras **(Murphy et al, 1996)**. Dentro de estas últimas, está la Neuropatía Periférica (NP) inducida por la quimioterapia, la cual se origina por una lesión en los nervios periféricos, pudiendo generar síntomas que alteren la calidad de vida del paciente, llevando a una falta de adherencia a los tratamientos quimioterapéuticos y provocada por los agentes que se utilizan en primera y/o segunda línea para el tratamiento de diversas neoplasias sólidas y hematológicas (Tabla N°1) **(Velasco&Bruna, 2009)**.

Medicamentos quimioterapéuticos neurotóxicos

Tabla N°1: Familia de principales medicamentos neurotóxicos, mecanismo de acción e indicaciones.

Familia	Medicamento neurotóxico	Mecanismo de acción	Indicaciones
Compuestos derivados del platino	Cisplatino	Inhiben la reproducción celular, mediante la unión irreversible a los ácidos nucleicos (DNA), bloqueando su replicación y posterior transcripción a ARN. Siendo el tipo específico de unión, la alquilación. (Hitner&Nagle, 2007)	Cáncer de mama, testicular, pulmonar, vejiga, ovario, colorrectal, gástrico. (Velasco&Bruna, 2009)
	Carboplatino		
	Oxaliplatino		
Alcaloides de la vinca	Vincristina	Inhiben el proceso de mitosis mediante la unión a los microtúbulos (tubulina), que causa detención del ciclo celular en metafase. (Hitner&Nagle, 2007)	Cáncer de mama, ovario, testículo, pulmón, colorrectal y neoplasias hematológicas (leucemias agudas, enfermedad de hodgkin, linfomas no Hodgkin (LNH) y mieloma múltiple). (Velasco&Bruna, 2009)
	Vinblastina		
Taxanos	Paclitaxel	Se unen a una fracción de los microtúbulos, originando enlaces estables y, por lo tanto, túbulos no funcionales. (Flórez et al, 1998)	Cáncer pulmonar, mama y ovario. (Velasco&Bruna, 2009)
	Docetaxel		
Fármacos Inmunomoduladores	Talidomida	Inhibición del factor de necrosis tumoral, prevención del daño al DNA por radicales libres, supresión de la angiogénesis, alteración de la expresión de moléculas de adhesión celular. (Kyle&Rajkumar, 2004)	Talidomida: neoplasias hemáticas (mieloma múltiple). Bortezomib: Mieloma múltiple, linfoma del manto. (Velasco&Bruna, 2009)
	Bortezomib	Inhibe de forma selectiva y reversible la actividad de tipo quimotripsina del proteosoma 26S. (Alegre&San Miguel, 2005)	

La NP es una complicación neurológica frecuente, la cual se estima que afecta al 30-40% **(Wolf et al, 2008) (Cavaletti&Marmioli, 2006)** de los pacientes tratados con múltiples agentes quimioterapéuticos, lo que puede llevar a realizar un ajuste de dosis o bien la retirada del medicamento antineoplásico **(Cavaletti&Zanna, 2002)**.

Farmacovigilancia

Debido a esto, es de gran importancia la Farmacovigilancia definida por la Organización Mundial de la Salud como: *“la ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos”* **(OMS, 2004)**. Esto permitirá un manejo de las reacciones adversas a medicamentos que son graves y frecuentes, mejorando de esta forma la adherencia al tratamiento y por ende la eficacia de la quimioterapia.

Neuropatía Periférica

La neuropatía periférica se define como la condición que resulta del daño y la disfunción de los nervios periféricos, motores, sensoriales y autonómicos que conectan el cerebro y la médula espinal con el resto del cuerpo **(Stubblefield et al, 2009)**. Con origen en el cerebro y medula espinal, los nervios periféricos se extienden a la piel, músculos y tejidos. El Sistema Nervioso Periférico (SNP) transmite información entre el organismo y el cerebro (Sistema Nervioso Central), en la forma de impulsos eléctricos **(Gardner&Bunge, 2005)**. El SNP está formado por distintas poblaciones de neuronas que le permiten llevar a cabo sus funciones motoras, sensitivas y autonómicas. Cada neurona está formada por un cuerpo neuronal, un axón o cilindro-eje, y gran cantidad de dendritas. Los axones están envueltos por vainas de mielina (en el caso de las fibras mielínicas) y a su vez rodeadas por una matriz de tejido conectivo, constituyendo una fibra **(SEOM, 2006)**, Siendo los axones motores, fibras nerviosas grandes y mielinizadas, y los axones sensoriales y autonómicas en su mayoría pequeñas y amielínicas o finamente mielinizadas. Por tanto y según lo anterior mencionado, el tipo de síntoma neuropático experimentado depende del tipo de nervio afectado **(Stubblefield et al, 2009) (Reina et al, 2000)**:

- Nervios sensoriales, inervan la piel y órganos internos, llevando las sensibilidades táctil, algésica, térmica, vibratoria y propioceptiva **(Park, 2013)**.

- Nervios motores, inervan el músculo esquelético.
- Nervios autónomos, inervan el corazón, el músculo liso y las glándulas.

Sin embargo las células del SNP presentan una vulnerabilidad a los agentes quimioterapéuticos neurotóxicos, relacionada a la ausencia de barrera hematoencefálica en el ganglio raquídeo posterior y una mayor permeabilidad del vasa nervorum, respecto a la circulación hematoencefálica **(Windebank&Grisold, 2008) (Berthold, 2005) (Spencer, 2000)**.

Las neuronas sensoriales primarias y autonómicas están contenidas en los ganglios que se encuentran fuera de la barrera hemato-encefálica y son suministradas por capilares con paredes fenestradas que permiten el paso libre de moléculas entre la circulación y el fluido extracelular en los ganglios **(Windebank&Grisold, 2008)**. Por otro lado los axones largos de los nervios periféricos son susceptibles a cualquier agente que interfiera con el metabolismo energético o la base estructural del transporte axonal. Los fármacos que actúan mediante la interrupción de los microtúbulos del huso mitótico también perturban el transporte axonal, por lo que agentes dirigidos al aumento de la actividad mitocondrial de las células del cáncer pueden afectar el transporte axonal **(Postma&Heimans, 2000)**.

A continuación se observan los lugares en que actúan los distintos medicamentos neurotóxicos a nivel de nervios periféricos (Figura N°1).

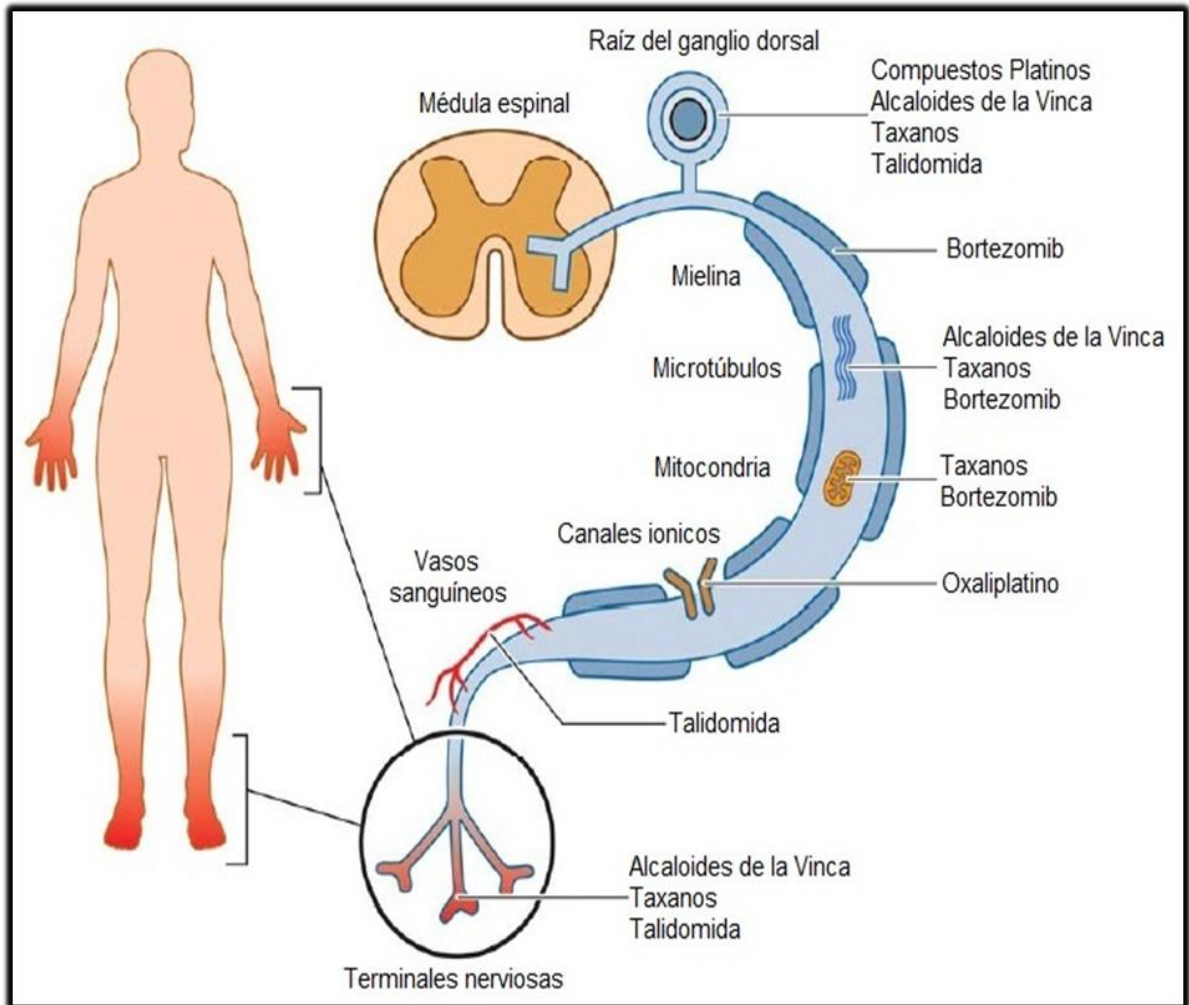


Figura N°1: Descripción del “Glove and Stocking” y caracterización de la neuropatía periférica inducida por la quimioterapia. (Park et al, 2013)

Los agentes antineoplásicos relacionados con mayor frecuencia a la generación de neuropatía periférica son los taxanos, platinos, alcaloides de la vinca, talidomida y bortezomib (Dworkin, 2002). La incidencia de la neurotoxicidad provocada por estos fármacos depende de las dosis acumuladas. Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos directamente implicados en la patogenia de la NP inducida por la quimioterapia, son parcialmente conocidos, probablemente

múltiples y no siempre guardan relación con el mecanismo antitumoral de los fármacos (Tabla N°2).

Tabla N°2: Mecanismos y cambios morfológicos de neurotoxicidad generada por medicamentos neurotóxicos.

QN*	Mecanismo generación NP**	Cambios morfológicos
Bortezomib	Muerte neuronal o apoptosis mediada por acción del receptor vanilloide-4 (TRPV4), de las calpain proteasas, sensor para el calcio y del receptor para el inositol (Hausheer et al, 2006)	Axonopatía leve, un bajo número de neuronas dañadas en la raíz del ganglio dorsal (Malik&Stillman, 2008)
Cisplatino	Unión irreversible al ADN, apoptosis neuronal (Velasco&Bruna, 2009)	Axonopatía y neuropatía daño de las fibras mielinizadas grandes, daño a los cuerpos celulares en la raíz del ganglio dorsal (Malik&Stillman, 2008)
Carboplatino	Unión irreversible al ADN, apoptosis neuronal (Velasco&Bruna, 2009)	
Oxaliplatino	Unión irreversible al ADN, apoptosis neuronal Disfunción de canales de sodio dependientes de voltaje (Velasco&Bruna, 2009)	
Vincristina	Disfunción del transporte axonal y celular mediado por microtúbulos (Velasco&Bruna, 2009)	Desmielinización con axonopatía, desmielinización, pérdida axonal del tipo bying-back*** y daño de la raíz del ganglio dorsal (Malik&Stillman, 2008)
Vinblastina	Disfunción del transporte axonal y celular mediado por microtúbulos (Velasco&Bruna, 2009)	
Paclitaxel	Formación de matrices cristalinas en las subunidades de los microtúbulos, en el axón (Apfel, 2000).	Neurona-axonopatía combinada, severa pérdida de las fibras nerviosas, atrofia axonal y desmielinización secundaria (Malik&Stillman, 2008)
Docetaxel	Disfunción del transporte axonal y celular mediado por microtúbulos (Velasco&Bruna, 2009)	
Talidomida	Muerte neuronal o apoptosis mediada por acción del receptor vanilloide-4 (TRPV4), de las calpain proteasas, del sensor para el calcio y del receptor para el inositol (Hausheer et al, 2006)	Neuropatía axonal (Malik&Stillman, 2008)

*Quimioterapéutico neurotóxico **Neuropatía Periférica ***Neuropatía con degeneración retrógrada

La NP inducida por la quimioterapia y el dolor que en la mayoría de los casos la acompaña, ocurren de forma gradual, ocasionando en los pacientes una serie de signos y síntomas que cambian en número e intensidad a medida que avanza el tiempo, ya que en la mayoría de los casos depende de las dosis acumuladas de medicamentos neurotóxicos **(Ocean&Vahdat, 2004)**, así como también de las patologías bases y concomitantes que presente el paciente **(Windebank&Grisold, 2008)**. Los signos y síntomas son molestos y tienden a ser muy debilitantes para la persona. La aparición de estos puede ser repentina o progresar lentamente con el tiempo **(Malik&Stillman, 2008)**. Normalmente cuando existe lesión de los nervios sensoriales, los pacientes tienen sensaciones anormales como hormigueo (parestesias), aumento de sensibilidad al frío, dolor o entumecimiento en manos y pies, alteración de la vibración incluyendo la pérdida de sensibilidad en una distribución conocida como "Glove and Stocking" (Figura N°1), lo que se asocia con una disminución o ausencia de los reflejos tendinosos profundos **(Park, 2013)**. Si el daño es a nivel de los nervios motores, muchos de los pacientes se quejan de dificultad para caminar (debilidad muscular), dejando caer las cosas, o sentir que están usando guantes y medias. Cuando el daño es en los nervios autónomos, en donde los órganos internos se ven afectados, los pacientes pueden experimentar diarrea o estreñimiento, presión arterial baja, ritmo cardíaco irregular, en algunos casos más extremos dificultad para respirar y disfunción sexual **(Stubblefield et al, 2009)**.

La NP inducida por la quimioterapia es difícil de tratar y puede afectar severamente la calidad de vida del paciente.

Los factores de riesgo que predisponen a los pacientes a sufrir de NP incluyen la dosis y duración del tratamiento con el medicamento, la edad, genética y por último enfermedades pre-existentes que provoquen por sí mismas la NP. En el último caso, en diversos estudios se observa que al existir NP a raíz de otra patología, en pacientes que serán expuestos a tratamientos quimioterapéuticos con medicamentos neurotóxicos, éstos se encuentran mucho más vulnerables al agravamiento de la reacción adversa **(Chaudhry et al, 2003)** y muchas veces desarrollan NP más severas **(Hildebrand, 2006)**. Entre las patologías pre-existentes se encuentra la diabetes mellitus que hasta el momento como factor de riesgo neurotóxico en los pacientes es controvertido **(Nurgalieva et al, 2010)**. El mecanismo mediante el cual induce la neuropatía todavía no es completamente entendido, pero es ampliamente atribuido a la hiperglucemia **(Cardona et al, 2010)**.

También el mieloma múltiple cuya patología base produce proteínas anormales que son tóxicas para los nervios. Este daño puede causar debilidad y adormecimiento, y la NP puede verse empeorada al comenzar un tratamiento quimioterapéutico con medicamentos neurotóxicos como Bortezomib y Talidomida **(Borrello et al, 2006)**. En cuanto a los factores hereditarios, existe el síndrome Charcot Marie Tooth (CMT), estos son pacientes con la forma autosómica

dominante desmielinizante (CMT 1A), cuyo síndrome puede desenmascarse o bien agravarse en tratamiento con Vincristina, descrito en diversos estudios **(McGuire et al, 1989) (Orejana et al, 2003)**.

La quimioterapia es la causa más frecuente de neuropatía periférica en el paciente oncológico y a su vez, la neuropatía periférica es la complicación neurológica más frecuente por tratamientos antineoplásicos **(SEOM, 2008)**.

Debido a que la NP es una reacción adversa compleja y recurrente en aquellos paciente tratados con medicamentos quimioterapéuticos neurotóxicos, resulta tener una gran importancia evaluar la NP en estos pacientes, existiendo en la literatura algunos tipos de escalas de medición que normalmente consideran componentes sensoriales, motores y funcionales, siendo este último un indicador de la calidad de vida del paciente **(Griffith et al, 2010)**. El objetivo de utilizar estas escalas de medición es detectar a tiempo el deterioro neurológico, con pruebas no invasivas para el paciente y que permitan tomar decisiones de limitaciones de dosis, interrupción del protocolo o bien implementar estrategias preventivas y tratamiento de los síntomas. Dentro de las escalas utilizadas con una alta frecuencia se encuentran Los Criterios de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer **(CTC-NCI) (Malik&Stillman, 2008)**, utilizados en este estudio y detallado en la metodología. También se utiliza el Total Neuropathy Score **(TNS)** que es una medida que incluye los síntomas, signos clínicos, aspectos de capacidad, y parámetros neurofisiológicos **(Cornblath et al, 1999)**, se ha

demostrado que tiene una buena validez (**Argyriou et al, 2008**), descrita como una herramienta confiable y precisa para clasificar la reacción adversa y realizar estudios de evaluación de NP inducida por la quimioterapia, representando una alternativa válida si el examen neurofisiológico no es factible (**Cavaletti et al, 2006**). Por otro lado se encuentran la Quantitative sensory testing (**QST**), es un método valioso para evaluar la NP mediante la determinación del umbral del dolor para las temperaturas frías y cálidas, y la medida de umbrales sensitivos al tacto mediante la estimulación de la piel, y la comparación de los resultados con los valores estándar incorporados en un software. Cuando el estímulo activa los receptores, las fibras nerviosas que inervan los receptores comunican el mensaje de los estímulos al sistema nervioso central, donde se produce la sensación. Esta medida requiere de un equipo especializado y personal capacitado para ser aplicada, siendo bien tolerada por los pacientes (**Markman, 2005**). Otro método menos utilizado es la escala **Ajani**, basada en los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), cuyos datos se obtienen de entrevistas, no sólo con los pacientes sino también con sus familiares, orientando a los pacientes para que realicen un registro diario de los acontecimientos. Para la evaluación de la NP, se consideraron los síntomas sensoriales y motores, evaluando también la presencia de anomalías funcionales con un enfoque en la capacidad de deambular (**Ajani et al, 1990**).

Además de las escalas de medición están los estudios de conducción nerviosa y electromiografía, los que permiten a profesionales de la salud, especialmente

capacitados para evaluar las propiedades de conductancia eléctrica de los nervios y evaluar las respuestas motoras de los músculos a los impulsos nerviosos espontáneos, complementar la información obtenida de las escalas de medición de gravedad **(Balmaceda&Korkin, 2003) (Argyriou et al, 2005)**. Si bien es cierto que estas técnicas no siempre traducen la severidad de la neuropatía, es evidente que son de un indudable valor para conocer la naturaleza (desmielinizante o axonal) y la extensión del daño **(Postma et al, 1998)**. El estudio de Electroneurografía **(ENG)** con o sin Electromiografía **(EMG)**, es capaz de distinguir la neuropatía de la disfunción miopática, detectar diferentes tipos de trastornos musculares y diferenciar trastornos neuromusculares de trastornos de transmisión **(Balmaceda&Korkin, 2003)**. Algunos autores **(Kaley&Deangelis, 2009)** indican que el papel de los estudios neurofisiológicos es complementario al resto de escalas de evaluación.

Dolor Neuropático

Con frecuencia quienes presentan neuropatía inducida por quimioterapia esta se manifiesta por dolor secundario, que modifica negativamente la calidad de vida en el 50% de los casos, especialmente cuando se asocia a déficit nutricional, múltiples intervenciones farmacológicas y a una enfermedad oncológica no controlada **(Dworkin et al, 2003) (Markman, 2006)**.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, define el dolor neuropático como aquel desencadenado por una lesión primaria, disfunción o perturbación transitoria en el sistema nervioso periférico o central **(Hausheer et al, 2006)**.

Si bien actualmente el reconocimiento precoz y el manejo inicial de la NP inducida por la quimioterapia, es la mejor y única técnica disponible para evitar su evolución a una neuropatía severa e incapacitante, en los últimos años se ha intensificado la investigación tanto clínica como experimental en aspectos de la fisiopatología, la prevención y tratamiento de esta reacción adversa.

Para la evaluación del DN se encuentra una gran variedad de escalas como el Neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) **(Bouhassira et al, 2005)**, diseñado para ayudar en el diagnóstico diferencial del dolor de origen neuropático. También es utilizada la escala del dolor de LANSS o "The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale" **(Bennett, 2001)**, la cual tiene 7 puntos, de los cuales 5 son puntos de síntomas y 2 son de exploraciones. La finalidad es evaluar la probabilidad de que el dolor del paciente sea de tipo

neuropático, pero no evalúa la intensidad. Y por último “Neuropathic pain screening tool”, método de screening que consta de 6 preguntas respondidas por el paciente con dolor crónico, permitiendo diferenciar el dolor nociceptivo del neuropático **(Reyes et al, 2007)**.

El Hospital Naval Almirante Nef es un establecimiento asistencial que cuenta entre otros con un servicio Hemato-oncológico que posee a disposición de los pacientes un número aproximado de 24 camas y un área de atención ambulatoria. Debido a que el servicio atiende pacientes con patologías de alta complejidad, que son tratadas con actualizados medicamentos, fue necesario realizar un seguimiento farmacoterapéutico de aquellos medicamentos que provocan una reacción adversa que puede llegar a ser limitante en lo que respecta la continuación y adherencia del tratamiento, pudiendo afectar la calidad de vida de los pacientes.

Hipótesis

La monitorización de las reacciones adversas de fármacos neurotóxicos en tratamientos quimioterapéuticos, favorecerá la adecuada caracterización de las neuropatías de origen farmacológico y permitirá elaborar propuestas farmacológicas tendientes a su prevención.

Objetivo General

- Evaluar prevalencia, causalidad y gravedad de las neuropatías periféricas que se originen como consecuencia del tratamiento con medicamentos quimioterapéuticos utilizados en pacientes hospitalizados y ambulatorios del área hemato-oncológica del Hospital Naval Almirante Nef.

Objetivos Específicos

- Caracterizar demográfica y farmacológicamente a los pacientes estudiados.
- Evaluar prevalencia de neuropatía periférica ocasionada como reacción adversa de medicamentos en pacientes estudiados.
- Evaluar la relación de causalidad entre la reacción adversa de tipo Neuropatía Periférica con la administración del fármaco sospechoso.
- Evaluar el tipo de Neuropatía Periférica detectada y su gravedad, asociadas al uso de medicamentos quimioterapéuticos neurotóxicos.
- Elaborar propuestas farmacológicas tendientes al manejo profiláctico de la Neuropatía Periférica detectada.

Metodología

Durante 100 días se realizó un estudio prospectivo en pacientes hospitalizados del área hemato-oncológica del Hospital Naval Almirante Nef, cuyo tratamiento quimioterapéutico incluyó medicamentos neurotóxicos. El protocolo del estudio contó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Naval Almirante Nef **(Anexo 1)**.

Selección de pacientes

Criterios de Inclusión

- Pacientes de ambos géneros mayores de 18 años ambulatorios y hospitalizados en el área hemato-oncológica del Hospital Naval Almirante Nef, cuyo tratamiento quimioterapéutico contemplaba el uso de fármacos neurotóxicos y que firmaron el "Consentimiento Informado" aceptando participar del estudio **(Anexo 2)**.

Criterios de Exclusión

- Pacientes que decidieron abandonar el estudio.

Selección de Medicamentos

La selección de los medicamentos monitorizados en el estudio se basó en criterios tales como:

- Existencia en el arsenal farmacológico del hospital.

- Existencia de evidencia científica que respaldara el desarrollo de neuropatías periféricas como reacción adversa del medicamento.

El Seguimiento Farmacoterapéutico se basó en la revisión prospectiva tanto de las fichas clínicas, curvas de enfermería; así como también entrevistas directas realizadas a pacientes, familiares o profesionales relacionados con su atención.

En la caracterización demográfica y farmacológica de los pacientes se evaluaron variables tales como la edad, género, peso, talla del paciente (de acuerdo con el $IMC = \text{peso}/\text{talla}^2$), además se registró la patología base, comorbilidades y el tratamiento farmacológico prescrito **(Anexo 3)**.

Para facilitar la pesquisa de las neuropatías se elaboró un cuadro resumen con aquellos fármacos que, en la revisión bibliográfica, demostraron evidencia científica de ocasionar neuropatías periféricas como reacción adversa del medicamento (RAM) **(Anexo 4)**. La tabla N°3 resume los medicamentos neurotóxicos evaluados, su familia, el umbral de dosis en que se desarrolla la neuropatía y el tipo de neuropatía que provoca.

Tabla N°3: Resumen de búsqueda bibliográfica para facilitar la identificación de medicamentos neurotóxicos de uso frecuente en el servicio OHHN (**Velasco&Bruna, 2009**).

Tipo	Familia del fármaco	Umbral de Dosis Acumulada	Neuropatía Sensorial	Neuropatía Motora
Paclitaxel	Taxano	>300 mg/m ²	Predominantemente neuropatía sensorial	Dosis mayores, mialgia y miopatía
Docetaxel	Taxano	>100 mg/m ²	Predominantemente neuropatía sensorial	Dosis mayores, mialgia y miopatía
Oxaliplatino	Platino	>550 mg/m ²	Síntomas sensoriales agudos y neuropatía sensorial crónica	Calambres agudos y fasciculaciones
Cisplatino	Platino	>350 mg/m ²	Predominantemente neuropatía sensorial	raro
Vincristina	Alcaloide de la Vinca	>2-6 mg/m ²	Neuropatía sensorial	Calambres musculares y debilidad distal leve
Talidomida	Inmunomodulador Agente antiangiogénico	>20 g	Neuropatía sensorial	Debilidad distal leve y calambres
Bortezomib	Inhibidor del proteosoma	>16 mg/m ²	Doloroso, neuropatía sensorial de las fibras pequeñas	Raro

OHHN: servicio Oncohematología del Hospital Naval.

Para valorar la neuropatía como reacción adversa se evaluó la causalidad según el Algoritmo de Naranjo (**Anexo 5**) (**Naranjo, 1986**). Este método consiste en una escala de probabilidad que evalúa la secuencia temporal entre los medicamentos sospechosos en estudio y la aparición del cuadro clínico, que en este caso es la neuropatía periférica. De esta manera se determina la admisibilidad de la relación de causalidad, lo que acontece con la reacción posterior al retiro del fármaco, y si esta vuelve a aparecer luego de que se vuelva a administrar alguno de los medicamentos en estudio.

Finalmente las RAM evaluadas se clasifican según (**Minsal, 2009**):

- a. Reacción adversa probada o definida: refiere un acontecimiento clínico (incluyendo las alteraciones en las pruebas de laboratorio), que se manifiesta en un periodo de tiempo aceptable en relación con la administración del medicamento, y que no se explica por la patología concomitante. Siendo la respuesta ante la supresión del medicamento aprobada clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo, siendo necesario realizar un procedimiento de reexposición concluyente.
- b. Reacción adversa probable: refiere a un acontecimiento clínico (esto incluyendo las alteraciones en las pruebas de laboratorio), que ocurre durante un período razonable en relación a la administración del fármaco, siendo poco probable que se atribuya a la enfermedad concomitante así como tampoco a otros medicamento o sustancias; y que ante el retiro del

medicamento se presenta una respuesta clínicamente razonable. En este caso no se requiere un procedimiento de reexposición para asignar esta definición.

- c. Reacción adversa posible: refiere a un acontecimiento clínico (incluyendo la alteración en las pruebas de laboratorio), que se manifiesta en una secuencia temporal razonable en relación a la administración del medicamento, en este caso pudiendo ser explicado por la patología concomitante, o bien por otros medicamentos o sustancias. Aquí la información en cuanto a la retirada del medicamento puede no estar clara o bien faltar.
- d. Reacción adversa no relacionada o dudosa: acontecimiento clínico que incluye la alteración en las pruebas de laboratorio, manifestándose durante un período improbable en relación a la administración del medicamento y a su vez puede ser explicado de forma más certera por la enfermedad concomitante, otros medicamentos u otras sustancias.

Según el puntaje obtenido al desarrollar el cuestionario de Naranjo, se considera una reacción adversa **Definida** cuando el puntaje obtenido en el cuestionario es de 9 o más puntos, entre 5-8 puntos refiere una reacción adversa **Probable**, mientras que un puntaje entre 1-4 refiere una reacción adversa **Posible** y un puntaje de 0 o inferior, **Dudosa**.

Por su parte, la evaluación de gravedad de la neuropatía periférica se realizó durante cada ciclo quimioterapéutico, a través de una entrevista al paciente en donde se midió el grado y tipo de neuropatía periférica. Para ello se utilizó el cuestionario DN4 (**Velasco, 2014**), que consta de siete preguntas y tres elementos del examen físico, con respuestas afirmativas (Sí) o negativas (No), siendo el resultado DN4 positivo cuando se obtiene un puntaje de respuestas positivas (Sí) igual o mayor a 4 (**Anexo 6**).

Además se utilizó la clasificación de gravedad entregada por Criterios de Toxicidad Común en Eventos Adversos (CTCAE) (**Department of Health and Human Services, 2010**) (**Anexo 7**). Esta tabla consta de grados en que se manifiestan las reacciones adversas, la escala de criterios comunes de toxicidad de un evento adverso muestra grados de 1 a 5 basados en una pauta general:

Grado 1 (Leve): síntomas leves o asintomáticos; sólo observaciones clínicas o de diagnóstico; intervención no se indica.

Grado 2 (Moderada): intervención mínima, local o no invasiva indicada; limitada por la edad y cuanto afecte las actividades del diario vivir (ADV*).

Grado 3 (Severo): médicamente significativa, pero no inmediatamente peligrosa para la vida; se indica hospitalización o prolongación de la hospitalización; incapacitante; limitando las actividades del diario vivir, autocuidado (ADV**).

Grado 4: en peligro la vida; indicada una intervención urgente.

Grado 5: muerte provocada por la reacción adversa.

*ADV implican la preparación de comidas, ir de compras al supermercado o ropa, utilizar un teléfono, administrar el dinero, entre otros.

**ADV (autocuidado), se refiere a bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, ir al baño, tomar medicamentos y no estar postrado en la cama.

Cuando se detectó una sospecha de neuropatía durante el seguimiento farmacoterapéutico, se elaboró un "Informe de Visita" (**Anexo 8**), en el cual se señalaba el número de notificación, fecha de visita, nombre del médico tratante, nombre del paciente involucrado, medicamento sospechoso de ocasionar RAM, los signos o síntomas provocada por dicho fármaco, y las sugerencias farmacológicas para su manejo. Este informe se entregó a cada tratante para alertar ante una posible reacción adversa, con la finalidad de que se tomaran las medidas correspondientes de la forma más temprana posible.

A través de un análisis estadístico de los resultados obtenidos se establecieron los ciclos y dosis acumuladas, en las cuales se originó la neuropatía periférica en el paciente, pudiendo de esta forma elaborar estrategias preventivas de la reacción adversa.

Caracterización demográfica de los pacientes

Durante el estudio, de los pacientes tratados con fármacos neurotóxicos, 40 aceptaron participar en el estudio, de los cuales 15 son mujeres (37,5%) y 25 hombres (62,5%).

El rango etáreo de estos pacientes varía desde 25 a 83 años, siendo la media correspondiente a 62 años y una bi moda de 61 y 69 años (Figura N°2). Cabe destacar que el 70% de los pacientes son mayores de 60 años.

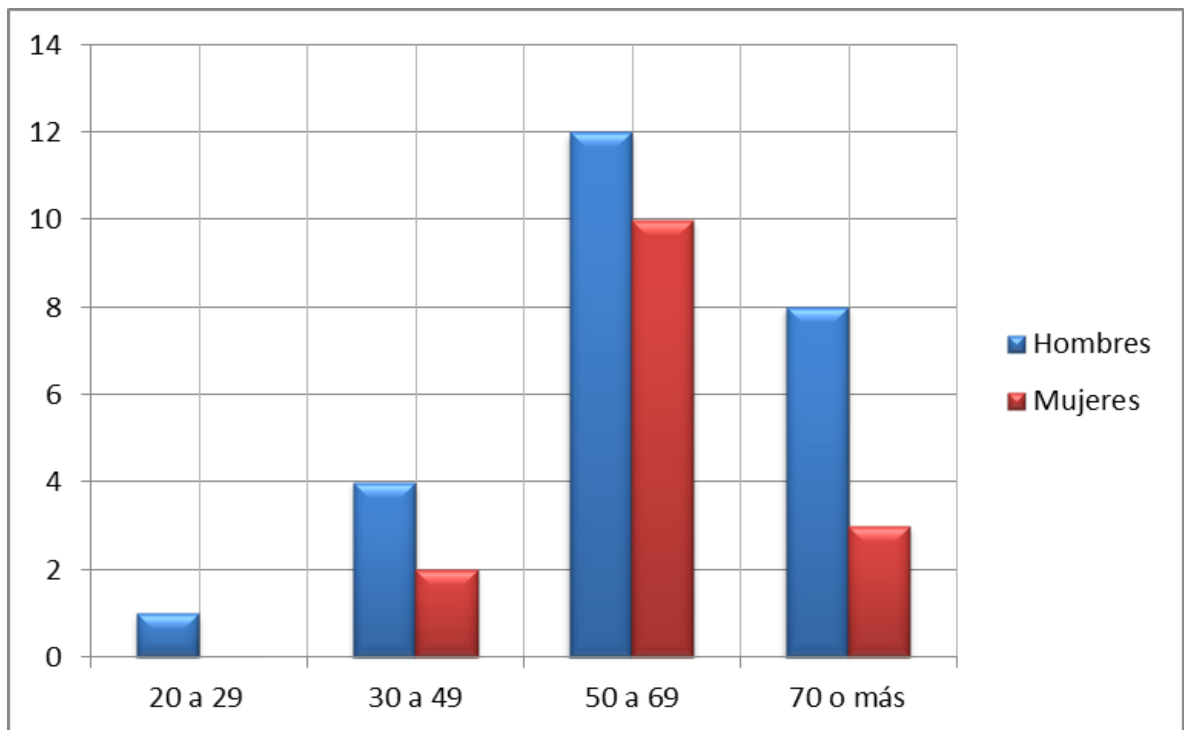
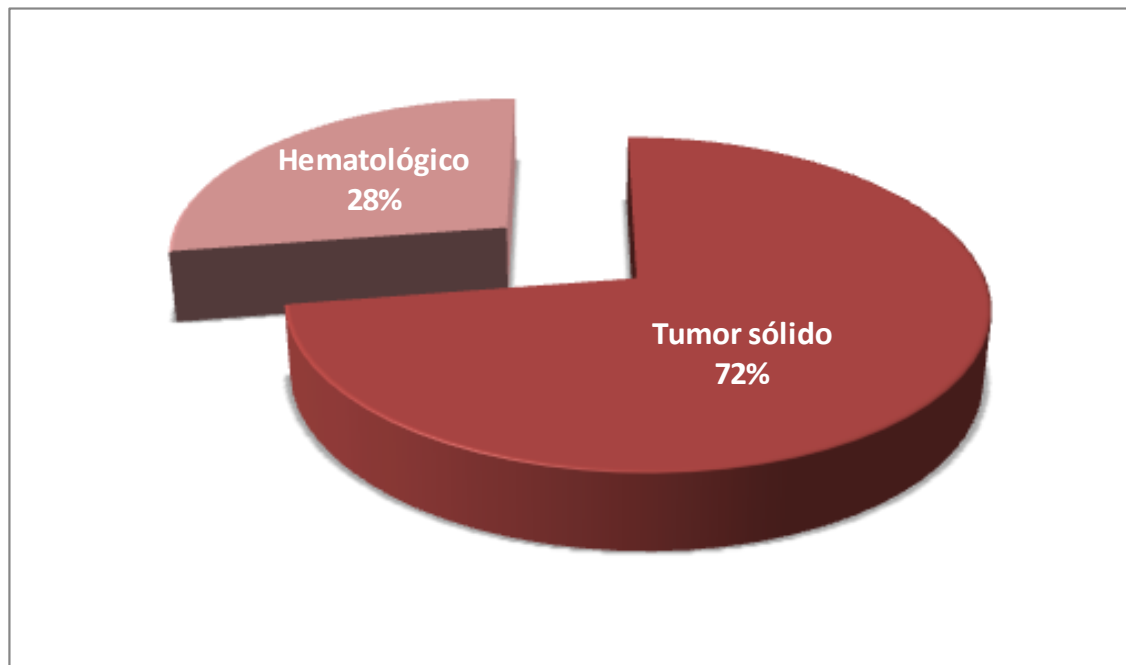


Figura N°2: Distribución etaria de los pacientes estudiados (n=40).

Al evaluar las patologías de base de los pacientes en estudio, se observa la predominancia de cáncer gástrico (12,5%), cáncer pulmonar (12,5%) y LNH (17,5%) (Figura N°3) (**Anexo 9**).



. **Figura N°3:** Resumen de origen de la patología base de los pacientes en estudio (n=40)

En relación a sus patologías de base se observa que estos varían de acuerdo a su edad y género.

- Para pacientes con una edad superior a los 70 años (n=11), la incidencia de patologías en los hombres es, cáncer pulmonar (18,2%), cáncer gástrico (18,2%) y cáncer de próstata (18,2%), mientras que en mujeres predomina el cáncer pulmonar (9,1%), cáncer intestino delgado (9,1%) y LNH (9,1%).

- En pacientes con edad entre los 50 a 69 años (n=22), las patologías base que más destacan en hombres son: LNH (18,2%), cáncer pulmonar (9,1%) y Mieloma Múltiple (9,1%); para mujeres es el cáncer mama (9,1%).
- En pacientes con edades entre 20 a 49 años (n=7) la principal patología en hombres es el cáncer testicular (42,8%); mientras que en mujeres son el cáncer mama (14,3%) y cáncer gástrico (14,3%).

En la clasificación de los pacientes según su Índice de Masa Corporal (IMC) (Figura N°4), se encuentra que 40% de los pacientes tienen un peso normal, 45% presentan sobrepeso, 10% de los pacientes presentan una obesidad del tipo I, el 2,5% obesidad de tipo II y un 2,5% presenta bajo peso clasificado como delgadez aceptable. Cabe destacar que los hombres presentan una prevalencia mayor tanto en el grupo de sobrepeso (83,3%) como de obesidad (60%).

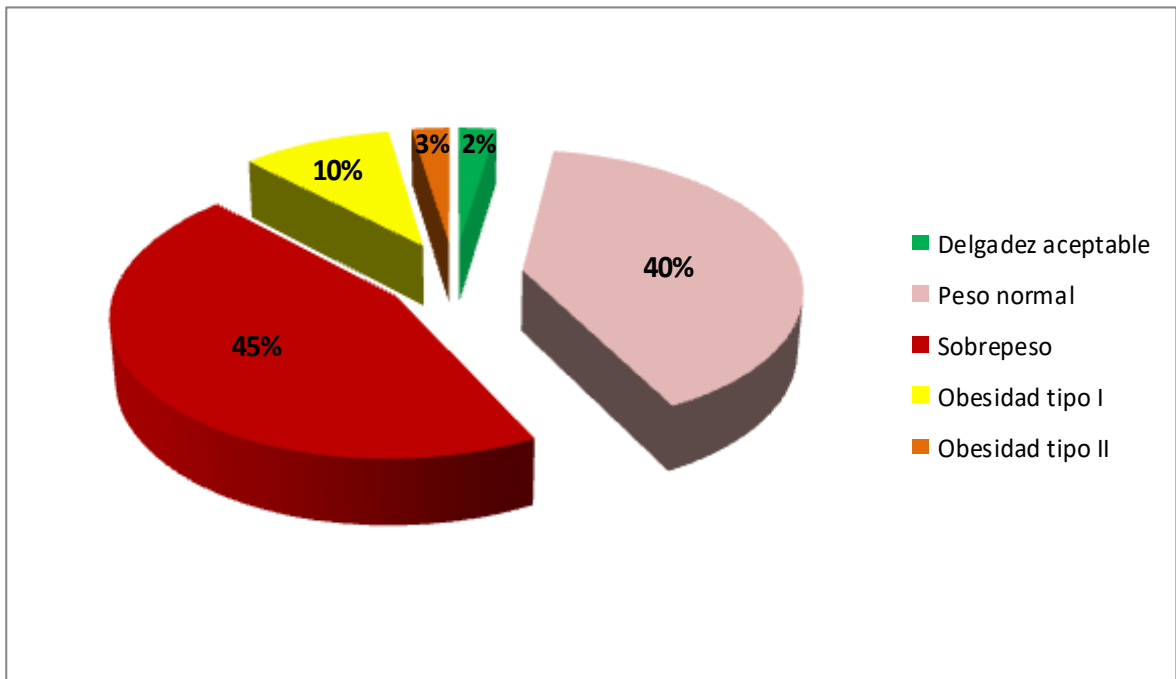


Figura N°4: Distribución de la frecuencia de peso en los pacientes según su IMC (n=40).

En cuanto a las comorbilidades se observa una mayor prevalencia en patologías del tipo cardiovasculares (40%); en especial Hipertensión arterial (HTA) (93,75%). Un 30% presenta comorbilidades de tipo endocrina del cual un 17,5% corresponde a Diabetes Mellitus (DM) y el 10% hipotiroidismo (Figura N°5).

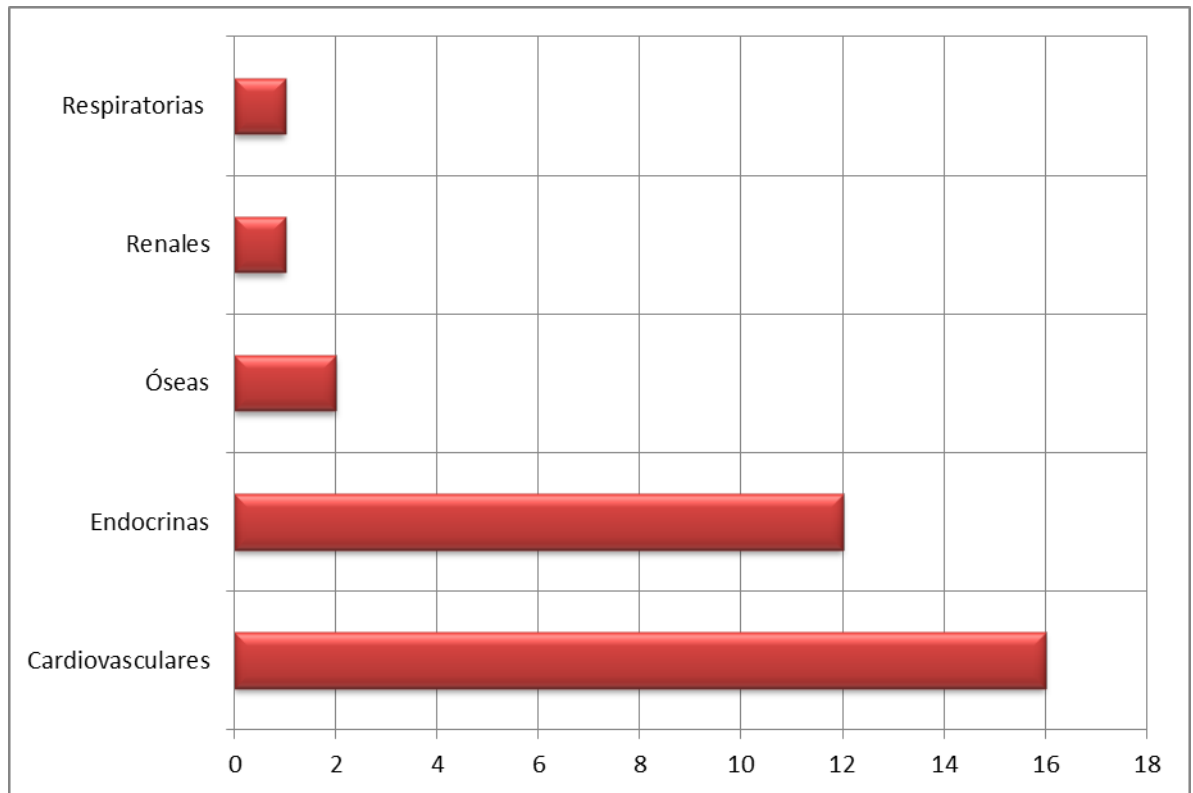
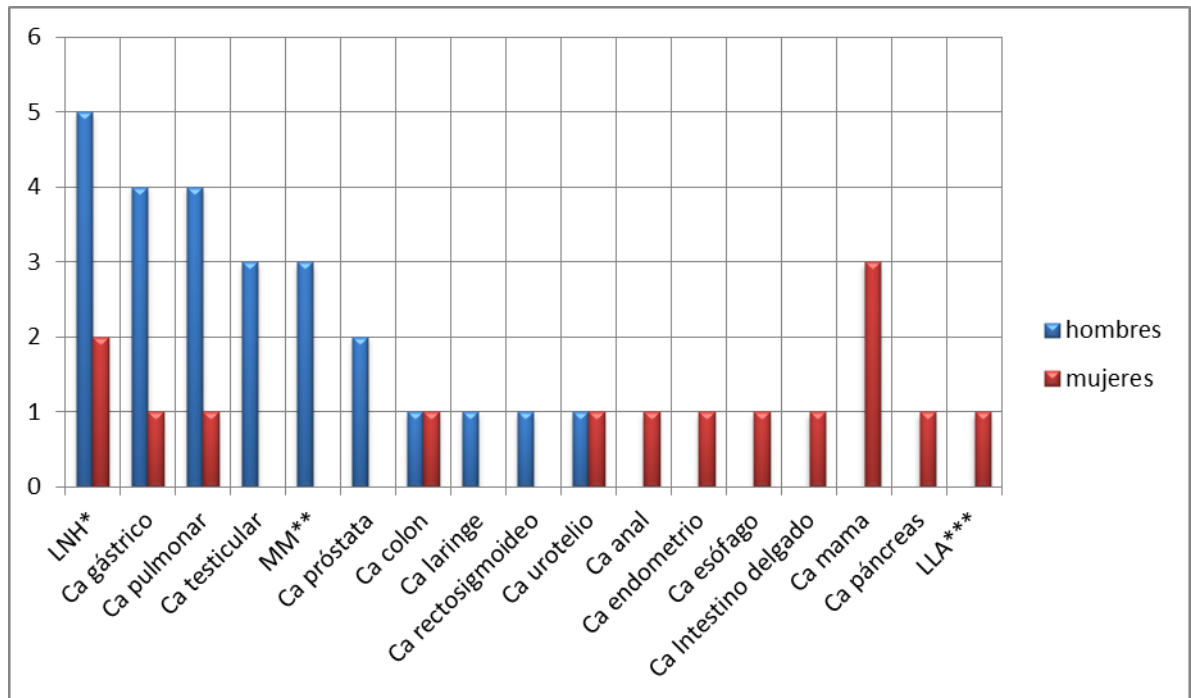


Figura N° 5: Distribución de los sistemas fisiológicos afectados por comorbilidades en pacientes estudiados (n=40).

En el desglose de las patologías según el género de los pacientes se observa en las mujeres una mayor frecuencia de cáncer de mama (20%) y LNH (13,3%), mientras que en hombres las mayores frecuencias son de LNH (20%), cáncer gástrico (16%) y cáncer pulmonar (16%) (Figura N°6).



Ca: Cáncer, *Linfoma No Hodgkin, **mieloma múltiple, ***leucemia linfocítica aguda
Figura N°6: Patología base según género en los pacientes estudiados (n=40).

Además se observa que 1 de los 8 pacientes (12,5%), que presentan DM, presentan NP, como parte de su comorbilidad, con inicio de esta RAM antes de la quimioterapia.

Caracterización farmacológica de los pacientes

Durante el seguimiento farmacoterapéutico se observa que los pacientes consumen en forma habitual un rango de medicamentos (no quimioterapéuticos) que va desde 0 a 11 fármacos/día (Figura N°7).

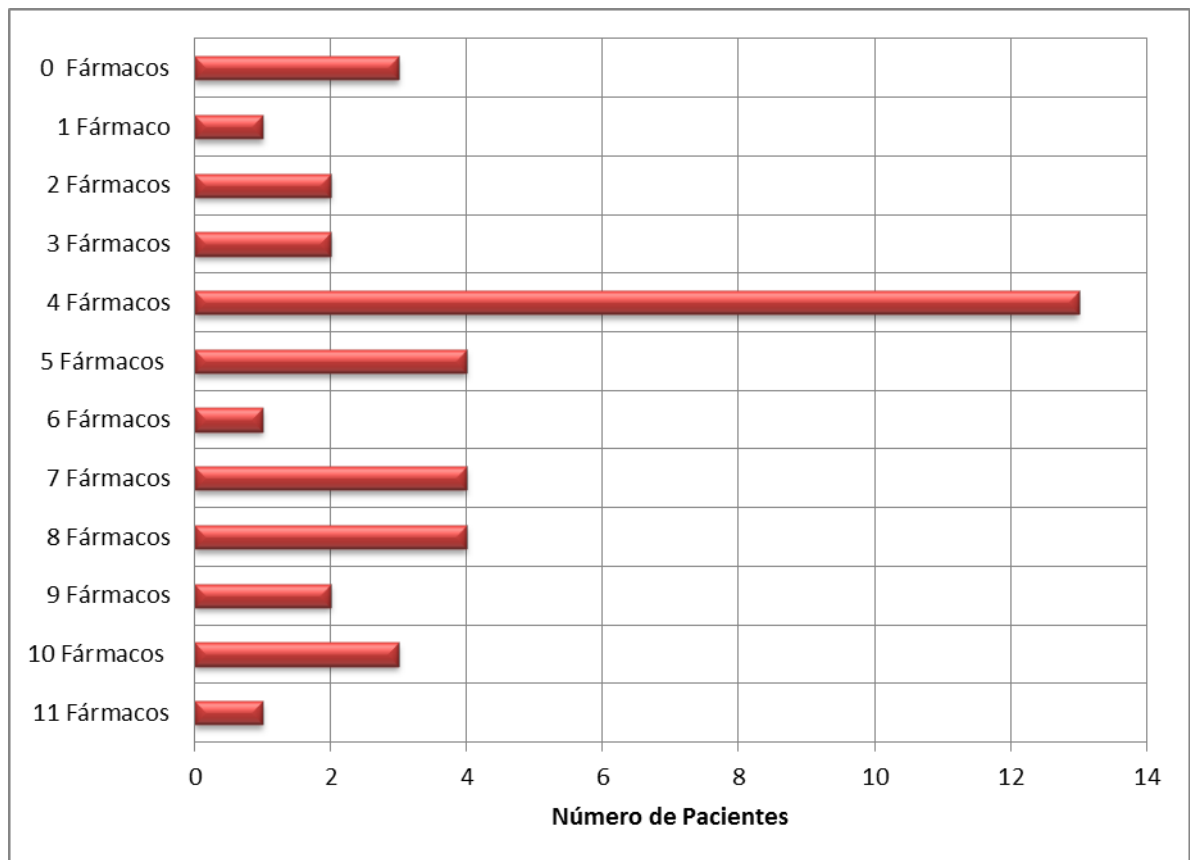


Figura N°7: Distribución del número de fármacos en el tratamiento habitual de los pacientes estudiados (n=40).

Por su parte para una mejor caracterización farmacológica, se clasifica los fármacos utilizados en la quimioterapia como medicamentos quimioterapéuticos

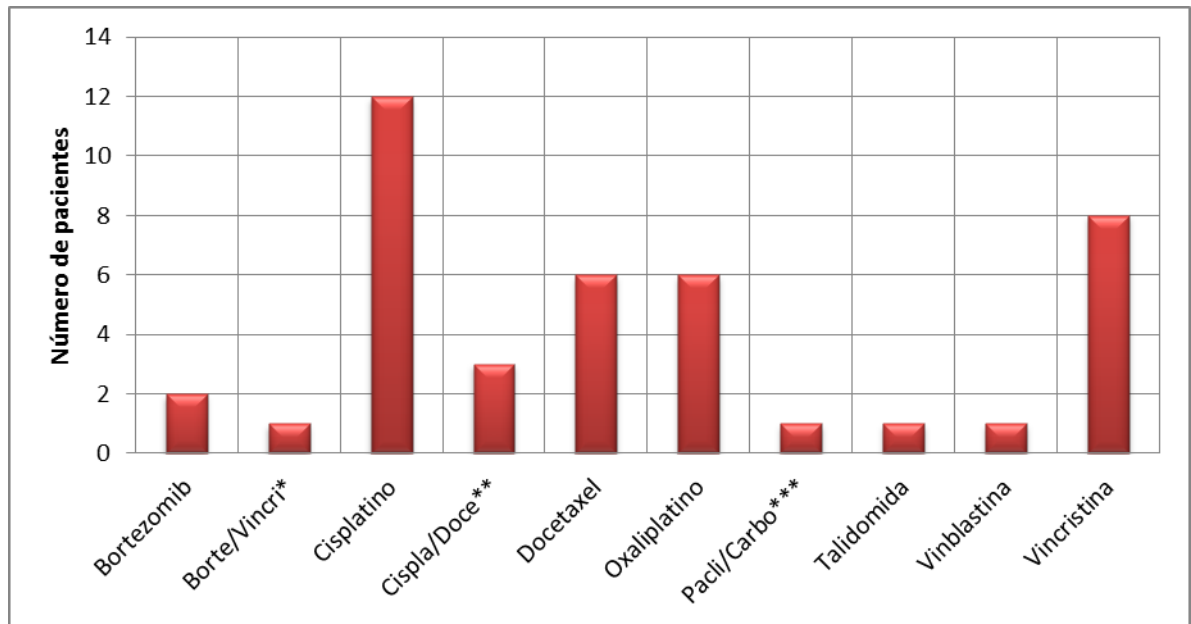
neurotóxicos (QN), los que varían en número según el paciente, tal como se observa en la tabla N°4.

Tabla N°4: Frecuencia de protocolos quimioterapéuticos que consideran medicamentos QN (n=40).

N° de medicamentos QN ^(*)	N° pacientes
2 fármacos	4
1 fármaco	36
Total pacientes	40

(*) Quimioterapéutico neurotóxico (QN).

De un total de 40 pacientes pertenecientes a este estudio a los que se les administró los medicamentos neurotóxicos en estudio, se obtiene como resultado que el medicamento neurotóxico administrado con mayor frecuencia es el cisplatino, en 15 pacientes (equivalente al 37,5% del total), de las cuales se administra en 3 pacientes asociado a docetaxel y en 12 pacientes sin asociación a otro quimioterapéutico neurotóxico. Por su parte dentro del grupo de medicamentos con un menor número de registros se encuentra paclitaxel asociado a carboplatino, vinblastina y talidomida con sólo un registro cada uno. (Figura N°8).



*Bortezomib/Vincristina, **Cisplatino/Docetaxel, ***Paclitaxel/Carboplatino.

Figura N°8: Caracterización farmacológica de los protocolos de pacientes con tratamientos quimioterapéuticos (n=40).

Caracterización de las reacciones adversas a medicamentos

En los 40 pacientes evaluados, se observa que todos desarrollan algún tipo de RAM (**Anexo 10**), determinando 157 registros de fármacos sospechosos. A estas RAM se les evalúa su causalidad según algoritmo de Naranjo (Figura N°9).

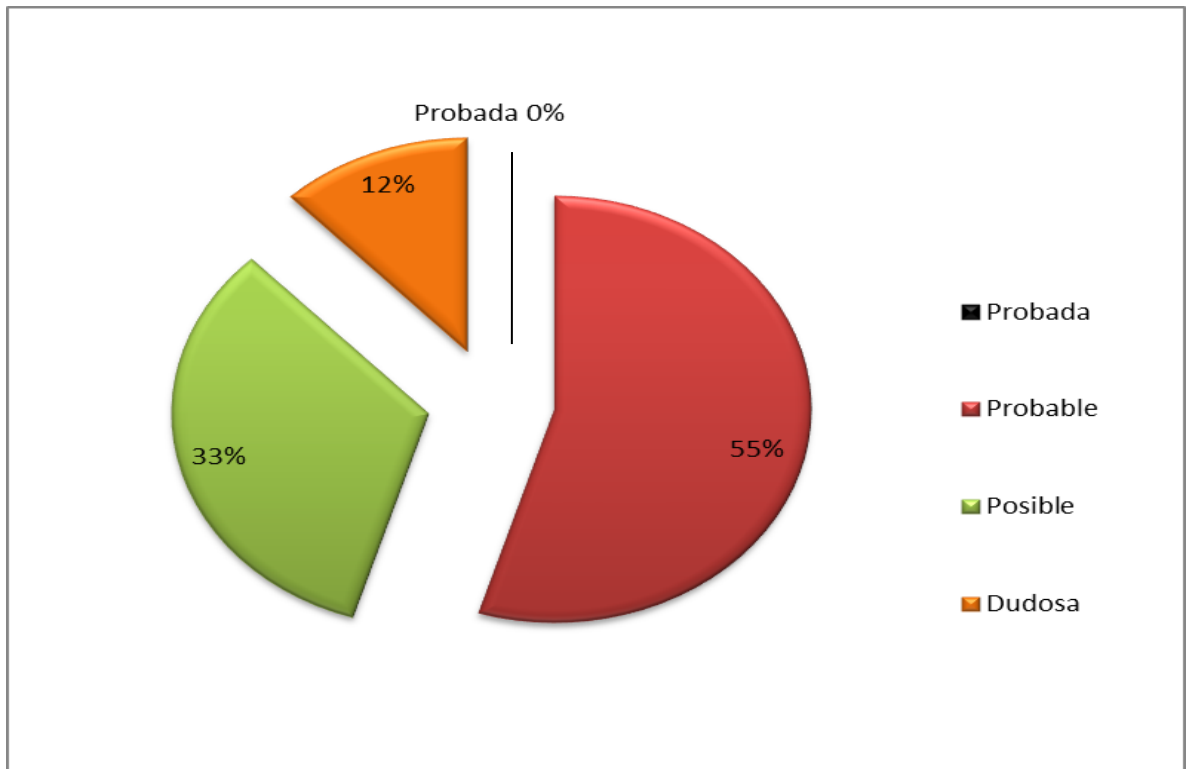


Figura N°9: Causalidad de RAM en fármacos sospechosos, según Algoritmo de Naranjo (n=157).

Al evaluar el tipo de RAM involucradas se observa un predominio de afecciones a nivel del Sistema Nervioso Periférico, en donde destacan la NP acompañada del DN. (Figura N°10).

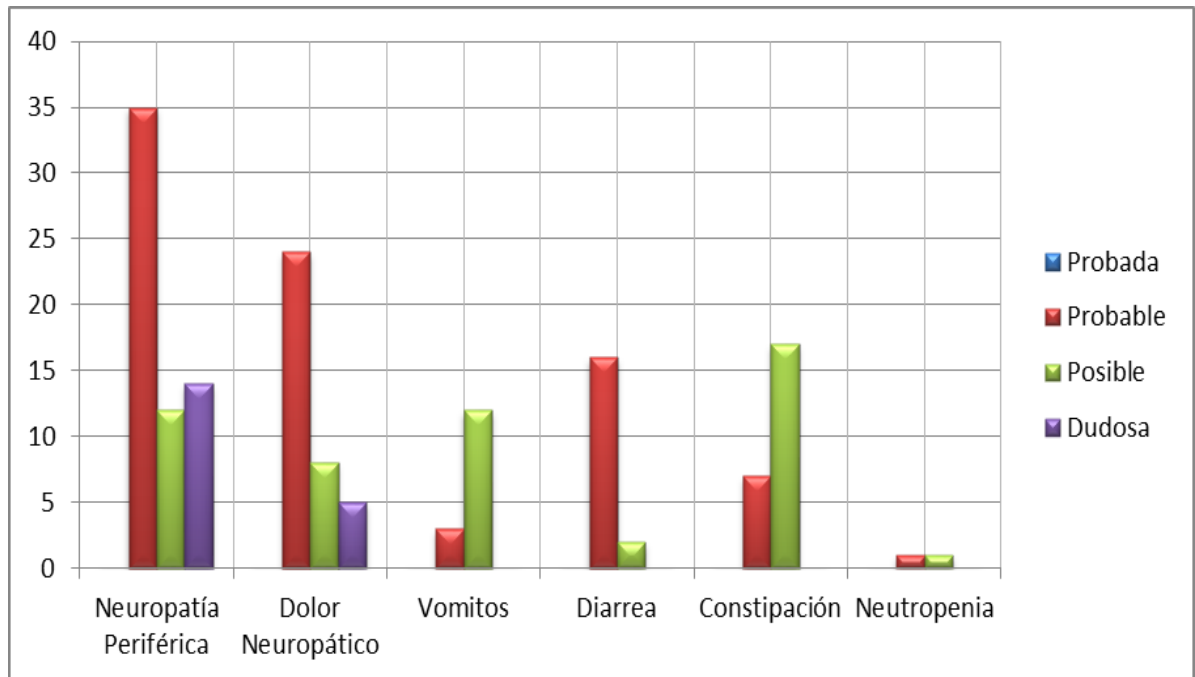


Figura N°10: Caracterización de RAM según causalidad de Algoritmo de Naranjo (n=137).
 (*)RAM: reacción adversa a medicamentos.

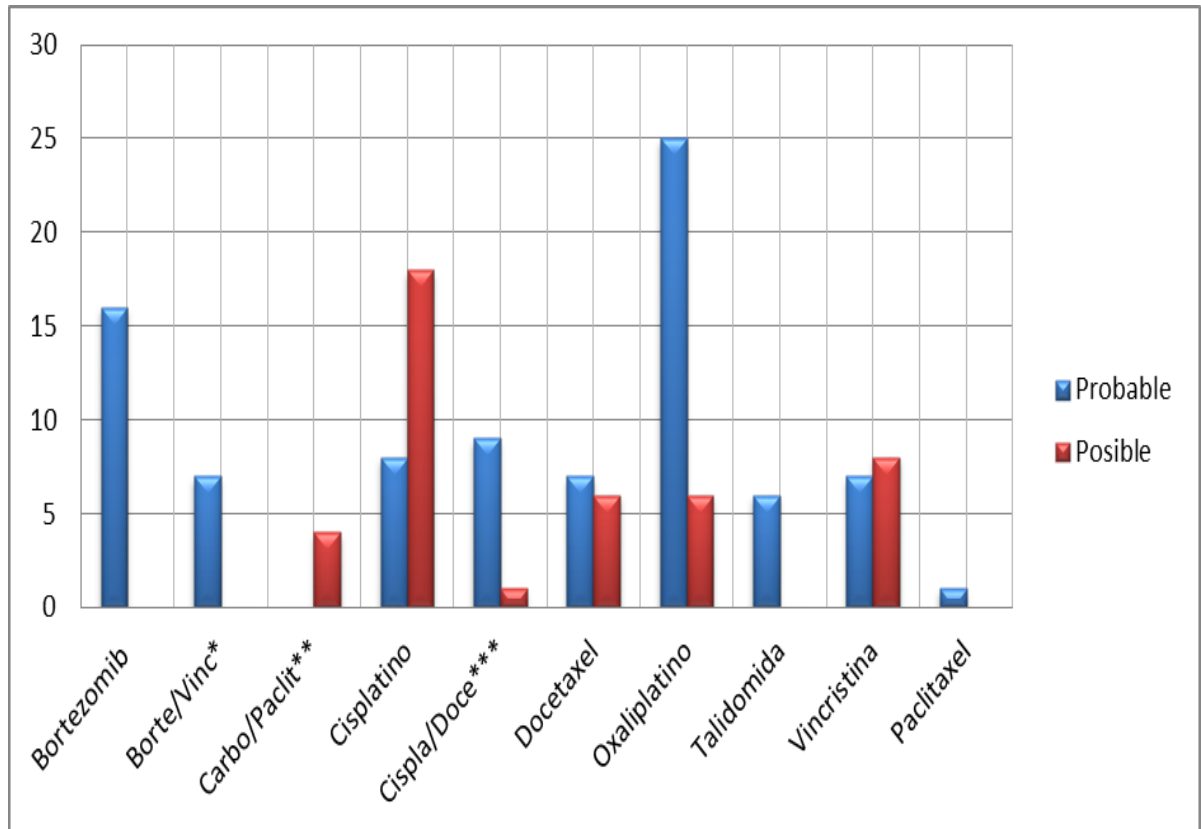
Además se observa (Tabla N°5) que tanto bortezomib, cisplatino, docetaxel, oxaliplatino, talidomida, vincristina y la asociación de bortezomib/vincristina, provocan reacciones adversas en ciclos tempranos (mayoritariamente en el 1° y 2° ciclo quimioterapéutico). También se observa que el DN aparece en ciclos tardíos de medicamentos tales como asociación paclitaxel/carboplatino, cisplatino y vincristina sin asociar.

Tabla N°5: Ciclos de inicio de NP en pacientes expuestos a medicamentos quimioterapéuticos neurotóxicos.

Medicamento QN*	N° ciclo inicio temprano NP**	N° ciclo inicio tardío NP	N° ciclo inicio DN***
Bortezomib	2	2	1
Bortezomib/vincristina	2	2	1
Cisplatino	1	7	6
Docetaxel	1	1	2
Oxaliplatino	1	5	2
Paclitaxel/carboplatino	3	3	8
Talidomida	1	1	1
Vincristina	1	6	6

*quimioterapéutico neurotóxico, **neuropatía periférica, ***dolor neuropático.

Según la información obtenida durante el desarrollo del estudio, se obtiene como resultado que oxaliplatino encabeza la lista con una mayor cantidad de registros de reacciones adversas clasificadas con causalidad *probables*, seguido por cisplatino con un mayor número de registros de reacciones adversas con causalidad *posibles* (Figura N°11).



*Bortezomib/Vincristina, **Carboplatino/Paclitaxel, ***Cisplatino/Docetaxel.

Figura N°11: Medicamentos neurotóxicos y frecuencia de causalidad según Algoritmo de Naranjo (n=137).

Evaluación de incidencia y causalidad de Neuropatía Periférica como reacción adversa

Durante el desarrollo del estudio, se observa que 14 pacientes presentan Neuropatía Periférica (NP) durante el tratamiento quimioterapéutico con los medicamentos neurotóxicos. Otros tres pacientes presentan neuropatía periférica ya sea antes de iniciar la quimioterapia, a raíz de otra patología concomitante o bien como consecuencia de alguna intervención quirúrgica.

En cuanto a los medicamentos que provocan en los pacientes la neuropatía periférica, se determina que cisplatino, oxaliplatino y vincristina presentan una mayor frecuencia de aparición de NP en los pacientes (Tabla N°6). Sin embargo aquellos que presentan una mayor prevalencia de neurotoxicidad son bortezomib/vincristina, paclitaxel/carboplatino, talidomida y en segundo lugar bortezomib y oxaliplatino.

Tabla N°6: Frecuencia y prevalencia de medicamentos quimioterapéuticos neurotóxicos sospechosos de causar neuropatía periférica (n=40).

Medicamento Neurotóxico	N° de pacientes con el medicamento neurotóxico (pacientes expuestos)	Frecuencia de pacientes con medicamento neurotóxico y que manifiesta NP (*)	Prevalencia de Neurotoxicidad
Bortezomib	2	1	50%
Borte/Vincri(**)	1	1	100%
Cisplatino	12	3	25%
Cispla/Doce(***)	3	0	0
Docetaxel	6	2	33,3%
Oxaliplatino	6	3	50%
Paclit/Carbo(****)	1	1	100%
Talidomida	1	1	100%
Vinblastina	1	0	0
Vincristina	8	3	37,5%

*Neuropatía periférica,

**Bortezomib/Vincristina,

***Cisplatino/Docetaxel,

****Paclitaxel/Carboplatino.

La tendencia a la prescripción sola o acompañada de los medicamentos quimioterapéuticos neurotóxicos, se analiza en la tabla N°7.

Tabla N°7: Frecuencia del uso de medicamentos neurotóxicos solos o asociados.

Medicamento QN*	% prescripción no asociado a medicamento QN	% de prescripción asociado a otro medicamento QN
Oxaliplatino	100%	0
Cisplatino	78%	22%
Vincristina	90%	10%
Bortezomib	75%	25%
Carboplatino	0	100%
Paclitaxel	0	100%
Docetaxel	57,7%	42,3%
Talidomida	100%	0

*Quimioterapéutico Neurotóxico.

Debido a que la NP provocada por estos medicamentos, quimioterapéuticos neurotóxicos, es en su mayoría dosis-dependiente, se realiza un análisis comparativo con la información encontrada en la literatura respecto las "dosis teóricas" en las que estos medicamentos generan la RAM (dosis obtenidas de la sumatoria de cada ciclo quimioterapéutico en cada paciente con NP) (Tabla N°8).

Tabla N°8: Medicamentos neurotóxicos en relación a las dosis acumuladas usadas en los diversos tratamientos quimioterapéuticos, número de ciclo y dosis de inicio de neuropatía (Velasco&Bruna, 2010).

Paciente	Medicamento QN(*)	Dosis acumulada en paciente	Dosis Umbral	Dosis inicio de RAM(***)	N° ciclo inicio NP(**)	N° de ciclos total	Grado de NP (**)
1	Bortezomib	55,33 mg	>16 mg/m ²	19,89 mg (11,36 mg/m ²)	2°	13	2-3
2	Carboplatino	6750 mg	>400 mg/m ²	2250 mg (1178 mg/m ²)	3°	9	3
3	Cisplatino	880 mg	>300 mg/m ²	770 mg (523,8 mg/m ²)	7°	8	1
4	Cisplatino	974 mg	>300 mg/m ²	974 mg (583 mg/m ²)	6°	6	1
5	Cisplatino	410 mg	>300 mg/m ²	110 mg (70 mg/m ²)	1°	4	1
6	Docetaxel	750 mg	>150-1100 mg/m ²	150 mg (72 mg/m ²)	1°	5	1
7	Docetaxel	835 mg	>150-1100 mg/m ²	167 mg (99,4 mg/m ²)	1°	5	1
8	Oxaliplatino	1175 mg	>750 mg/m ²	260 mg (163,5 mg/m ²)	2°	10	2
9	Oxaliplatino	840 mg	>750 mg/m ²	700 mg (419,2 mg/m ²)	5°	6	1
10	Oxaliplatino	889 mg	>750 mg/m ²	127 mg (83 mg/m ²)	1°	7	2
11	Paclitaxel	3150 mg	>200 mg/m ²	1050 mg (525 mg/m ²)	3°	9	3
12	Talidomida	13100 mg	>20 g	1250 mg (744 mg/m ²)	1°	7	2
13	Vincristina	10 mg	>1,4 mg/m ²	6 mg (2,8 mg/m ²)	3°	5	1
14	Vincristina	12 mg	>1,4 mg/m ²	12 mg (6 mg/m ²)	6°	6	1
15	Vincristina	6 mg	>1,4 mg/m ²	2 mg (1,25 mg/m ²)	1°	3	1

*Quimioterapéutico Neurotóxico; **Neuropatía Periférica; ***Reacción Adversas a Medicamentos, dosis obtenidas de la sumatoria de cada ciclo quimioterapéutico, en cada paciente con NP.

Evaluación de la gravedad y tipo de Neuropatía Periférica

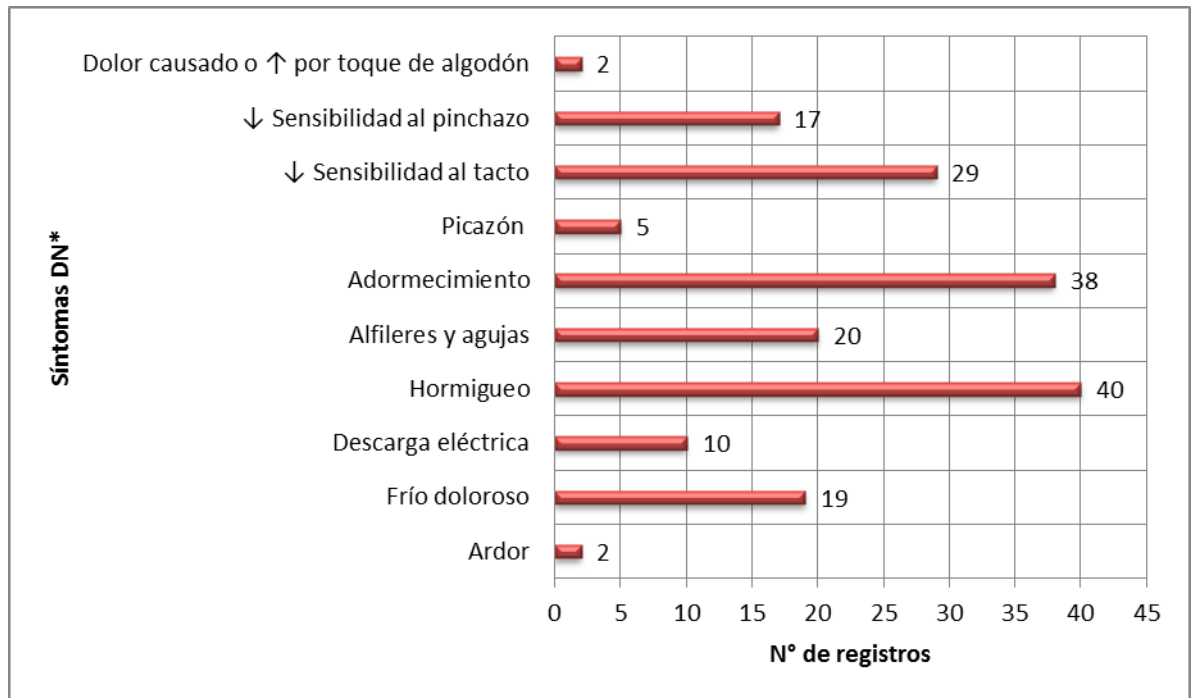
En el estudio se determina que los 17 pacientes que presentan neuropatía periférica, en todos es de tipo *sensitiva*. La caracterización de las NP evaluadas se resume en la tabla N°9.

Tabla N°9: Caracterización de las neuropatías periféricas evaluadas (n=17).

Medicamento Neurotóxico	Tipo de neuropatía	Grado de neuropatía	Lugar de la neuropatía
Bortezomib	Sensitiva	Grado 2 y 3	Manos y pies
Carboplatino/Paclitaxel	Sensitiva	Grado 3	Manos y pies
Cisplatino	Sensitiva	Grado 1	Cabeza, manos, brazos, piernas y pies
Oxaliplatino	Sensitiva	Grado 1 y 2	Manos, piernas y pies
Docetaxel	Sensitiva	Grado 1	Cabeza, manos y piernas
Vincristina	Sensitiva	Grado 1	Cabeza, manos y pies
Talidomida	Sensitiva	Grado 2	Manos y pies

Según los datos obtenidos, un 31,4% de las sospechas de RAM (n=43) presentan DN, que corresponden a un puntaje entre 3 y 7 de la escala DN4. Se observa que en el 82,4% de los pacientes que presentan NP (n=17), ésta va acompañada de DN.

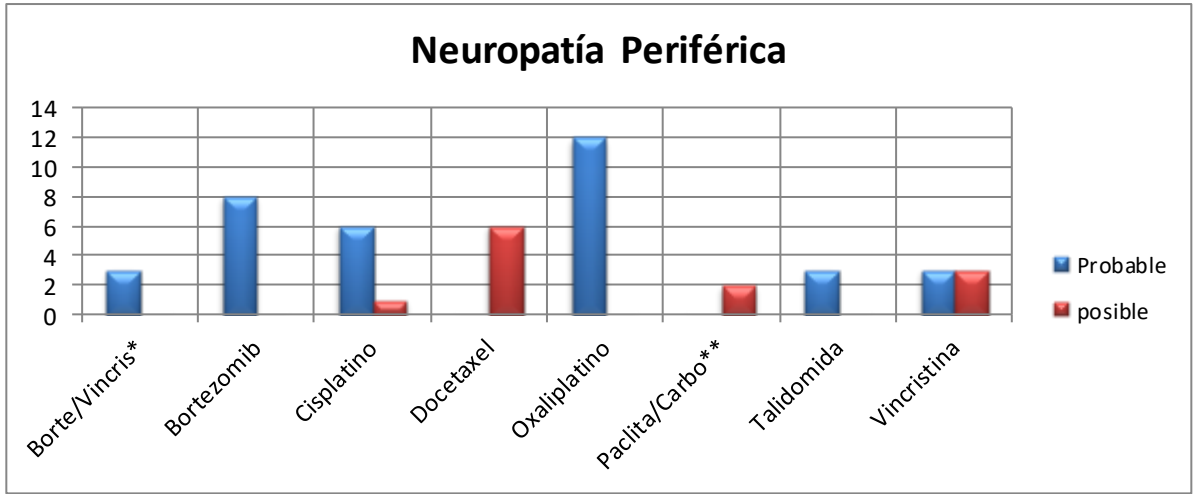
Para caracterizar el dolor Neuropático se realiza el cuestionario DN4, del cual se obtiene que los síntomas más frecuentes son “adormecimiento de extremidades” y “hormigueo” (Figura N°12).



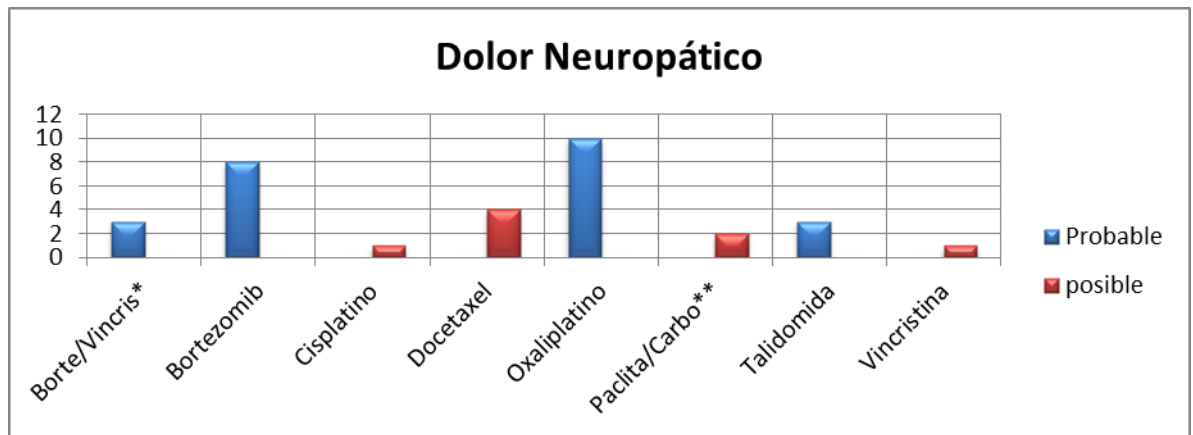
*Dolor Neuropático.

Figura N°12: caracterización de los síntomas que indican la presencia de dolor neuropático según cuestionario DN4 (n=43).

Al evaluar la causalidad de las RAM neuropatía periférica y dolor neuropático (Figura N°13a y 13b), se observa que para todos los pacientes con bortezomi/vincristina, bortezomib, oxaliplatino y talidomida, presentan causalidad probable para ambas RAM.



*Bortezomib/vincristina, **paclitaxel/carboplatino
Figura N°13a



*Bortezomib/vincristina, **paclitaxel/carboplatino
Figura N°13b: Caracterización de Neuropatía periférica (a) y Dolor Neuropático (b) como reacción adversa a medicamentos, según medicamento sospechoso y causalidad de Algoritmo de Naranjo.

La pre-medicación administrada a los pacientes que desarrollaron neuropatía periférica por medicamentos neurotóxicos fue principalmente con ampollas de Sulfato magnesio 47%, mientras que el 11,8% la realiza con Doloneurobionta y el 5,9% es pre-medicado con Piridoxina 100 mg (Tabla N°10).

Tabla N°10: Pre-medicación administrada a pacientes con medicamentos neurotóxicos.

Pre-medicación	Dosis	Medicamento neurotóxico involucrado
Ampolla Calcio/Magnesio	½ ampolla-1 ampolla, cada ampolla al 25% de 5 cc (en 500 cc Suero Fisiológico)	Bortezomib Cisplatino Docetaxel Oxaliplatino Vincristina Vinblastina
Doloneurobionta 50 mg vit B1+50 mg vit B6+1mg vit B12+50 mg diclofenaco sódico.	1 comprimido por día, todos los días	Bortezomib Vincristina Talidomida

En cuanto al tratamiento de las neuropatías, el 11,8% de los pacientes con neuropatía periférica son tratados con Vitamina B6 y 35,3% con el medicamento Pregabalina (Tabla N°11).

Tabla N°11: Tratamiento administrado a pacientes con neuropatía periférica.

Tratamiento	Medicamento neurotóxico involucrado	Dosis mín- máx
Pregabalina	Bortezomib Carboplatino Cisplatino Paclitaxel Talidomida Vincristina	75 mg-150 mg
Piridoxina	Oxaliplatino Vinblastina	50 mg-74 mg

Como producto del seguimiento farmacoterapéutico, se realiza intervenciones al momento de la aparición de las reacciones adversas, que son formalizadas

mediante un "Informe de visita" a cada médico tratante. El número de registro de intervenciones es de 40, dentro de las cuales el 52,5% de las intervenciones son aceptadas.

Finalmente y considerando las intervenciones realizadas se elaboran propuestas farmacológicas tendientes al manejo profiláctico de la NP detectada. Estas propuestas contemplan la elaboración de formularios para cada fármaco, con las principales sintomatologías que indican la presencia de DN (Tabla N°12), lo que pretende facilitar la detección precoz de la sintomatología dolorosa.

Tabla N°12: Sintomatología DN provocada por cada medicamento.

Síntomas DN*	Borte/Vincri**	Bortezomib	Cisplatino	Docetaxel	Oxaliplatino	Pacil/Carbo***	Talidomida	Vincristina
Ardor	-	-	-	-	-	∩∩	-	-
Frío doloroso	∩∩	∩∩	∩	∩	∩∩	-	∩∩	-
Descarga eléctrica	-	-	-	∩∩	∩	∩∩	∩∩	-
Hormigueo	∩∩	∩∩	∩∩	∩∩	∩∩	∩∩	∩∩	∩∩
Alfileres y agujas	-	-	∩∩	∩∩	∩∩	∩∩	∩∩	-
Adormecimiento	∩∩	∩∩	∩∩	∩	∩∩	∩∩	∩∩	∩∩
Picazón	-	-	-	∩∩	-	-	-	∩
↓ Sensibilidad. al tacto	∩∩	∩∩	-	∩	∩∩	∩∩	-	∩
↓ Sensibilidad al pinchazo	∩∩	∩∩	-	-	∩∩	-	-	-
Dolor causado o ↑ por toque de algodón	-	-	-	-	-	∩∩	-	-

∩∩ en la mayoría de los casos ∩ en algunos casos - en ningún caso

*Dolor neuropático **Bortezomib/Vincristina ***Paclitaxel/Carboplatino

Además basada en una revisión bibliográfica se elabora una tabla con estrategias preventivas, según cada fármaco, para prescribir farmacoterapia profiláctica de NP (según el mecanismo de generación de la NP) (Tabla N°13) (**Anexo 11**).

Tabla N°13: Resumen de estrategias preventivas de neuropatía periférica (revisión bibliográfica).
(Anexo 11)

Medicamento neurotóxico	Tratamiento preventivo	Dosis	Resultados
Bortezomib	Glutamina	Glutamina 15 g 2/día	Eficaz en la prevención de la NP.
Cisplatino	Acetil-L-Carnitina	Acetil-L-Carnitina 100 mg/kg	Agente protector, sin mostrar ninguna interferencia con la actividad clínica.
	Glutación	Glutación 3 g/m ² , cada tres semanas durante 6 ciclos	Eficaz para la prevención y no reduce la actividad clínica de los fármacos.
Oxaliplatino	Infusiones de Calcio y Magnesio	Gluconato de calcio 1 g/día y sulfato de magnesio 1 g/día antes y después de oxaliplatino	No concluyentes y puede alterar efectividad del tratamiento.
	Glutamina	15 g 2/día * 7 días consecutivos, cada 2 semanas, a partir del día de la infusión de oxaliplatino	Reduce significativamente la incidencia y la severidad de la NP.
	Glutación	1500 mg/m ² durante un período de infusión de 15 min antes de oxaliplatino	Previene NPP y no reduce la actividad clínica del fármaco.
Paclitaxel	Acetil-L-Carnitina	Acetil-L-Carnitina 100 mg/kg.	Agente protector, no muestra interferencia con la actividad clínica de los fármacos
	Piridoxina* ¹	Piridoxina 50 mg 3/día (hasta que se inicie el siguiente ciclo) v.o y continuar no más de 30 días desde la dosis de quimioterapia	Eficaz en la prevención de la NP.
	Cianocobalamina* ¹	Cianocobalamina 1 mg I.M * 3 o 4 semanas	Eficaz en la prevención de la NP.
Vincristina	Ácido Glutámico	Ácido Glutámico 500 mg/día v.o, 3 veces*día.	Reduce la neurotoxicidad sin efectos secundarios concomitantes
	Piridoxina* ¹	Piridoxina 50 mg 3/día (hasta que se inicie el siguiente ciclo) v.o y continuar no más de 30 días desde la dosis de quimioterapia	Eficaz en la prevención de la neuropatía periférica
	Cianocobalamina* ¹	Cianocobalamina 1 mg I.M * 3 o 4 semanas.	Cianocobalamina 1 mg I.M, por 3 o 4 semanas
Talidomida	Minociclina	Minociclina 200 mg v.o una dosis, luego 100 mg por v.o c/12 horas.	Eficaz en la prevención de la neuropatía periférica

*¹Existe en el arsenal la forma farmacéutica correspondiente a Doloneurobionta que contiene Cianocobalamina 1 mg, Piridoxina 50 mg (asociados a Tiamina y diclofenaco sódico).

Discusión

En la actualidad se conoce que en el 40% de los pacientes que reciben tratamiento quimioterapéutico se genera neuropatía periférica (NP) **(Lawenda, 2013)**. Un gran número de los fármacos utilizados en tratamientos quimioterapéuticos se consideran neurotóxicos (es decir, pueden producir NP y DN). Sin embargo, es frecuente la falta de pre-medicación o un tratamiento precoz adecuado de los síntomas. Es por esto que nace el interés por evaluar la prevalencia, causalidad y gravedad de las neuropatías periféricas que se originan como consecuencia del tratamiento con medicamentos quimioterapéuticos neurotóxicos. Con lo anterior se pretende contribuir a la eficacia del tratamiento sin desmedro de la calidad de vida de los pacientes a causa de la neurotoxicidad. Al evaluar el sistema fisiológico que más se ve afectado por las RAM se observa que predominan aquellas que afectan al sistema nervioso, como neuropatía periférica y dolor neuropático, lo cual es lógico debido al criterio de inclusión del estudio que consideraba los medicamentos neurotóxicos basados en la literatura científica **(Dropcho, 2004)**. La prevalencia de NP del estudio (42,5%) coincide con datos que sitúan en alrededor del 30 al 40% de los pacientes con quimioterapia los que sufren de neuropatía periférica **(Instituto Nacional del Cáncer, 2010)**.

Durante el desarrollo de la investigación se observó que de los 40 pacientes pertenecientes al estudio, existió una mayor incidencia del género masculino lo cual coincide con el Informe de Registros Poblacionales de Cáncer en Chile

(Díaz, 2012) y con estudios realizados en España (SEOM, 2014), que indica que la Tasa Bruta de Incidencia (TBI) estimada para hombres, durante el período anteriormente mencionado, fue de 197,3 por 100.000 hombres mientras que para el género femenino se presentó una TBI de 194,2 por 100.000 mujeres.

El cáncer se caracteriza por ser dependiente de la edad, es decir el riesgo crece a medida que esta aumenta, lo cual fue observado en los resultados obtenidos en el Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer en Chile, en donde se obtuvo que la mayor tasa de incidencia se presenta en mayores de 60 años, afectando tanto a mujeres como hombres. (Díaz, 2012). En cuanto al grupo etario de entre los 50 a 69 años, se observó un incremento en el número de pacientes género masculino con LNH, discrepando con lo indicado en la literatura encontrada, la que refiere que estas patologías no son frecuentes en este grupo etáreo. (Díaz, 2012).

En relación a la patología base, la mayor proporción de nuestros pacientes presentaron tumores sólidos, destacando el cáncer gástrico y pulmonar, en el caso de los hombres, mientras que en las mujeres se observó una mayor incidencia de cáncer de mama, cuyo resultado se reafirma con estudios realizados en la provincia de Valdivia (Arriagada&Gil, 2004) y región de Antofagasta (Moya&Galaz, 2011), donde las principales neoplasias malignas en mujeres es el cáncer de mama, mientras que en hombres corresponden en primer lugar al cáncer de tráquea, bronquio, pulmón y cáncer gástrico.

Al evaluar las patologías concomitantes comenzando por el IMC, es importante destacar que en este estudio el 45% de los pacientes presentó sobrepeso lo que concuerda con los resultados de un estudio nacional de pacientes con cáncer **(Moya&Galaz, 2011)**, donde el sobrepeso bordea el 39,5% de la población chilena siendo significativamente mayor en hombres (45,3%) que en mujeres (33,6%). Sin embargo, existe una discordancia de géneros encontrada, lo que se puede deber al sesgo de considerar una población acotada. Además se pudo observar que la prevalencia de la obesidad se incrementa con la edad. Sin embargo, lo habitual en los pacientes es el estado de desnutrición presentando una incidencia estimada entre 40 a 80% **(Martínez, 2007)**, lo que no concuerda con el actual estudio.

Otra patología concomitante evaluada es la HTA, de la cual se obtuvo una prevalencia de un 40% lo que concuerda con los resultados poblacionales obtenidos tanto en la Encuesta Nacional de Salud (36%) **(Minsal, 2003)** como de otros estudios nacionales (21,7%) **(Fasce et al, 2004)**.

Para la DM, la prevalencia en Chile según la Encuesta Nacional de Salud, indica que incrementa a medida que avanza la edad, es así como de los 45 a 64 años aumenta en forma significativa de un 12,2% a un 15,8% en las personas de 65 años y más, lo cual coincide con el 17,5% de pacientes con DM en este estudio perteneciente a ese rango etario. **(Minsal, 2003)**. Cabe destacar que sólo uno de los pacientes presenta diabetes mellitus esteroideal, esto debido al uso de altas dosis de corticoides, administrados durante el tratamiento quimioterapéutico lo que

se fundamenta en el mecanismo que presentan estos fármacos **(Saigí&Pérez, 2011)**.

En relación al hipotiroidismo, se observa que la mayor prevalencia de esta patología en mujeres está de acuerdo a los datos nacionales obtenidos en la Encuesta Nacional de Salud del año 2009 y 2010, **(Minsal, 2013)**.

Es importante destacar la presencia de comorbilidades como la artritis reumatoide, que a pesar de su baja prevalencia **(Minsal, 2007)** puede afectar en forma significativa la sintomatología de los pacientes con neuropatía periférica, pudiendo provocar confusión en los pacientes al momento de describir los síntomas que presentan y el origen de estos. Este efecto confusor también podría estar dado por una complicación de la DM: la neuropatía diabética. Por ende tal vez sea necesario, plantearse la detección de este tipo de patologías como una manera de monitorizar en forma precoz a estos pacientes que podrían tener un riesgo mayor de presentar o agravar la neuropatía periférica medicamentosa.

Durante el desarrollo del estudio se observó que la polifarmacia está presente en la mayoría de los tratamientos habituales, llegando a un máximo de 11 medicamentos usados por estos pacientes. En la actualidad se considera como polifarmacia el uso simultáneo de 5 o más fármacos, lo que constituye un riesgo para el correcto uso de medicamentos y la medicación potencialmente inadecuada **(Saarelainen, 2014)**. Si se considera que el 70% de los pacientes son mayores de 60 años, lo anterior puede conllevar al olvido en la ingesta de medicamentos,

modificación en las dosis (aumento o disminución) o en el grado de interacciones y por ende en la probabilidad de presentar RAM.

En relación al tratamiento profiláctico de la NP, es de gran importancia el tratar de forma precoz esta RAM para reducir tanto incidencia como severidad de esta en los pacientes que están en tratamiento con medicamentos neurotóxicos, por lo mismo se recomienda el uso de vitaminas B₁₂ y B₆. En relación a esta premedicación, las vitaminas B han demostrado ayudar a reconstruir la vaina mielina alrededor de los nervios y reparar el funcionamiento de éstos (**Lawenda, 2012**), así también aliviar y calmar el dolor neuropático en estos pacientes mediante diversos mecanismos (**Rubio&Gutiérrez, 2012**).

En cuanto a los medicamentos neurotóxicos estudiados, aquellos pacientes tratados con talidomida el inicio de la neuropatía periférica a partir de la administración del medicamento, comenzó de forma temprana, lo cual no concuerda con estudios realizados, que indican que la neurotoxicidad provocada por talidomida se inicia en etapas más tardías y depende del tiempo de administración (duración del tratamiento) en donde la dosis acumulada de este fármaco juega un rol fundamental para la generación de un tipo de neuropatía principalmente sensorial (**Mileshkin et al, 2006**). Sin embargo, el resultado se pudo ver afectado por la presencia de patología base como el mieloma múltiple, indicado en la literatura como causante de neuropatía periférica, que en conjunto con los agentes utilizados para el tratamiento de la enfermedad (talidomida,

bortezomib y vincristina) pueden causar neuropatía periférica **(Kaley&DeAngelis, 2009)**. Lo mismo ocurre con bortezomib, en un estudio realizado a pacientes con mieloma múltiple a los que se les administraba bortezomib, mostró que el 81% al 83% de los pacientes presentaba neuropatía antes de iniciar el tratamiento **(Richardson et al, 2006)**.

La neuropatía periférica provocada por bortezomib se da inicio en los primeros ciclos de la quimioterapia generando en algunos pacientes síntomas graves inmediatamente después de comenzar el tratamiento, destacando que estos síntomas no desaparecen entre los ciclos **(Richardson et al, 2006) (Mohty et al, 2010)**. La neuropatía periférica provocada por bortezomib es principalmente de tipo sensitiva, acompañada de dolor neuropático, especialmente en piernas, observando un agravamiento al avanzar el tratamiento **(Alegre&SanMiguel, 2005)**, sobre todo en aquellos pacientes que presentaban neuropatía previa.

Con respecto a la neurotoxicidad generada por Oxaliplatino, en este caso es recomendada la administración de infusiones de Ca/Mg, mejorando la reversibilidad de los síntomas de NP, posiblemente relacionado con la quelación oxalato-iones de calcio y magnesio **(Grothey&Nikceovich, 2011)**. Si bien, las infusiones de Ca/Mg, antes y después de la infusión de oxaliplatino, parecían inicialmente ser la solución contra la neurotoxicidad aguda y crónica **(Gamelin et al, 2004)**, existen estudios que encontraron un efecto negativo en la administración de infusiones de Ca/Mg debido a la modificación de la efectividad

de los tratamientos antineoplásicos, incluso en algunos casos el estudio tuvo que ser suspendido de forma prematura por sospecha de una menor actividad antitumoral en tratamientos con oxaliplatino **(Wen et al, 2013) (Gamelin et al, 2004) (Hochster et al, 2007)**, poniendo de relieve uno de los puntos críticos de la neuroprotección: la disminución de la eficacia antitumoral como efecto colateral.

Continuando con la toxicidad de los medicamentos en estudio, se observó que quienes presentan un mayor porcentaje de prevalencia de toxicidad son Talidomida y la asociación paclitaxel/carboplatino, siendo esto último reafirmado por un estudio realizado en España, en el cual se indica que la toxicidad neurológica es mayor cuando el taxano se administra en infusión de 6 a 24 horas y cuando se asocia con carboplatino, en especial, si la administración es concomitante lo que puede ocasionar daño neurológico irreversible hasta en el 78% de los casos **(Cardona et al, 2010)**, por lo que se debe tener especial cuidado en aquellos pacientes que estén con este tipo de tratamiento.

En lo que respecta a las pesquisas de RAM, el medicamento neurotóxico estudiado con un mayor número de sospechas de reacciones adversas fue Cisplatino, esto se pudo deber a que el medicamento fue utilizado, solo o asociado a otros medicamentos quimioterapéuticos, como primera línea en el protocolo de tratamiento del cáncer gástrico (localmente avanzado o metastásico) en conjunto a

otros medicamentos quimioterapéuticos (**Minsal, 2010**) y también es utilizado como primera línea en protocolos para el tratamiento del cáncer pulmonar (**PANDA, 2007**), lo que coincide con la mayor prevalencia de estas patologías base en los pacientes estudiados.

Dentro de las RAM encontradas no se obtuvo la puntuación máxima de causalidad Probada, pero si un gran número de Probables, según el Algoritmo de Naranjo, lo cual se pudo deber a que en la práctica clínica habitual no se aplican algunos de los criterios utilizados para clasificar su causalidad, tales como uso de placebo, determinación de niveles plasmáticos u otros fluidos y re-exposición al fármaco. Uno de los puntos críticos en RAM de tipo neuropatía periférica es establecer la relación causal entre el fármaco sospechoso y el evento clínico observado, ya que con frecuencia las reacciones son poco claras, generalmente el paciente está recibiendo más de un medicamento y no hay pruebas específicas para determinar la relación causa-efecto.

En cuanto al tipo de NP detectada, fue únicamente de origen sensorial, esto se pudo deber a que el número de pacientes estudiados es pequeño y también a que las fibras sensoriales son en general más vulnerables a los efectos tóxicos de los medicamentos quimioterapéuticos neurotóxicos (**Gutiérrez et al, 2010**).

Al igual que en otros estudios locales se observó que existe una gran prevalencia de neurotoxicidad en medicamentos como bortezomib y talidomida (**Pailamilla, 2012**), cuyo mecanismo por el cual generan la RAM es parcialmente conocido

pero coincidentemente se observó en otros estudios la prevalencia de entre un 30-64% para bortezomib y 70% para Talidomida **(Velasco&Bruna, 2009)**.

En relación a los métodos utilizados para evaluar el grado de NP, los criterios de toxicidad común (CTC), si bien han proporcionado una base relativamente fiable y de fácil aplicación para la detección de neuropatía en antiguos y nuevos medicamentos neurotóxicos **(Windebank&Grisold, 2008)(Brinda et al, 2013)**, estos por si solos resultan insuficientes para poder establecer la gravedad de la NP, pudiendo haber una sobreexpresión de los síntomas y falta de información en cuanto al dolor, lo que se tuvo que determinar mediante el cuestionario DN4, por lo que es necesario la utilización conjunta de estos métodos para evaluar rápida y eficazmente la NP en pacientes expuestos a medicamentos neurotóxicos, en quienes se ve afectada la calidad de vida y pudiendo tener un marcado impacto negativo en la esfera funcional, social y emocional de la vida de estos pacientes **(Bakitas, 2007) (Markman, 1996)**.

Finalmente, se estima que la NP puede estar subestimada tanto en este como en otros estudios, debido a motivos tales como miedo por parte del paciente a que le suspendan el tratamiento quimioterapéutico o exista una reducción del mismo, por lo que el paciente tiende a minimizar los síntomas al momento de realizar los cuestionarios **(Markman, 1996) (Wickham, 2007)**

Conclusiones

1. Debido a que las características demográficas de estos pacientes, coinciden con los patrones nacionales, este estudio representa una línea de investigación que puede ser profundizada tanto en el ámbito local, como nacional.
2. La aplicación tanto de tablas de criterios de toxicidad común (CTC) como de la aplicación de la encuesta DN4 utilizadas en este estudio, permitió evaluar de forma fácil y rápida el grado de la neuropatía sensitiva y/o motora, como así mismo la presencia de dolor neuropático.
3. La mayoría de las reacciones adversas encontradas fueron de causalidad probable, pero al aumentar los factores de riesgo como la asociación con otro quimioterapéutico neurotóxico, tipo de patología base (MM) o algunas comorbilidades (DM), aumenta la causalidad, frecuencia o gravedad de la misma.
4. El considerar los criterios de fármacos con mayor frecuencia de neurotoxicidad y los que presentan mayor gravedad en las NP generadas, proveen un adecuado perfil de riesgo de los pacientes. De esta manera dentro de los que presentan una mayor prevalencia de toxicidad están: bortezomib/vincristina, paclitaxel/carboplatino, talidomida y en segundo lugar bortezomib y oxaliplatino. Por su parte los medicamentos neurotóxicos más agresivos son bortezomib, oxaliplatino, paclitaxel/carboplatino y talidomida, quienes presentaron neuropatías con una gravedad que alcanzo los grados 2 y 3 en

aquellos pacientes a los que se administraron, por lo que es importante el correcto monitoreo en los pacientes expuestos a estos medicamentos.

5. En cuanto a las dosis acumuladas que dieron origen a la aparición de NP en los pacientes expuestos, se observó que algunos de los medicamentos generaron la NP con una dosis umbral acumulada inferior a la indicada teóricamente como fue el caso de bortezomib, cisplatino, docetaxel, oxaliplatino y talidomida, en donde se deberá tomar solo como estimativa la dosis indicada en la literatura.
6. Las estrategias propuestas (basada en la profilaxis de NP según el medicamento prescrito y desde el momento de la prescripción) deberían contribuir a retardar la aparición de la NP y el daño-deterioro que pueda provocar en el sistema nervioso de los pacientes expuestos, evitando de esta forma que se empeore la calidad de vida de los pacientes a consecuencia de este tipo de reacciones adversas.
7. A raíz de los resultados obtenidos, se evidencia la necesidad de proseguir con estudios orientados a determinar como la NP y el DN influyen o afectan la calidad de vida y deterioro funcional de los pacientes, incluso en el desarrollo de sus actividades cotidianas, incluyendo la falta de adherencia a los tratamientos.

8. Finalmente, se aprueba la hipótesis determinando que el tratamiento del paciente con neuropatía inducida por quimioterapia, debe sustentarse sobre dos pilares: la prevención (con ajuste de dosis del medicamento neurotóxico y neuroprotección con fármacos según el tipo de medicamento neurotóxico utilizado) y tratamiento (alivio sintomático). Con esta estrategia se debería evitar el deterioro de la calidad de vida de los pacientes a consecuencia de este tipo de reacciones adversas, y por ende convertirse en una práctica clínica regular.

Bibliografía

Ajani J., Welch S., Raber M., Fields W., Krakoff I. 1990. Comprehensive criteria for assessing therapy-induced toxicity. *Cancer Invest*, 8:147–159.

Alegre A, San Miguel J. 2005. Nuevos agentes en el tratamiento del mieloma múltiple. *Haematologica*, edición española 90 (Supl 1).

Apfel S. 2000. *Taxoids. Experimental and Clinical Neurotoxicology*, 2a Edition. Oxford University Press, New York, 1135–1139.

Argyriou A., Iconomou I., Kalofonos H. 2008. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. *The American Society of Hematology, Blood Journal* 112: 1593-1598.

Argyriou A., Polychronopoulos P., Koutras A., Iconomou A., Kalofonos H., Chroni E. 2005. Peripheral neuropathy induced by administration of cisplatin- and paclitaxel-based chemotherapy. Could it be predicted. *Support Care Cancer*, 13:647–651.

Arriagada J., Gil M. 2004. Registro Poblacional del Cáncer, Provincia de Valdivia, Informe Quinquenio 1998-2002. [Http://epi.minsal.cl/](http://epi.minsal.cl/) (Página visitada el 20 de agosto del 2014).

Bakitas M. 2007. Background noise: the experience of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Nurs Res.*, (56): 323-331.

Balmaceda C., Korkin E. 2003. Cancer and cancer treatment-related neuromuscular disease. In *Cancer Neurology in Clinical Practice*. Humana Press, 193–213.

Bennett M. 2001. The LANSS pain scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*, 92: 147-157.

Berthold S., Fraher J., King R. 2005. Microscopic anatomy of the peripheral nervous system. *Peripheral neuropathy*, 4th edition. Elsevier, Philadelphia 35–91.

Binda D., Vanhoutte E., Cavaletti G., Cornblath D., Postma T., Frigeni B., Alberti P., Bruna J., Velasco R., Argyriou A., Kalofonos H., Psimaras D., Ricard D., Pace A., Galiè E., Briani C., Dalla Torre C., Lalisang R., Boogerd W., Brandsma D., Koeppen S., Hense J., Storey D., Kerrigan S., Schenone A., Fabbri A., Rossi E., Valsecchi M., Faber C., Merkies I. 2013. Rasch-built Overall Disability Scale for patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN-R-ODS). *European Journal of Cancer*, (49): 2910– 2918.

Borrello I., Ferguson A., Huff C. 2006. Bortezomib and thalidomide treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma: efficacy and neurotoxicity. *Blood*. (ASH Annual Meeting Abstracts), 108:Abstract 3528.

Bouhassira D., Attal N., Alchaar H., Boureau F., Brochet B., Bruxelle J., Cunin G., Fermanian J., Ginies P., Grun-Overdyking A., Jafari-Schluep H., Lantéri-Minet M., Laurent B., Mick G., Serrie A., Valade D., Vicaut E. 2005. Comparison of pain

syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*, 114: 29-36.

Cardona A., Ortiz L., Reveiz L., Becerra H., Arango N., Santacruz J., Otero J., Carranza H., Ojeda K., Rojas L., Vargas C., Rodríguez M., Castro C., Camacho M., Serrano S., Torres D., Balañá C. 2010. Neuropatía inducida por el tratamiento médico del cáncer. *Revista de los estudiantes de medicina de la universidad industrial de Santander*, (23):103-127.

Cavaletti G., Marmiroli P. 2006. The role of growth factors in the prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Curr Drug Saf* 1:35-42.

Cavaletti G., Zanna C. 2002. Current status and future prospects for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Eur J Cancer* 38:1832–7.

Chaudhry V., Chaudhry M. 2003. Crawford TO, Simmons-O'Brien E, Griffin JW. Toxic neuropathy in patients with pre-existing neuropathy. *Neurology* 60:337-340.

Cornblath DR., Chaudhry V., Carter K., Lee D., Seysedadr M., Miernicki M., Joh T. 1999. Total neuropathy score: validation and reliability study. *Neurology*, 53: 1660-1664.

Díaz N., Galaz J., Jofré A., Moya J., Umaña M., Vallebuona C., Vicuña P., Ameijide A., Cardó X., Carulla M., Galceran J. 2012. Primer Informe de Registros

Poblacionales de Cáncer de Chile. Quinquenio 2003-2007. [Http://epi.minsal.cl/](http://epi.minsal.cl/) (Página visitada el 1 de octubre del 2014).

Dropcho. E. 2004. Neurotoxicity of Cancer Chemotherapy. *Seminars in Neurology*, USA. 24(4):419-426.

Dworkin R. 2002. An overview of neuropathic pain: Syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. *Clin J Pain*, 18:343-349.

Dworkin R., Backonja M., Rowbotham M., Allen R, Argoff C., Bennett G. 2003. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 60:1524-1534.

Fasce E., Campos I., Ibáñez P., Flores M., Zárata H., Román O., Fasce F. 2007. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in urban communities in Chile. *Journal of Hypertension*, 25:1807–1811.

Florez J., Armijo J., Mediavilla A. 1998. *Farmacología Humana*. Masson 3ª Edición (61): 1019-1048.

Gamelin L., Boisdron-Celle M., Delva R. 2004. Prevention of Oxaliplatin related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving Oxaliplatin combined with 5-fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res*, (10):4055-4061.

Gardner E., Bunge R. 2005. *Gross anatomy of the peripheral nervous system*. Peripheral neuropathy. 4ª Edición. Elsevier, Philadelphia 11–34.

Griffith K., Merkies I., Hill E., Cornblath D. 2010. Measures of chemotherapy induced peripheral neuropathy: a systematic review of psychometric properties. *Journal of the Peripheral Nervous System*, Baltimore, 15:314–325

Grothey A., Nikcevich D., Sloan J., Kugler J., Silberstein P., Dentchev T, Wender D., Novotny P., Chitale U., Alberts S., Loprinzi C. 2011. Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer. *J Clin Oncol.*, (29):421-427.

Gutiérrez G., Serenoa M., Miralles A., Casado E., Gutiérrez E. 2010. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: clinical features, diagnosis, prevention and treatment strategies. *Clin Transl Oncol.*, (12): 81-91.

Hausheer F., Schilsky R., Bain S, Berghorn E., Lieberman F. 2006. Diagnosis, management and evaluation of chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Sem Oncol*, 33(1): 15-49.

Hausheer F., Schilsky R., Bain S., Berghorn E., Lieberman F. 2006. Diagnosis, management and evaluation of chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Sem Oncol.*, 33(1): 15-49.

Hildebrand J. 2006. Neurological complications of cancer chemotherapy. *Curr Opin Oncol*. 18:321-324.

Hitner H., Nagle B. 2007. *Introducción a la Farmacología*. Quinta Edición. McGraw-Hill Interamericana México (45): 566-572.

Hochster H., Grothey A., Childs B. 2007. Use of calcium and magnesium salts to reduce oxaliplatin-related neurotoxicity. *J Clin Oncol.*, (25):4028-4029.

Instituto Nacional del Cáncer. 2010 <http://www.cancer.gov/> (Página visitada el 23 octubre de 2014).

Kaley T., Deangelis L. 2009 Therapy of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Br J Haematol*, 145:3-14.

Kyle R., Rajkumar V. Drug Therapy Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine* 351:1860-1873.

Lawenda. B. 2013. Complementary Therapies For Chemo-Neuropathy: An Integrative Oncologist's Bag Of Tricks. <http://www.integrativeoncology-essentials.com/>. (Página visitada el 23 octubre de 2014).

Lawenda. B. 2013. Complementary Therapies For Chemo-Neuropathy: An Integrative Oncologist's Bag Of Tricks. <Http://www.integrativeoncology-essentials.com/> (Página visitada el 23 octubre de 2014).

Malik B., Stillman M. 2008. Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy. *Current Medicine Group, USA*, 8: 56-65.

Markman M. 1996. Chemotherapy-associated neurotoxicity: an important side-effect- impacting on quality-rather than quantity, of life. *J Cancer Res Clin Oncol.*, (122): 511-512.

Markman M. 2005. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an increasing concern for oncologists. *Curr Oncol Rep*, 7:159–160.

Markman M. 2006. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Underreported and underappreciated. *Current Pain Head Rep*, 10:275-278.

Martínez V. 2007. Valoración del Estado de Nutrición en el Paciente con Cáncer. *Cancerología 2*: 315-326.

McGuire S., Gospe S., Dahl G. 1989. Acute vincristine neurotoxicity in the presence of hereditary motor and sensory neuropathy type I. *Med Pediatr Oncol*. 17:520-523.

Mileshkin L., Stark R., Day B., Seymour J., Zeldis J., Prince M. 2006. Development of Neuropathy in Patients With Myeloma Treated With Thalidomide: Patterns of Occurrence and the Role of Electrophysiologic Monitoring. *Journal of Clinical Oncology*, (24): 4507-4514.

Ministerio de Salud. 2003. Resultados I Encuesta de Salud. <http://epi.minsal.cl/> (Página visitada el 15 de octubre del 2014).

Ministerio de Salud. 2007. Guía Clínica Artritis Reumatoidea. <Http://web.minsal.cl/> (Página visitada el 8 de septiembre del 2014).

Ministerio de Salud. 2009. Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos.

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/> (página visitada el 25 de agosto del 2014).

Ministerio de Salud. 2010. Guía Clínica Cáncer Gástrico. <Http://web.minsal.cl/> (Página visitada el 28 de septiembre del 2014).

Ministerio de Salud. 2013. Guía Clínica AUGE: Hipotiroidismo en persona de 15 años y más. <Http://web.minsal.cl/> (Página visitada el 10 de septiembre del 2014).

Mohty B., El-Cheikh J., Yakoub-Agha I., Moreau P., Harousseau J., Mohty M. 2010. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. *Haematologica*, 95(2):311-319.

Moya J., Galaz J. 2011. Resultados Quinquenio 2003-2007. Registro Poblacional de Cáncer Región de Antofagasta. <Http://www.elmostrador.cl/> (Página visitada el 1 de octubre de 2014).

Murphy G., Laurence W., Lenhard R. 1996. *Oncología Clínica*. Segunda Edición. Organización Panamericana de la Salud. American Cancer Society 126-132.

Naranjo C. 1986. Clinical pharmacologic perspective on the detection and assement of adverse drug reaction. *Drug Inform J*, 30(1):201-204.

Nurgalieva Z., Xia R., Liu C., Burau K., Hardy D., Du X. 2010. Risk of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in large population- based cohorts of elderly patients with breast, ovarian, and lung cancer. *Am J Ther*. 17:148-158.

Ocean AJ., Vahdat LT. 2004. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: pathogenesis and emerging therapies. *Support Care Cancer* 12:619–625.

Orejana A., Pascual J., Pérez A. 2003. Charcot-Marie-Tooth disease and vincristine. *J Am Podiatr Med Assoc.* 93:229-233.

Organización Mundial de la Salud. 2004. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Ginebra 1-6.

Pailamilla V. 2012. Seguimiento farmacoterapéutico para optimizar la terapia farmacológica en pacientes con mieloma múltiple, por medio de la detección de problemas relacionados con medicamentos. Tesis para optar al Título de Químico Farmacéutico. Universidad de Valparaíso.

Park S., Goldstein D., Krishnan A., Lin C., Friedlander M., Cassidy J., Koltzenburg M., Kiernan M. 2013. Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity: A Critical Analysis. American Cancer Society. *A Cancer Journal for Clinicians* 63:419–437.

Postma T., Heimans J. 2000. Grading of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Khmer Academic Publishers, Netherlands. Anna Oncol* 11: 509-513.

Postma T., Heimans J., Muller M., Ossenkoppele G., Vermorken J., Aaronson N. 1998. Pitfalls in grading severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol*, 9:739–744.

Protocolos nacionales programa de drogas antineoplásicas del adulto 2006-2008.

PANDA. Protocolos de Hematología Oncológica. Chile. [Http://es.scribd.com/](http://es.scribd.com/)
(Página visitada el 20 de octubre del 2014)

Reina M., López A., Villanueva M., De Andrés J., León G. 2000. Morfología de los nervios periféricos, de sus cubiertas y de su vascularización. *Revista española de anestesiología y reanimación* 47: 464-475.

Reyes-Gibby C., Aday L., Todd K., Cleeland C., Anderson K. 2007. Pain in aging community-dwelling adults in the United States: non-Hispanic whites, non-Hispanic blacks, and Hispanics. *J Pain*, 8: 75-84.

Richardson P., Briemberg H., Jagannath S., Wen P., Barlogie B., Berenson J., Singhal S., Siegel D., Irwin D., Schuster M., Srkalovic G., Alexanian R., Rajkumar S., Limentani S., Alsina M., Orlowski R., Najarian K., Esseltine D., Anderson K., Amato A. 2006. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J. Clin. Oncol*, (24):3113–3120.

Richardson P., Jagannath S., Colson K. 2006. Optimizing the efficacy and safety of bortezomib in relapsed multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol.*, 4(5):1.

Roco A., Quiñones L., Acevedo C., Zagmutt O. 2013. Situación del Cáncer en Chile 2000-2010. *Cuadernos Médicos Sociales* 53 (2): 83-84.

Saarelainen L., Turner J., Shakib S., Singhal N., Hogan-Dora J., Prowse R., Johns S., Lee J., Bell S. 2014. Potentially inappropriate medication use in older people with cancer: Prevalence and correlates. *Journal of Geriatric Oncology*, (5):439-446.

Saigí I., Pérez A. 2011. Hiperglucemia inducida por glucocorticoides. *Semin Fund Esp Reumatol.*, Elsevier, España, 12(3):83–90.

Sociedad Española de Oncología Médica. 2006. Guía SEOM: Uso de los fármacos antiepilépticos en oncología. *Dispublic Madrid* (4): 73-92.

Sociedad Española de Oncología Médica. 2008. Manual de soporte en oncología. Toxicidad Neurológica Inducida por la Quimioterapia. *Dispublic, Madrid* 9: 195-215.

Sociedad Española de Oncología Médica. 2014. Las Cifras del Cáncer en España. <http://www.seom.org/> (Página visitada el 3 de octubre de 2014).

Spencer P. 2000. Biological principles of chemical neurotoxicity. *Experimental and Clinical Neurotoxicology*. 2a edition. New York, Oxford Press 3-54.

Stubblefield M., Burstein H., Burton A., Custodio C., Deng G., Ho M., Junck L., Morris S., Paice J., Tummala S., Von Roenn J. 2009. Management of Neuropathy in Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* Vol 7 (Supl 5): 1-25.

Torres A., Gutiérrez A. 2012. Efecto analgésico de las vitaminas del complejo B, a 50 años de la primera combinación fija de tiamina, piridoxina y cianocobalamina. *Med Int Mex*, 28(5):473-482.

U.S, Department of Health and Human Services. 2010. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Versión 4.0. <http://evs.nci.nih.gov/> (página visitada el 20 de enero del 2014).

Velasco M. 2014. Dolor Neuropático. *Rev. Med. Clin. Condes*, 25(4) 625-634.

Velasco R., Bruna J. 2009. Neuropatía Inducida por la Quimioterapia: un problema no resuelto. *Sociedad española de neurología. Elsevier España* 25(2): 116-131.

Wen F., Zhou Y., Wang W., Hu Q., Liu Y., Zhang P., Du Z., Dai J., Li Q. 2013. Ca/Mg infusions for the prevention of oxaliplatinrelated neurotoxicity in patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol.*, (24):171-178.

Wickham R. 2007. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a review and implications for oncology nursing practice. *Clin J Oncol Nurs.*, (11): 361-376.

Windebank A., Grisold W. 2008. Chemotherapy-induced neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System* 13:27-46.

Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C. 2008. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer* 44:1507-1515.

Anexo 1: Autorización Comité de Ética Hospital Naval Almirante Nef.

Armada de Chile
Hospital Naval Almirante Nef
Comité Ético Científico

RESOLUCIÓN Nº 10 / 2014

En Viña del Mar, con fecha 25 de Abril de 2014.

Vistos y considerados los antecedentes del Proyecto de Investigación "Evaluación de neuropatía periférica en pacientes con tratamiento quimioterapéutico del Hospital Naval "Almte. Nef".

Cuyo investigador principal es : Romina Trujillo Cornuz

Médicos Asesores : Dr. Armando Peña.
QF. Yanneth Moya O.
QF. René Vásquez A.

Presentado para su evaluación al Comité Ético Científico del Hospital Naval Almirante Nef con fecha 24 de Marzo del 2014.

Se resuelve **APROBADO** confirmando que ha cumplido con la corrección a las observaciones efectuadas a trabajo original.

Miembros del Comité de Ética participantes:

- Dra. Mónica Gutiérrez C. Presidente
- Dr. Fernando Cárdenas Vicepresidente
- Dr. Helmut Goecke Integrante
- Dr. Leonardo Caimi Integrante
- Sr. Alberto Herrera Integrante



Mónica Gutiérrez Clavería
Presidente Comité Ético- Científico
Hospital Naval Almirante Nef.

C.c.: Romina Trujillo Cornuz
Archivo Comité Ético científico.

Anexo 2: Consentimiento Informado

CARRERA DE QUIMICA Y FARMACIA

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha: ____/____/____

Proyecto: *“Evaluación de Neuropatía Periférica en Pacientes con tratamiento quimioterapéutico del Hospital Naval Almirante Nef”.*

Información del trabajo de tesis

En el desarrollo de este trabajo de investigación se pretende evaluar las neuropatías periféricas que se pudiesen presentar durante el tratamiento quimioterapéutico con ciertos medicamentos neurotóxicos y de esta forma contribuir a una mejora en la calidad de vida de los pacientes a un corto plazo o bien en tratamientos futuros.

Al firmar este consentimiento usted permitirá que el investigador Romina Trujillo Cornuz, tenga acceso a información perteneciente a su persona que se obtendrá desde la ficha clínica, todo esto con la previa autorización del Comité Ético del Hospital Naval Almirante Nef.

Presentación: Usted será entrevistado por la investigadora, quien previo a esta entrevista le entregara toda la información que sea necesaria. En el caso que no entendiese alguna palabra o parte de la información entregada o bien si se le presenta alguna duda, esta será resuelta al momento por la investigadora.

Confidencialidad: Los datos e información entregados por el paciente a la investigadora serán guardados bajo confidencialidad y se harán uso exclusivo del

presente estudio sin otros fines más que el beneficio de los paciente. Los resultados de este estudio se publicarán manteniendo la confidencialidad tanto de los pacientes como de los familiares involucrados, y serán entregados a los profesionales responsables del tratamiento de estos pacientes para contribuir en la mejora de este.

Voluntariedad: Cabe destacar que usted se encuentra en todo el derecho de rechazar ser parte de este trabajo de investigación, excluyéndose de este en el momento en que lo desee. Según lo anterior:

Yo,.....RUT.....declaro mediante este documento que la Srta. Romina Gemma Trujillo Cornuz, interno de Química y Farmacia, me ha invitado a participar en el estudio, he leído el contenido de esta hoja de consentimiento y he escuchado la explicación dada por el Investigador. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas acerca de este proyecto y las mismas me han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de esta hoja de consentimiento. Mi firma en este documento certifica que soy mayor de edad, que tengo capacidad legal para consentir y que consiento a participar. Ante cualquier duda se podrá comunicar con la investigadora Romina Trujillo Cornuz al correo electrónico romina.trujillo.g.c@gmail.com.

Firma del paciente

Firma del alumno interno

Anexo 3: Caracterización demográfica y farmacológica de los pacientes

Caracterización Demográfica	
Nombre del Paciente :	
Edad :	
Peso :	
Talla :	
Género :	

Caracterización Farmacológica			
Descripción del cuadro clínico Patología de base			
Patología/s Concomitante/s			
Nombre Medicamento/s Quimioterapéutico/s/ Dosis/ Vía de administración			
Nombre Medicamento/s patología concomitante/ Dosis/ Vía de administración			
N° de Ciclo quimioterapéutico			
Fecha de Inicio del tratamiento Quimioterapéutico (dd/mm/aaaa)			
Fecha Inicio Seguimiento Farmacológico (dd/mm/aaaa)			

Problemas de salud reportados por el paciente	
Reacciones adversas a medicamentos detectadas	
Interacciones	
Pre-medicación Neuropatía Periférica	
Tipo de Neuropatía Periférica (Sensitiva/motora)	
Gravedad de Neuropatía Periférica por NCICT	
Causalidad por Algoritmo de Naranjo	
Tratamiento de la Neuropatía Periférica	

Anexo 4: Tabla de medicamentos y tipo de neuropatía que provocan.

Tipo	Clase	Umbral de Dosis	Neuropatía Sensorial	Neuropatía Motora	Neuropatía Autonómica
Paclitaxel	Taxano	>300 mg/m ²	Predominantemente neuropatía sensorial	Dosis mayores, mialgia y miopatía	raro
Docetaxel	Taxano	>100 mg/m ²	Predominantemente neuropatía sensorial	Dosis mayores, mialgia y miopatía	raro
Oxaliplatino	Platino	>550 mg/m ²	Síntomas sensoriales agudos y neuropatía sensorial crónica	Calambres agudos y fasciculaciones	raro
Cisplatino	Platino	>350 mg/m ²	Predominantemente neuropatía sensorial	raro	raro
Vincristina	Alcaloide de la Vinca	>2-6 mg/m ²	Neuropatía sensorial	Calambres musculares y debilidad distal leve	si
Talidomida	Inmunomodulador agente antiangiogénico	>20 g	Neuropatía sensorial	Debilidad distal leve y calambres	raro
Bortezomib	Inhibidor del proteosoma	>16 mg/m ²	Doloroso, neuropatía sensorial de las fibras pequeñas	raro	si

Ref: Park S. 2013. Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity: A Critical Analysis. Ca Cancer Journal for Clinicians. American Cancer Society, 63: 419-437.

Anexo 5: Algoritmo de Naranjo

**Universidad
de Valparaíso**
CHILE

Química y Farmacia
Escuela de Química y Farmacia

ALGORITMO DE NARANJO

	SI	NO	No Sabe	Ptje
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. ¿Mejóro 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 sí 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	
PUNTUACION TOTAL				

Puntuación:

Definida: 9 ó más puntos.

Probable: 5-8 puntos

Posible: 1-4 puntos

Dudosa: 0 ó inferior

Ref: Naranjo CA. 1986. Clinical pharmacologic perspective on the detection and assessment of adverse drug reaction. Drug Inform J;30(1):201-204.

Anexo 6:

**Cuestionario DN4
Para la detección del dolor neuropático**

Entrevista con el paciente

Pregunta 1: ¿Tiene el dolor una o más de las siguientes características?

Si

No

1. Quemazón		
2. Sensación de frío doloroso		
3. Descargas eléctricas		

Pregunta 2: ¿Se asocia el dolor con uno o más de los siguientes síntomas en la misma zona?

Si

No

4. Hormigueo		
5. Sensación de alfileres y agujas		
6. Entumecimiento		
7. Picazón		

Exploración del paciente

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

Si

No

8. Disminución de sensibilidad al tacto		
9. Disminución de sensibilidad al pinchazo		

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

Si

No

10. Toque de algodón		
----------------------	--	--

Ref: Bouhassira. D, Attal. N. 2005. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain (114): 29-36.

Anexo 7: Escala de Criterios Comunes de Toxicidad por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTC).

Tipo de NP	0	1	2	3	4	5
Neuropatía Motora	Normal	Asintomático; sólo debilidad en pruebas de exámenes	Sintomático; debilidad que interfiere con la función pero no interfiere en las actividades cotidianas	Debilidad interfiere en las actividades cotidianas; uso de refuerzos o ayuda para caminar (ej: bastón o andador) indicado	Potencialmente mortal, incapacitante	Muerte
Neuropatía Sensorial	Normal	Asintomático; pérdida de reflejos tendinosos o parestesia (incluyendo hormigueo) pero no interfiere con la función	Alteraciones sensoriales o parestesias que interfieren con la función pero no interfiere en las actividades cotidianas	Alteraciones sensoriales o parestesias que interfieren en las actividades cotidianas	Incapacitante	Muerte

Ref: U.S, Department of Health and Human Services. 2010. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Versión 4.0. <http://evs.nci.nih.gov/> (página visitada el 20 de enero del 2014).

Anexo 8: Informe de Visita



**Universidad
de Valparaíso
CHILE**

Facultad de Farmacia
Escuela de Química y Farmacia
Universidad de Valparaíso

Informe de Visita

Estimado Dr (a) _____, en relación a su paciente
_____ en tratamiento con _____
en el contexto de la investigación “Evaluación de Neuropatía Periférica en
pacientes con tratamiento quimioterapéutico del Hospital Naval Almirante Nef” se
ha realizado el seguimiento farmacoterapéutico el día ____/____/____,
detectando _____ la presencia _____ de

_____.Cualquier duda o información que requiera
comunicarse al correo electrónico romina.trujillo.g.c@gmail.com.

Firma Doctor (a)

Anexo 9: Caracterización patología base de los pacientes estudiados

Tipo de Cáncer	Patología base	N° Pacientes
Tumores sólidos	Cáncer Anal	1
	Cáncer Colon	2
	Cáncer Endometrio	1
	Cáncer Esófago	1
	Cáncer Gástrico	5
	Cáncer Intestino delgado	1
	Cáncer Laringe	1
	Cáncer Mama	3
	Cáncer Páncreas	1
	Cáncer Próstata	2
	Cáncer Pulmonar	5
	Cáncer Rectosigmoideo	1
	Cáncer Testicular	3
	Cáncer Urotelio	2
Hematológicos	Leucemia Linfocítica Aguda (LLA)	1
	Linfoma No Hodgkin (LNH)	7
	Mieloma Múltiple (MM)	3

Anexo 10: Reacciones adversas a medicamentos quimioterapéuticos administrados a pacientes en estudio.

RAM	Medicamento sospechoso	Frecuencia de aparición	Resultado Algoritmo de Naranjo	Nº de ciclo aparición RAM (*)
Neuropatía Periférica	Bortezomib	11/137	6	1
	Cisplatino	7/137	3, 5	1, 6
	Docetaxel	6/137	3, 4	1, 2
	Oxaliplatino	12/137	5, 6	2, 5, 7
	Paclitaxel	2/137	4	8
	Talidomida	3/137	7	5
	Vinblastina	6/137	-3	7
	Vincristina	17/137	-2, 2, 3, 4, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6
	Carboplatino	2/137	4	8
Dolor Neuropático	Bortezomib	11/137	5, 6	1
	Paclitaxel	2/137	3	8
	Carboplatino	2/137	3	8
	Cisplatino	2/137	3	2, 6
	Docetaxel	5/137	3, 4	2
	Oxaliplatino	10/137	5, 6	2, 7
	Vinblastina	2/137	-3	8
	Vincristina	4/137	-2, 3	3, 6
	Talidomida	3/137	7	5
Vómitos	Cisplatino	12/137	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 3, 4
	Docetaxel	4/137	4, 5, 6	1, 2
	5-FU	6/137	3, 4, 5, 6	1, 2, 3
	Doxorrubicina	1/137	4	2
	Oxaliplatino	2/137	4	1
	Pemetrexed	2/137	4	1
Diarrea	Cisplatino	8/137	5, 6	1, 2, 3
	Docetaxel	11/137	4, 5, 6	1, 2
	Leucovorina	5/137	4, 5	5, 6, 7
	Oxaliplatino	5/137	4, 5	5, 6, 7
	Paclitaxel	1/137	5	9
	5-FU	6/137	4, 5	3, 5, 6, 7
Constipación	Bortezomib	1/137	5	4
	Cisplatino	2/137	3	2
	Doxorrubicina	5/137	4, 5	4, 5, 8
	Docetaxel	2/137	5	1
	Epidoxorrubicina	3/137	5	1
	Gemcitabina	5/137	4, 5	3, 4
	Oxaliplatino	2/137	4	9
	Talidomida	3/137	3	5
	Vincristina	9/137	3, 4, 5	1, 2, 4, 5, 8
Zometa	3/137	3	5	
Neutropenia Febril	Ciclofosfamida	2/137	4, 5	1, 2
	Cisplatino	1/137	4	4
	Docetaxel	1/137	5	1
	Doxorrubicina	1/137	4	2
	5-FU	1/137	5	1

(*)RAM: reacción adversa a medicamentos



Anexo 11: Estrategias preventivas para Neuropatía Periférica: Vitaminas, minerales y suplementos dietarios

Medicamento Neurotóxico	Neuroprotector recomendado	Dosis recomendada	Estudios/referencia	Conclusiones
Oxaliplatino	Infusiones de Calcio y Magnesio	Gluconato de Calcio 1 g/día y Sulfato de Magnesio 1 g/día antes y después de Oxaliplatino.	Grothey. A. 2011. Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: NCCTG N04C7. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 29(4): 421-7. Loprinzi. CL. 2014. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of intravenous calcium and magnesium to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (N08CB/Alliance). <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 32(10): 997.	Ambos estudios se contradicen, mientras el autor Grothey mediante su estudio apoya el uso de la infusión IV de Ca/Mg y lo indica como un neuroprotector eficaz contra la neuropatía inducida por Oxaliplatino, el autor Loprinzi lo refuta.
	Glutamina	Glutamina 15 g dos veces por día por siete días consecutivos, cada dos semanas, a partir del día de la infusión de Oxaliplatino.	Wang. WS. 2007. Oral glutamine is effective for preventing oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer patients. <i>The Oncologist</i> . 12(13): 312-9.	La suplementación de glutamina reduce significativamente la incidencia y la severidad de la neuropatía inducida por Oxaliplatino.
	Glutación (GSH)	Glutación 1500 mg/m ² durante un período de infusión de 15 minutos antes de Oxaliplatino.	Cascinu. S. 2002. Neuroprotective effect of reduced glutathione on oxaliplatin-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 20(16): 3478-83.	Este estudio proporciona evidencia de que el GSH es un fármaco prometedor para la prevención de la neuropatía inducida por Oxaliplatino, y que no reduce la actividad clínica de este fármaco.

Cisplatino	Acetil-L-Carnitina (ALC)	Acetil-L-Carnitina 100 mg/kg.	Pisano. C. 2003. Paclitaxel and Cisplatin-induced neurotoxicity: a protective role of acetyl-L-carnitine. Clin Cancer Res. 9(15): 5756-67.	Los resultados indican que ALC es un agente protector específico para la neuropatía inducida por quimioterapia con Cisplatino o tratamiento con Paclitaxel, sin mostrar ninguna interferencia con la actividad antitumoral de los fármacos.
	Glutación (GSH)	Glutación 3 g/m ² , cada tres semanas durante 6 ciclos. Glutación 1,5 g/m ² en 100 ml de solución salina, durante un periodo de 15 minutos antes de la administración de Cisplatino y 600 mg intramuscular en los días 2 a 5.	Smyth. JF. 1997. Glutathione reduces the toxicity and improves quality of life of women diagnosed with ovarian cancer treated with cisplatin: results of a double-blind, randomised trial. Annals of Oncology. 8(6): 569-73. Cascinu. S. 1995. Neuroprotective effect of reduced glutathione on cisplatin-based chemotherapy in advanced gastric cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Journal of Clinical Oncology. 13(1): 26-32.	Ambos estudios demuestran que el GSH es un nuevo fármaco prometedor y eficaz para la prevención de la neuropatía inducida por Cisplatino, y que no reduce la actividad clínica de los fármacos quimioterapéuticos, observándose menos toxicidad y la calidad de vida del paciente mejora.
Paclitaxel	Acetil-L-Carnitina (ALC)	Acetil-L-Carnitina 100 mg/kg.	Pisano. C. 2003. Paclitaxel and Cisplatin-induced neurotoxicity: a protective role of acetyl-L-carnitine. Clin Cancer Res. 9(15): 5756-67.	Los resultados indican que ALC es un agente protector específico para la neuropatía inducida por quimioterapia con Cisplatino o tratamiento con Paclitaxel, sin mostrar ninguna interferencia con la actividad antitumoral de los fármacos.
	Piridoxina (Vit B6)	Piridoxina 50 mg tres veces al día (hasta que se inicie el siguiente ciclo) vía oral y continuar durante no más de 30 días desde la dosis de quimioterapia.	New Mexico Cancer Care Alliance. 2014. A Randomized Phase III Study of Vitamins B6 and B12 to Prevent Chemotherapy-Induced Neuropathy in Cancer Patients. http://clinicaltrials.gov (página visitada el 12 de Julio 2014)	Aún no se encuentran disponibles los resultados de estos estudios, sin embargo la evidencia indica que el uso de la vitamina B6 y B12 son eficaces en la prevención de la neuropatía periférica provocada por el tratamiento quimioterapéutico con Taxanos y Alcaloides de la Vinca

	Cianocovalamina (Vit B12)	Cianocovalamina 1 mg I.M, por 3 o 4 semanas.		
Vincristina	Ácido Glutámico	Ácido Glutámico 500 mg por día vía oral, tres veces al día.	Jackson. DV. 1988. Amelioration of vincristine neurotoxicity by glutamic acid. The American Journal of Medicine. 84(6): 1016-22.	La administración de ácido glutámico ha disminuido la neurotoxicidad inducida por Vincristina sin efectos secundarios concomitantes.
	Piridoxina (Vit B6)	Piridoxina 50 mg tres veces al día (hasta que se inicie el siguiente ciclo) vía oral y continuar durante no más de 30 días desde la dosis de quimioterapia.	New Mexico Cancer Care Alliance. 2014. A Randomized Phase III Study of Vitamins B6 and B12 to Prevent Chemotherapy-Induced Neuropathy in Cancer Patients. http://clinicaltrials.gov (página visitada el 12 de Julio 2014)	Aún no se encuentran disponibles los resultados de estos estudios, sin embargo la evidencia indica que el uso de la vitamina B6 y B12 son eficaces en la prevención de la neuropatía periférica provocada por el tratamiento quimioterapéutico con Taxanos y Alcaloides de la Vinca.
	Cianocovalamina (Vit B12)	Cianocovalamina 1 mg I.M, por 3 o 4 semanas.		
Bortezomib	Glutamina	Glutamina 15 g dos veces por día.	Faiman B. 2013. Glutamine in Preventing Peripheral Neuropathy in Patients With Multiple Myeloma Receiving Bortezomib. http://clinicaltrials.gov (página visitada el 12 de Julio 2014)	Los resultados de este estudio no se encuentran disponibles, sin embargo la evidencia en el desarrollo del estudio indica que la Glutamina es eficaz en la prevención de la neuropatía periférica provocada por el tratamiento quimioterapéutico con Bortezomib.
Talidomida	Minociclina	Minociclina 200 mg vía oral una dosis, luego 100 mg por vía oral cada 12 horas.	Anderson. MD. 2014. Prevention of Treatment Induced Neuropathy in Multiple Myeloma. http://clinicaltrials.gov (página visitada el 12 de Julio 2014).	Los resultados de este estudio no se encuentran disponibles, sin embargo la evidencia demostrada durante el desarrollo del estudio indica que Minociclina es un fármaco eficaz en la prevención de la neuropatía periférica provocada por el tratamiento quimioterapéutico con Talidomida.