

UNIVERSIDAD DE VALPARAISO  
FACULTAD DE FARMACIA



**IMPLEMENTACIÓN DE FORMULARIO PARA LA  
DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A  
MEDICAMENTOS EN LA UNIDAD DE ONCOLOGÍA DEL  
HOSPITAL CARLOS VAN BUREN.**

Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico.

**DAVID GUAJARDO SILVA**

Director: Q. F. Waldo Vergara H.

Codirector: Q. F. Verónica González B.

Valparaíso, 2013

## **DEDICATORIA**

*Dedicado a la lucha con el más temible adversario, yo mismo. Y a los que me ayudaron a combatir.*

*Francia, Mamá y mi hermosa familia.*

## AGRADECIMIENTOS

Se agradece, por supuesto, a la gestora de mi vida, a los sostenedores de ésta y a mi nodriza de amor, todos ellos insistentes y presentes, pero más aún pacientes.

Agradezco también a los ausentes, a los inalcanzables, a aquellos sembrados hace mucho, o muy poco.

Seguiré agradeciendo, incluso, a los que no quiero agradecer, pues cada encuentro y desencuentro forma parte de mí.

Gracias al viento que oí y al sol que no vi haciendo esta tesis.

Gracias

Muchas gracias también, a toda la gente del hospital que me prestó su apoyo y ayuda con extrema voluntad y disposición, en especial mi codirectora. Gracias a los pacientes que conocí, pues si bien no sé quiénes han sido derrotados en tal cruel batalla, están todos en mi memoria.

Gracias a mi profesor guía que me ayudó pese a mis años de ausencia, gracias al personal administrativo que se tomaba el tiempo de explicarle todo con suma calma y detención a este perdido estudiante. Gracias a los profesores en general por instruirme, por aguantarme. Finalmente gracias a todos aquellos que mantienen la universidad limpia y ordenada, los laboratorios con suministros, a toda esa gente tras bambalinas.

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>12</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>13</b>
OBJETIVO GENERAL.....	13
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
<b>PACIENTES Y PROCEDIMIENTOS.....</b>	<b>14</b>
PACIENTES.....	15
MATERIALES.....	16
PROCEDIMIENTOS.....	22
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>24</b>
CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA.....	26
DESCRIPCIÓN DE LAS RAM.....	27
SEVERIDAD DE LAS RAM .....	30
CAUSALIDAD DE LAS RAM.....	35
CONSECUENCIAS DE LAS RAM.....	37
<b>DISCUSION.....</b>	<b>38</b>
MUESTRA.....	38
REACCIONES ADVERSAS.....	39
SEVERIDAD DE LAS RAM.....	42
RAM Y PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO.....	43
CAUSALIDAD DE LAS RAM.....	45

CONSECUENCIAS DE LAS RAM.....	46
<b>CONCLUSIÓN.....</b>	<b>47</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>48</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>53</b>
ANEXO N°1.....	54
ANEXO N°2.....	63
ANEXO N°3.....	64
ANEXO N°4.....	86
ANEXO N°5.....	87

## **RESUMEN**

El incremento en el uso de medicamentos ha llevado a un aumento en la aparición de reacciones adversas a medicamentos (RAM), las cuales deben ser registradas para realizar una Farmacovigilancia activa. Estas RAM suman importancia en tratamientos neoplásicos, debido a la gravedad de los pacientes y lo complejo del tratamiento. El objetivo de este trabajo es desarrollar un formulario de identificación, registro y clasificación de las RAM ocurridas en pacientes del servicio de oncología del Hospital Carlos Van Buren, de Valparaíso. La muestra contó con 106 pacientes, detectándose 444 RAM, de las cuales un 49,8% afectaron a pacientes con cáncer de mama, un 21,6% a pacientes con cáncer de colon, un 16% a los con cáncer de testículos, un 10,1% a los que padecían cáncer ovárico y un 2,5 % a los pacientes con neoplasia gástrica. La severidad de las RAM determinó que 155 de ellas fueron leves, 231 moderadas, 51 severas y 5 graves, de ellas 59 produjeron consecuencias considerables en los pacientes. La existencia de estas RAM requiere su detección, evaluación e intervención oportuna, es por ello que la implementación de un formulario como herramienta de utilidad para el servicio de oncología de dicho hospital, que otorgará información retroactiva a los facultativos para futuros tratamientos y una farmacovigilancia presente, con el fin de entregar un tratamiento que otorgue seguridad y eficacia a los pacientes.

## **ABSTRACT**

The increased use of drugs has led to an increase in the occurrence of adverse drug reactions (ADRs), which must be registered to achieve an active Pharmacovigilance. These ADRs become relevant in neoplastic treatments due to the severity of the patients and treatment complexity. The aim of this work is to develop a form for identification, registration and classification of adverse drug reactions occurring in patients of the Oncology Service at the Carlos Van Buren Hospital, of Valparaiso. The sample consisted of 106 patients, 444 ADRs were detected, of which 49.8% were found in breast cancer patients, 21.6% in colon cancer patients, 16% in testicular cancer patients, 10.1% in the ones suffering ovarian cancer and the other 2.5% ADRs were found in patients with gastric cancer. The severity of the ADRs determined that 155 were mild, moderate 231, 51 severe and 5 serious, of which 59 produced significant consequences in patients. The existence of these ADRs requires its identification, assessment and intervention, which is why the implementation of a form as a useful tool for the oncology department of the hospital is important, which will provide feedback information to physicians for further treatment and present pharmacovigilance in order to give a treatment that is safe and effective to patients.

## **INTRODUCCIÓN**

El empleo habitual de medicamentos en la población mundial se ha incrementado, tendencia observada desde décadas, pero que en el último tiempo se ha vuelto más aguda y preocupante debido a todos los riesgos y complicaciones posibles asociadas con el uso de medicamentos.<sup>1</sup>

Este es un tema de constante preocupación y monitoreo para las organizaciones competentes en el tema, ya sea a nivel regional, nacional o mundial. Dentro de ellas la principal es la Organización Mundial de la Salud (OMS), entidad que estudia la correcta utilización de los medicamentos y las posibles consecuencias de este uso, incluyendo aquellas beneficiosas o perjudiciales para el paciente y/o los establecimientos de salud que administran los medicamentos.<sup>2</sup>

Dicha institución ha conseguido medir de manera representativa el consumo de medicamentos a nivel mundial basados en una simple fórmula: (cita textual) "hemos definido consumo; como la producción doméstica más las importaciones y menos las exportaciones" de esta manera se puede estimar el consumo de medicamentos de un país determinado. Es así como en países de alto ingreso económico y en donde la población ha disminuido en un 3%, el consumo de medicamentos ha aumentado de un 89% al 91%; en relación a los países con menores ingresos se observa un aumento en la participación del mercado farmacológico a nivel mundial, con el consiguiente incremento del consumo de fármacos<sup>1</sup>. Sólo en Estados Unidos las prescripciones de uno a cinco medicamentos

aumentaron en un 4% a lo largo de 10 años, generando un gasto de 234,1 billones de dólares en el año 2008, lo que fue más del doble de lo gastado en el año 1999.<sup>3</sup>

La realidad nacional no es distinta, ya que los cambios demográficos y epidemiológicos ocurridos en Chile en las últimas décadas, han determinado una alta prevalencia de patologías crónicas tales como: hipertensión arterial, diabetes mellitus y de enfermedades catastróficas como el cáncer. Esta situación permite prever un aumento progresivo del consumo de medicamentos para el tratamiento de estas enfermedades.<sup>4,5</sup>

Este incremento progresivo en la utilización de medicamentos, conlleva también al incremento de los problemas relacionados con el uso de medicamentos (PRM), los cuales son dificultades de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados, parte de estas consecuencias no deseadas los conforman las reacciones adversas a medicamentos (RAM).<sup>6</sup>

Las RAM son definidas por la Organización Mundial de la Salud como: “una respuesta a una droga, la cual es nociva y no intencional, que ocurre a dosis normalmente usadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o terapia de las enfermedades, o para la modificación de las funciones fisiológicas”.<sup>7</sup>

Estas se pueden clasificar según Rawlins<sup>8</sup> en: tipo A dosis dependiente y B dosis independiente. Otras clasificaciones se han sumado a partir de estas 2 primeras, que guardan relación con: la dosis acumulada del fármaco, el tiempo de

manifestación después de la terapia, la retirada del fármaco y fracaso de la terapia. Estas corresponden al tipo C, D, E Y F, respectivamente.<sup>9-11</sup>

Aunque una RAM sea cierta o probable, muchas de ellas son evitables debido a que generalmente corresponden al tipo A, siendo predecibles<sup>12</sup>. Según el criterio de Hallas<sup>13,14</sup>, las RAM se pueden dividir en 3 categorías según su evitabilidad:

- ❖ Definitivamente evitable: la RAM ocurrió debido a un tratamiento medicamentoso inconsistente con el conocimiento actual de una buena práctica médica.
- ❖ Posiblemente evitable: la RAM pudo haber sido evitada por un esfuerzo que excede las demandas obligatorias de lo que se conoce actualmente como buenas prácticas médicas.
- ❖ Inevitable: la RAM no podría haber sido evitada de ninguna manera razonable.

Las RAM son consideradas un problema de Salud Pública, ya que aumentan los ingresos y estadías hospitalarias, la morbi-mortalidad de los pacientes, y el gasto en salud, actualmente hay un mayor énfasis en la detección temprana e incluso en lograr evitar por completo la aparición de estas reacciones debido a su alta frecuencia.<sup>15</sup>

Se estima que aproximadamente el 10% de los pacientes que utilizan alguna terapia medicamentosa sufren alguna reacción adversa, y si bien la proporción de pacientes que parecen una reacción adversa letal no es tan elevada (0.32% aproximadamente) posiciona a las RAM como una de las principales causas de

muerte en Estados Unidos de Norteamérica, sólo superadas por enfermedades cardíacas, el cáncer, y los accidentes cerebro-vasculares. Esto reafirma la preocupante posición que tienen las RAM en los temas de salud vinculados al paciente y no solo al costo económico de estos eventos, que sin duda es muy elevado.<sup>16,17</sup>

La alta incidencia de RAM genera costos cada vez mayores para tratarlas e intentar prevenirlas. El costo asociado a las RAM es un tema de suma importancia. Se estima que cada día más de 770.000 personas padecen una RAM en Estados Unidos, lo que puede costar hasta \$5.6 millones de dólares por hospital cada año, dependiendo del tamaño del hospital, esta estimación no incluye las admisiones por reacciones adversas, costos de litigación por mala praxis, o el costo directo a los pacientes. Los gastos de los hospitales nacionales en Estados Unidos de Norteamérica para tratar los efectos adversos de los pacientes hospitalizados se estiman entre \$1.56 y \$5.6 billones de dólares anualmente<sup>18</sup>. En algunos hospitales el costo del tratamiento de las RAM puede bordear del 5 al 9% del presupuesto del establecimiento<sup>19</sup>. Esto está directamente relacionado con el hecho de que en promedio cada RAM aumenta la estadía hospitalaria en una semana.<sup>20</sup>

Si bien determinar, detectar y tratar estos eventos es bastante complicado y requiere estudios, registros y políticas de salud implementadas adecuadamente, es posible y necesario prevenirlas. He aquí la clave, pues, una vez presentada la reacción adversa en el paciente ya es tarde, y no queda más alternativa que tratarla. La tragedia ocurrida en 1961 con el fármaco Talidomida, en la cual aproximadamente diez mil niños nacieron carentes de alguna extremidad, o con

deformidades graves debido a la administración de éste fármaco en su etapa de gestación, motivó el desarrollo de programas internacionales de monitoreo y de recolección de reportes de reacciones adversas, con el fin de prevenir a tiempo desastres como el de este fármaco. En ese mismo año se realiza la recolección de reportes de reacciones adversas en Estados Unidos. En 1964 se crea el sistema de reporte con Tarjeta Amarilla en el Reino Unido, la que perdura hasta hoy. En 1968 se crea el Programa Internacional de Monitorización de Reacciones Adversas que en 1978 se radicó en Suecia en el actual Uppsala Monitoring Centre, y del que Chile fue reconocido como integrante a partir de 1996. Esta práctica se conoce en la actualidad como Farmacovigilancia o detección de problemas relacionados con medicamentos.<sup>21,22</sup>

La Farmacovigilancia definida por la OMS como: *“la ciencia y las actividades relacionadas a la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los efectos adversos o cualquier otro problema relacionado a las medicinas”*.

La farmacovigilancia persigue los objetivos siguientes:

- ❖ mejorar la atención al paciente y su seguridad en relación con el uso de medicamentos, así como todas las intervenciones de médicas;
- ❖ mejorar la Salud Pública y la seguridad en relación al uso de medicamentos;
- ❖ contribuir a la evaluación de las ventajas, la nocividad, la eficacia y los riesgos que puedan presentar los medicamentos, alentando una

utilización segura, racional y más eficaz, lo que también incluye consideraciones económicas;

- ❖ fomentar la comprensión y la enseñanza de la farmacovigilancia, así como la formación clínica en la materia y una comunicación efectiva a los profesionales de la salud y a la comunidad.<sup>23</sup>

Esto se consigue a través de múltiples esfuerzos por parte de las entidades de salud, los profesionales de esta área, e incluso los pacientes, pues primero se debe instaurar un Sistema de Farmacovigilancia por parte de las entidades de salud, para ello se requiere constar con un encargado de recibir, seleccionar, categorizar y evaluar todos los informes de reacciones adversas a medicamentos, para luego comunicarlos a los establecimientos gubernamentales, con el fin de que se realicen cambios basados en estos resultados en las políticas de salud, en las políticas presupuestarias, y en cualquier otra materia legislativa que permita un avance en la salud general de la población. De esta manera a nivel nacional se pueden enviar los reportes a la OMS, pues ellos aúnan todos los reportes para así observar la tendencia mundial.<sup>24</sup>

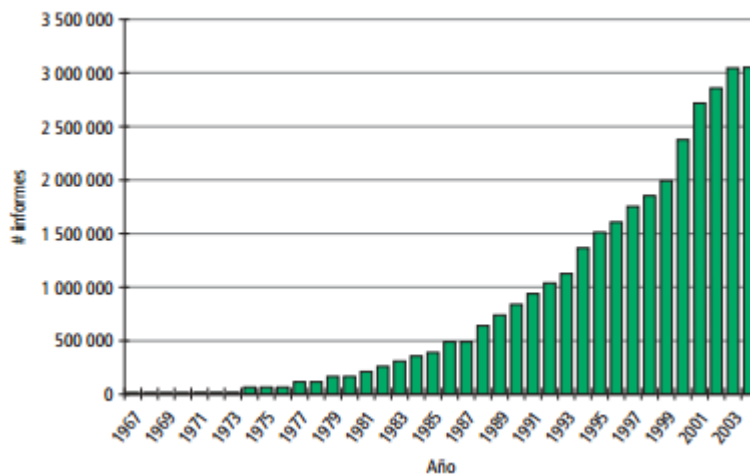
Es por ello que el informe de reacciones adversas a medicamentos, comúnmente denominados reportes, debe ser lo más completo posible, para así aportar con toda la información que se requiere para develar la causalidad de una RAM, su tipo, su gravedad, y cualquier otro dato relevante. Un reporte completo a modo general incluye;

- ❖ medicamentos utilizados por el paciente;
- ❖ periodo de uso de estos medicamentos

- ❖ periodo de aparición de la RAM
- ❖ comorbilidades
- ❖ datos generales y clínicos del paciente

Los encargados de enviar estos reportes, son todos aquellos profesionales de la salud; médico; químico farmacéutico; enfermero, entre otros, que cuenten con la información necesaria acerca del fenómeno que están observando como para realizar un reporte satisfactorio. Es deber de estos profesionales el cumplir con esta labor debido a la importancia de la información recabada, la cual va más allá de la reacción adversa en sí, incluso más allá de la prevención de este fenómeno, pues las RAM tienen el potencial de proveer percepciones de la relación entre la estructura-actividad, farmacocinética, farmacodinamia y factores genéticos que afectan la acción de los medicamentos en grupos genotípicos específicos, es por eso que un país que no posee un sistema de farmacovigilancia no percibe como su población responde a los medicamentos suministrados.<sup>25</sup>

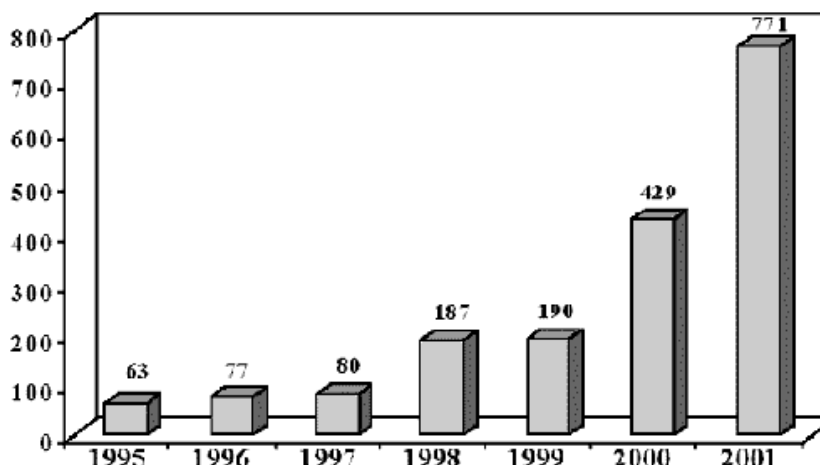
El programa de farmacovigilancia de la OMS partió como un proyecto piloto en 10 países que contaban con sistemas de notificación, desde entonces esta red se ha expandido rápidamente a medida que más países alrededor del mundo implementan sus propios sistemas de farmacovigilancia. Hasta el año 2004 86 países conformaban la red de farmacovigilancia mundial, los cuales son coordinados por la OMS y por el Uppsala Monitoring Centre, este centro es responsable de mantener la base de datos mundial de RAM, la cual contiene más de 3 millones de notificaciones.<sup>7</sup>



**Figura 1: Número acumulado de reportes recibidos por la OMS a Abril del 2004**

Fuente: “Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines” WHO 2004

La realidad local es bastante más precoz, Chile comenzó su Programa Nacional de Farmacovigilancia en 1995, a cargo del Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia (CENIMEF), obteniendo hasta el año 2001 un aumento progresivo en el número de reportes de reacciones adversas (ver Figura N° 2), cifra que se encuentra muy por debajo de lo que se estima como la prevalencia real de este fenómeno, pues no todos los Servicios de Salud, hospitales, y consultorios, entre otros, notifican las reacciones adversas de sus pacientes y menos aún mantienen un seguimiento de éstas.<sup>11,21</sup>



**Figura 2: Número de RAM notificadas entre enero 1995 y diciembre de 2001.**

*Fuente: CENIMEF - Chile*

Con todo lo anterior expuesto, y existiendo la posibilidad de prevenir gran parte de las RAM, hay algunas de ellas que están fuertemente asociadas a algunas terapias o tratamientos, y que, rigiéndose por la evaluación del costo-beneficio para el paciente, se debe proceder de todas formas con el tratamiento, asumiendo los riesgos asociados y conociendo de antemano la eventual manifestación de ciertas reacciones adversas, que en la gran mayoría de los casos son inevitables dada la naturaleza de los fármacos empleados en dichos tratamientos, entre ellos se encuentra la farmacoterapia del cáncer.

El cáncer es un problema de salud mundial. Anualmente se detectan cerca de mil doscientos millones de nuevos casos de cáncer, esto es casi un quinto de la población del planeta, afectando más frecuentemente a los hombres que a las mujeres. Cada año fallecen aproximadamente siete millones y medio de personas por tumores malignos. El 72% de las muertes fueron registradas en países de bajos y de medianos ingresos.<sup>26</sup>

Existen diferencias en la incidencia del cáncer entre países desarrollados y países pobres. Éstas pueden ser explicadas por distintas exposiciones a agentes carcinógenos, así como también las diferencias en el acceso a salud y la menor esperanza de vida en los países más pobres.<sup>27</sup>

En Chile, el cáncer constituye la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares atribuyéndole entre un 20-25% de las causas de muerte a este mal. Se estima que el año 2008 fallecieron en Chile 22 mil personas como consecuencia del cáncer.<sup>26,28</sup>

El tratamiento del cáncer se puede realizar desde 3 aproximaciones; la cirugía; la radioterapia y la quimioterapia, cada una por separado o de manera combinada. Entre estos tratamientos el más utilizado es la quimioterapia, la cual consiste en la administración de drogas antineoplásicas al paciente, generalmente por vía intravenosa. Tiene una mayor efectividad en el tratamiento de los tumores diseminados, por su carácter sistémico, en los cuales la cirugía y la radioterapia tienen menos efectividad.<sup>29</sup>

La toxicidad de este tratamiento es alta, generalmente debido a que cuando se realiza un tratamiento antineoplásico de quimioterapia éste actúa en células no cancerosas produciendo algún grado de daño colateral o toxicidad, especialmente en aquellos tejidos sanos cuyas células tienen una multiplicación rápida, como la médula ósea, el epitelio del tracto gastrointestinal, folículos pilosos y órganos linfoides, generando efectos adversos como: fatiga, náuseas, vómitos, pérdida del cabello y alteraciones intestinales, entre otros.<sup>27,29</sup>

Esta toxicidad, considerada dentro de las RAM, se vuelve un factor limitante a la hora de utilizar este tipo de tratamiento antineoplásico, lo que resulta en inconvenientes para los pacientes a la hora de superar un cuadro tan complejo como el cáncer, pues a causa de estas RAM se generan retrasos en las terapias, abandono del tratamiento, deterioro de la calidad y expectativa de vida, y lamentablemente la consecuencia más nefasta de estas reacciones adversas, es la disminución de la efectividad de la quimioterapia. Es por esto que es necesario documentarlas y realizar estudios de farmacovigilancia de ellas, pues si bien la situación mundial está ampliamente estudiada y documentada, nuestra realidad nacional no lo está.

Actualmente el Servicio de Oncología del Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso presta atención y tratamiento a gran parte de la población que padece de alguna neoplasia en la Quinta Región, se encuentra desprovisto de un sistema de seguimiento, registro, o evaluación de las posibles reacciones adversas que se generan en los pacientes con el empleo de los protocolos establecidos para cada entidad fisiopatológica determinada.

Teniendo en cuenta la índole de las patologías tratadas en este servicio, la incidencia de las reacciones adversas asociadas al tratamiento y la necesidad de disponer de registros de estas reacciones adversas, para ser utilizados como base en el actuar a futuro frente a estos fenómenos, y también para ser notificadas a la entidad supervisora correspondiente, se consideró implementar un sistema basado en formularios, para la identificación, clasificación y registro de las reacciones adversas, de algunos de los medicamentos empleados en los protocolos de tratamiento antineoplásico.

## **HIPÓTESIS**

La implementación y utilización de formularios para la identificación, registro y clasificación de las reacciones adversas a medicamentos empleados en los protocolos de tratamiento de ciertas patologías neoplásicas, en el servicio de oncología del Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso, permitirá disponer de un instrumento fácil para precisar los eventos adversos que suceden en los pacientes que son sometidos a tratamiento con estos fármacos.

## **OBJETIVOS:**

### **General:**

Elaborar e implementar un sistema de identificación, registro y clasificación de reacciones adversas de los medicamentos utilizados en el servicio de oncología del hospital Carlos Van Buren, para algunos de los protocolos empleados en el tratamiento del cáncer.

### **Específicos:**

- 1.- Registrar de manera sistemática la aparición de reacciones adversas con los medicamentos empleados en cada paciente.
- 2.- Desarrollar una planilla de registro, para documentar y relacionar la presencia de cada reacción adversa, el medicamento (s) causal (es) y su gravedad en cada protocolo de tratamiento para cada paciente.
- 3.- Determinar cuáles son los protocolos de tratamiento para el cáncer con la mayor cantidad de reacciones adversas asociadas, y su severidad.

## **PACIENTES Y PROCEDIMIENTOS:**

Estudio descriptivo, prospectivo y de prevalencia de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), generadas en las terapias farmacológicas establecidas en los protocolos de tratamiento del Cáncer de la unidad de Oncología del Hospital Carlos Van Buren. Las cuales fueron recolectadas por un periodo de 4 meses, con el fin de implementar una ficha de registro de dichas RAM.

### *Criterios de inclusión:*

#### Pacientes:

- ❖ Sin distinción de género con una edad entre los 16 y 85 años, diagnosticados de cáncer.
- ❖ Que se encuentren en tratamiento con alguno de los protocolos farmacológicos incluidos en el estudio
- ❖ Que posean ficha clínica en la unidad de Oncología del Hospital Carlos Van Buren.
- ❖ Hospitalizados deben estar conscientes.

### *Criterios de exclusión:*

#### Pacientes:

- ❖ Con Leucemia y Linfoma
- ❖ Con tratamiento de radioterapia.
- ❖ En tratamiento con nuevos medicamentos de carácter experimental.
- ❖ Que se encuentren en estado grave o con riesgo vital.
- ❖ Con demencia o alteración de la conciencia.

**Pacientes:**

Los protocolos de quimioterapia y los pacientes en tratamiento con cada uno de ellos, incluidos en el estudio son:

**I. Mama**

- a) AC: Doxorrubicina y Ciclofosfamida, *Ondansetron*.
- b) FAC: Fluoruracilo, Doxorrubicina y Ciclofosfamida, *Ondansetron*.
- c) Taxol: Paclitaxel, *Ondansetron*, *Filgrastim (G-CSF)*, *Dexametasona*.
- d) CMF: Ciclofosfamida, Metotrexato, Fluoruracilo, *Ondansetron*.

**II. Testicular**

- a) BEP: Bleomicina, Etoposido, Cisplatino, *Ondansetron*.
- b) VIPE: Viblastina, Ifosfamida, Cisplatino, Etoposido, *Uromitexan*, *Ondansetron*, *Filgrastim (G-CSF)*.

**III. Colon**

- a) Folfox: Oxaliplatino, Fluoruracilo, *Leucovorina*, *Ondansetron*.
- b) Xelox: Capecitabina, Oxaliplatino, *Ondansetron*.
- c) Gramont: Fluoruracilo, *Leucovorina*, *Ondansetron*.
- d) Folfiri: Irinotecan, Fluoruracilo, *Leucovorina*, *Ondansetron*.

**IV. Gástrico**

- a) Gástrico 5FU/LV: Fluoruracilo, *Leucovorina*, *Ondansetron*.

V. Ovario

- a) Ovario Taxol: Paclitaxel, Carboplatino, *Ondansetron*, *Filgrastim (G-CSF)*, *Dexametasona*.

**Materiales:**

- ❖ Fichas clínicas de los pacientes.
- ❖ Curvas de enfermería de los pacientes hospitalizados.
- ❖ Registros de enfermería de las quimioterapias realizadas a los pacientes.
- ❖ Registros de las quimioterapias administradas a los pacientes y los distintos protocolos de tratamiento, otorgados por la farmacia oncológica.

Para la ejecución de la farmacovigilancia se confeccionaron fichas de detección, evaluación y registro de las RAM, según cada protocolo de tratamiento de los cánceres seleccionados (ANEXO 1), estas fichas contienen los datos siguientes:

*I. Datos del paciente*

- ❖ Nombre Completo
- ❖ Edad
- ❖ Género
- ❖ Peso
- ❖ Talla
- ❖ Superficie corporal
- ❖ Fecha: correspondiente a la fecha ingreso del paciente a este estudio.

- ❖ N° ficha clínica: número de registro expresado en la ficha clínica.
- ❖ Ciclo tratamiento: correspondiente al ciclo del paciente al inicio del estudio

*II. Tratamiento farmacológico:* se confeccionó una tabla según el protocolo de tratamiento establecido por la unidad Oncológica del hospital para cada tipo de cáncer, en ella se encuentran los datos siguientes:

- ❖ Fármaco: principio activo del medicamento antineoplásico utilizado para el tratamiento.
- ❖ Laboratorio: aquél que elabora el medicamento utilizado.
- ❖ Dosis: cantidad de principio activo administrado, expresado en miligramos.
- ❖ Período administración: corresponde al tiempo en el cual el medicamento fue utilizado para el tratamiento en un individuo.

*III. Terapia concomitante:* corresponde a la administración de medicamentos fuera del protocolo farmacológico antineoplásico, ya sean relacionados al cáncer o a otras patologías.

- ❖ Fármaco concomitante: se debe indicar el nombre del principio activo utilizado en la terapia.
- ❖ Laboratorio: aquél que elabora el medicamento utilizado.
- ❖ Dosis: cantidad de principio activo administrado, expresado en miligramos.

- ❖ Período administración: corresponde al tiempo en el cual el medicamento fue utilizado para el tratamiento en un individuo.

*IV.Reacciones adversas:* se confeccionó un listado con las posibles reacciones adversas a los medicamentos utilizados como terapia farmacológica según cada protocolo de cáncer. Estas RAM se encuentran clasificadas según sistema involucrado.

*V.Períodos:* se establecieron tres, con el fin de poder evaluar al menos 3 veces al paciente por cada ficha.

Las columnas de la sección de reacciones adversas están compuestas por:

A. Severidad: se evaluó y clasificó la severidad de las RAM observadas según el “*Common Terminology Criteria for Adverse Events*”<sup>30</sup>, el cual clasifica la severidad de los eventos adversos en:

- ❖ Grado 1 leve (1); síntomas leves o asintomático, observaciones clínicas o de diagnóstico solamente, intervención no indicada.
- ❖ Grado 2 Moderada (2); intervención mínima, local o no invasiva indicada, limitando las actividades cotidianas instrumentales\*.
- ❖ Grado 3 Severa (3); medicamento significativo pero no directamente una amenaza para la vida; hospitalización o prolongación de la terapia indicada, discapacidad de carácter transitoria, limita las actividades cotidianas referentes al cuidado propio\*\*.

- ❖ Grado 4 Grave (4); consecuencias que amenazan la vida, intervención médica inmediata.
- ❖ Grado 5 Letal (5); muerte relacionada con un medicamento.

*Las actividades cotidianas instrumentales\* se refieren a preparar comidas, realizar compras, o manejar dinero, entre otras. Las actividades cotidianas referentes al cuidado propio\*\* son; bañarse, vestirse y alimentarse por sí mismo.*

B. Estado actual: referente al paciente frente a la RAM, se clasifica en:

- ❖ Recuperado (1): paciente ya recuperado de la reacción adversa que lo afectaba.
- ❖ En evolución (2): no recuperado totalmente pero se han tomado medidas para tratar la reacción adversa.
- ❖ No recuperado (3): paciente que está siendo afectado por una reacción adversa y que aún no ha recibido tratamiento.
- ❖ Otros (4): cualquier otro estado digno de consideración y que puede ser descrito en el anexo de observaciones de esta ficha.

C. *Causalidad*: la causalidad de la reacción adversa frente al medicamento se estableció mediante el algoritmo de Naranjo<sup>31</sup> (Anexo N° 2), el cual establece la relación causal entre un medicamento y una RAM mediante un sistema de preguntas a las cuales ha sido asignado un puntaje de acuerdo a la respuesta, el puntaje total es evaluado en una escala donde se determina si la causalidad es definitiva (1), probable (2), posible (3) o dudosa (4).

*D. Fecha inicio-término:* periodo de tiempo en el que la RAM se ha manifestado, permite conocer la duración, aparición y término de una reacción adversa.

*E. Consecuencia:* evalúa la consecuencia de cada RAM por separado en el paciente, y se clasifican en:

- ❖ Suspensión de la terapia (1): involucra cualquier interrupción de la terapia a causa de una reacción adversa, incluso si esta interrupción es transitoria (aplazamiento).
- ❖ Hospitalización (2): incluye cualquier instancia en la que el paciente haya debido asistir a un centro asistencial debido a una reacción adversa, siendo hospitalizado o no.
- ❖ Prolongar hospitalización (3): sucede cuando la RAM produce un aumento en los días de hospitalización del paciente.
- ❖ Secuelas (4): se utiliza cuando debido a una reacción adversa el paciente quedó con secuelas, en la sección de observaciones se puede detallar el suceso.
- ❖ Otros (5): otra consecuencia digna de consideración y que puede ser descrita en el anexo de tratamiento y consecuencias de las RAM de esta ficha.

*VI. Tratamiento y consecuencias de las RAM:* en esta sección se describen todos los hechos relevantes asociados al tratamiento y consecuencia de las RAM encontradas.

*VII. Observaciones:* espacio destinado para detallar datos relevantes acerca de las RAM encontradas y datos bioquímicos en caso de ser importante o necesario.

*VIII. Comorbilidades:* se detallan en este apartado las comorbilidades del paciente previas al estudio y se analizan mediante el Charlson Comorbidity Index (CCI), el cual otorga un índice de la mortalidad estimada del paciente en diez años basándose en sus comorbilidades, en este caso se utiliza el CCI pero ajustado según edad (ACCI).

Los números entre paréntesis en la descripción de la ficha corresponden al número asignado a cada nivel de clasificación para el llenado de la ficha.

### **Procedimientos:**

La muestra del estudio consideró todos los pacientes diagnosticados de cáncer, excepto leucemia y linfoma, que aceptaran el consentimiento informado y que no estuvieran en tratamiento de radioterapia, a los cuales se les realizó un seguimiento de farmacovigilancia durante un período de 4 meses.

La recolección de los datos se llevó a cabo mediante la entrevista directa del paciente, apoyado de cuestionarios (Anexo N° 3) previamente confeccionados y validados, los que contienen preguntas orientadas a detectar una posible reacción adversa y dar una aproximación acerca de la severidad de dicho evento.

En conjunto con la entrevista se realizó el análisis de la ficha clínica de cada paciente, de la cual se obtuvo información acerca de las patologías concomitantes, datos socio-epidemiológicos y exámenes de laboratorio, luego se revisaron las curvas de enfermería y otros registros referentes a la administración de los medicamentos y a la manifestación de las posibles RAM ocurridas durante su administración, tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios, con el fin de identificar posibles reacciones adversas, o dar respaldo a las que estén bajo sospecha

Luego de la detección de la RAM se procede a llenar la ficha de registro, evaluando la severidad de la reacción adversa mediante el criterio de evaluación CTCAE 4.3<sup>30</sup> y se registra en la columna correspondiente. A continuación se determina el estado del paciente en cuanto a la reacción adversa para registrarlo en la columna de respectiva.

Posteriormente se evaluó la causalidad, empleando el algoritmo de Naranjo<sup>31</sup>, buscando la relación causal entre los medicamentos utilizados por el paciente y la

reacción adversa observada, mediante un sistema de preguntas con puntajes, obteniendo una relación definitiva, probable, posible o dudosa.

Finalmente se determinó la consecuencia que provocó la RAM según la escala establecida, y de ser necesario se describieron con más detalle en el apartado “Tratamiento y consecuencias de las RAM”.

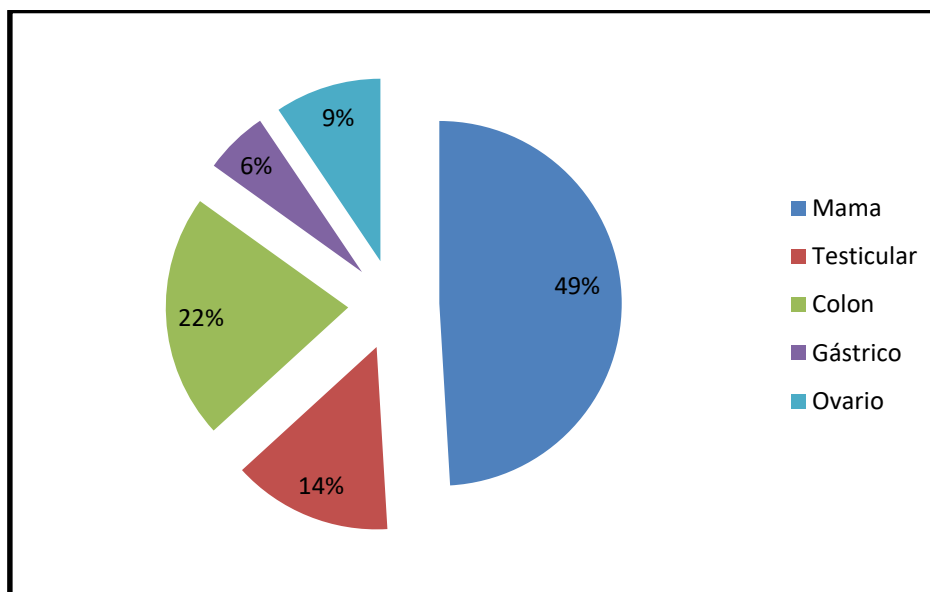
Se registraron datos valor significativo en la sección “Observaciones” de la ficha, tales como los datos bioquímicos y clínicos del paciente, además de observaciones relevantes de las RAM que debieron ser detalladas.

Para el análisis de la información recolectada se empleará estadística descriptiva y el test de bondad de ajuste de Chi cuadrado cuando corresponda para precisar la asociación entre algunas variables.

.

## RESULTADOS:

El total de pacientes del servicio de Oncología del hospital Carlos Van Buren que cumple con los criterios de inclusión al momento de recolectar la muestra es de 106. Los diferentes cánceres incluidos en el estudio y los pacientes afectados por cada uno de ellos se pueden apreciar en el gráfico siguiente.



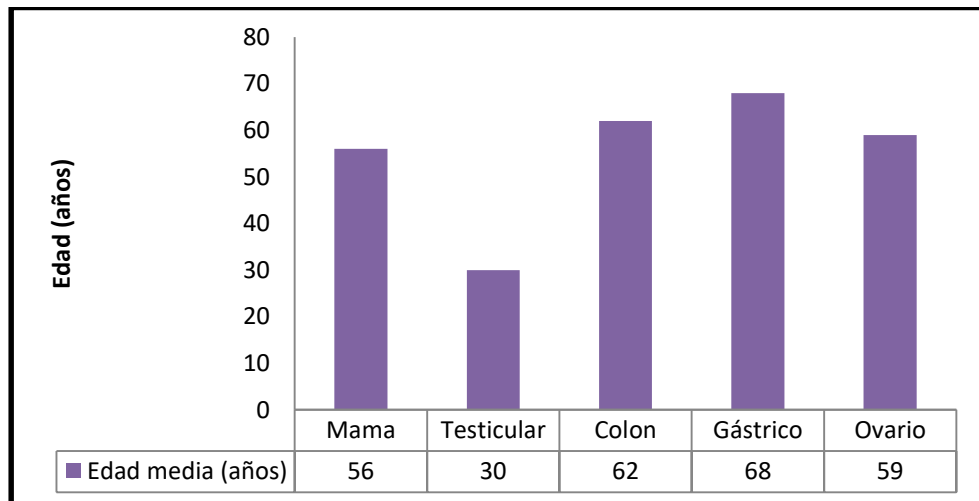
**Figura 3: Distribución de los pacientes diagnosticados (n = 106) de acuerdo al cáncer.**

**Tabla 1: Distribución de los pacientes según tipo de cáncer y protocolo de tratamiento.**

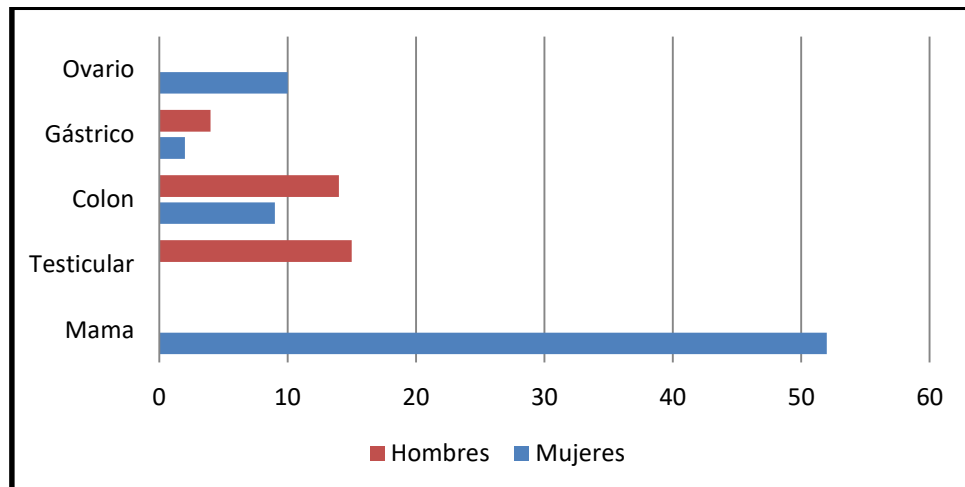
<b>Cáncer</b>	<b>Protocolo</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Total Tipo de Cáncer</b>
<b>Mama</b>	AC	23	52
	FAC	11	
	CMF	4	
	Taxol	14	
<b>Testicular</b>	BEP	14	15
	VIPE	1	
<b>Colon</b>	Folfox	13	23
	Xelox	6	
	Gramont	2	
	Folfiri	2	
<b>Gástrico</b>	5FU/LV	6	6
<b>Ovario</b>	O. Taxol	10	10
			106

**Caracterización de la muestra:**

De estos 106 pacientes, 73 (69%) son mujeres con un promedio de edad de 57.4 años ( $\pm 12.2$  años) y 33 (31%) hombres con un promedio de edad de 43.4 años ( $\pm 20.8$  años), La edad media de la muestra fue de 54 años ( $\pm 16$  años).



**Figura 4: Edad media de los pacientes de acuerdo al tipo de cáncer que padecen.**



**Figura 5: Distribución por género de los pacientes según tipo de cáncer incluido en el estudio. (n = 106)**

Con respecto a la transitoriedad de los pacientes, 23 (22%) de ellos estuvieron hospitalizados, mientras que 83 (78%) eran pacientes ambulatorios.

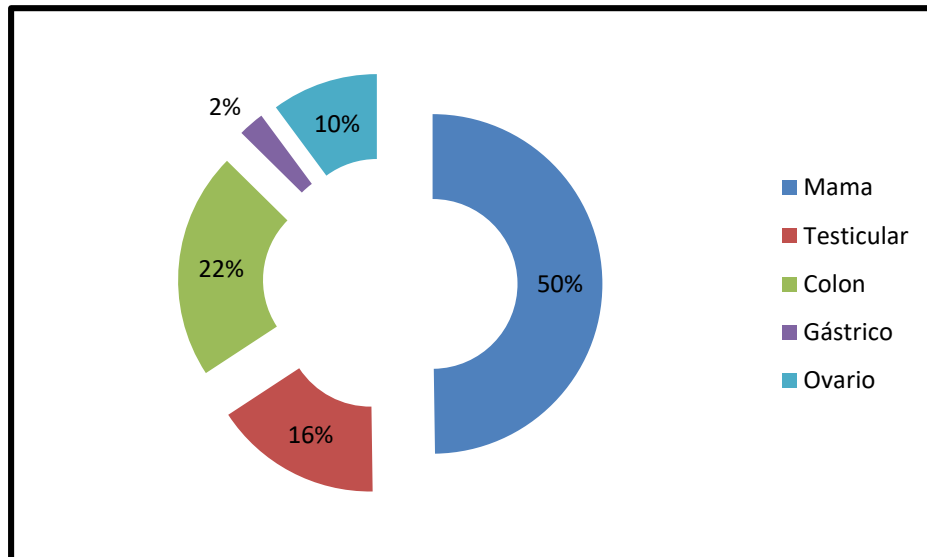
El 37% de los pacientes sufría de al menos 3 comorbilidades al inicio del estudio, el 51% sufría de un máximo de 2 comorbilidades, y un 12% no tenía otras patologías asociadas. El Charlson Comorbidity Index ajustado por edad (ACCI) arrojó un resultado medio para la muestra total de  $2.3 \pm 1.4$ .

En cuanto a la polifarmacia, un 31% de los pacientes utilizaba en forma regular 4 o más medicamentos además de los relacionados con la terapia del cáncer, 42% utilizaba 2 a 3 medicamentos y el 27% 1 medicamento o ninguno.

#### ***Descripción de las RAM:***

El 100% de los pacientes estudiados presenta reacciones adversas, sumando un total de 444 eventos, de ellos un 69% (306) afectó a mujeres y un 31% (138) a hombres. Presentando un indicador de 4.18 RAM por paciente en el caso de los hombres y de 4.19 RAM por paciente en las mujeres.

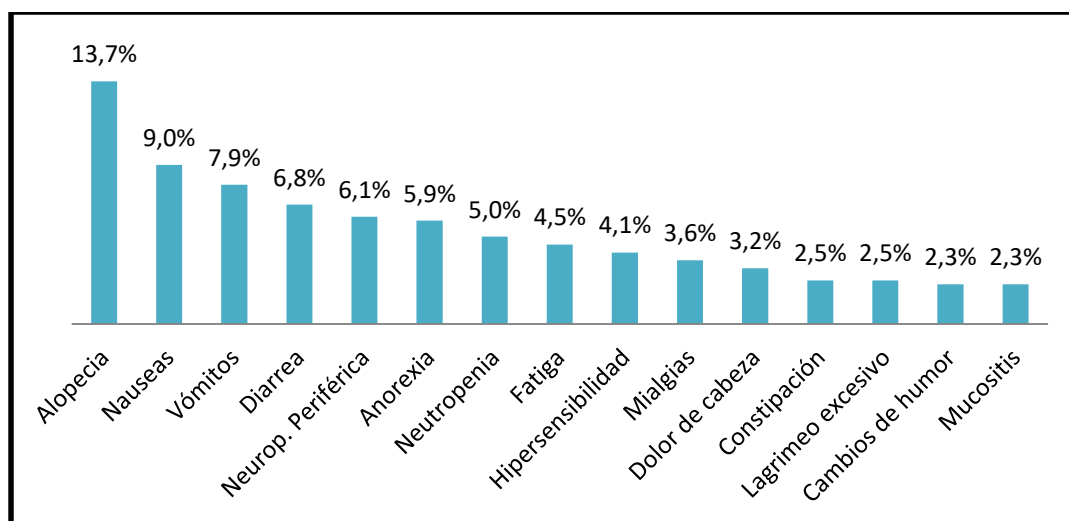
Un 49.8% (221) de estas RAM corresponde a pacientes con cáncer de mama, un 21.6% (96) a pacientes con cáncer de colon, un 16% (71) a pacientes con cáncer de testículo, 10.1% (45) a pacientes con cáncer de ovario y un 2.5% (11) a pacientes con cáncer gástrico. Esto se puede apreciar en el gráfico siguiente.



**Figura 6: Distribución de las RAM según cada tipo de cáncer (n = 444)**

En relación al tipo de RAM 91% (404) correspondieron al tipo A o dosis dependientes, 8% (36) al tipo B o bizarras y un 1% (4) al tipo D o retrasadas.

Un total de 45 reacciones adversas distintas se encontraron (Anexo N°5), de las cuales 15 se adjudican el 79.1% (351) del total de RAM detectadas, siendo la más frecuente la alopecia (13.7%), seguida por las nauseas (9%), los vómitos (7.9%) y la diarrea (6.8%).



**Figura 7: Reacciones adversas más frecuentes. (n = 444)**

El 57.5% (61) de los pacientes sufrió de alopecia, un 37.7% (40) de náuseas, un 27% de vómitos, un 28.3% (27) de diarrea, siendo estas cuatro las reacciones adversas que afectaron a la mayoría de los pacientes.

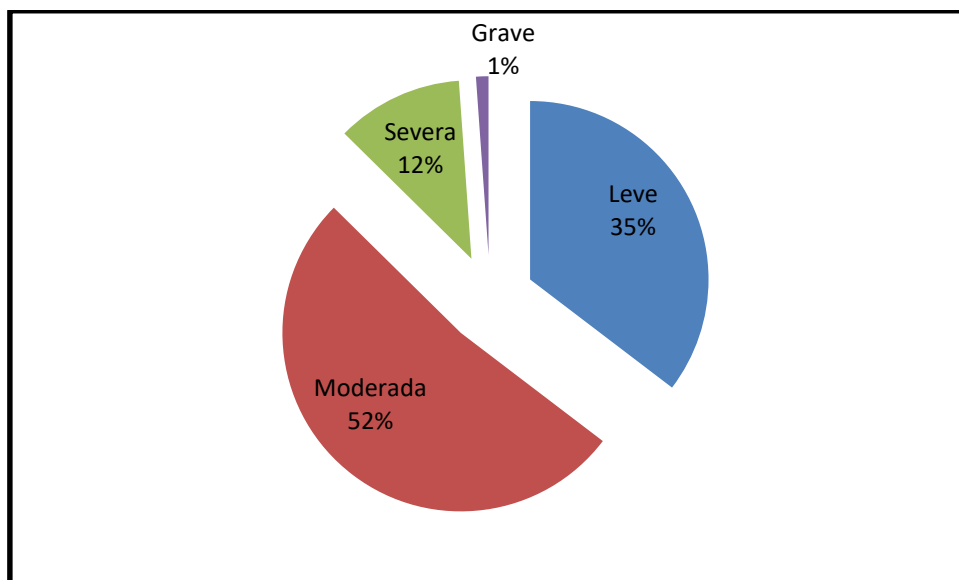
**Tabla 2: frecuencia promedio de las RAM por paciente en cada cáncer y por protocolo de tratamiento.**

<b>Cáncer</b>	<b>Protocolo</b>	<b>N° RAM por paciente</b>	<b>N° de RAM por paciente por cáncer</b>
<b>Mama</b>	AC	3,3	4,3
	FAC	3,5	
	CMF	4,5	
	Taxol	6,3	
<b>Testicular</b>	BEP	3,8	4,7
	VIPE	17	
<b>Colon</b>	Folfox	4,4	4,2
	Xelox	3,3	
	Gramont	4	
	Folfiri	5	
<b>Gástrico</b>	5FU/LV	1,8	1,8
<b>Ovario</b>	O. Taxol	4,5	4,5

En la Tabla 2 se destacan como los protocolos con la mayor frecuencia de RAM: VIPE con 17 RAM en promedio por paciente, Taxol con 6.3 RAM en promedio por paciente y Folfiri con 5 RAM en promedio por paciente.

### Severidad de las RAM:

Dentro de la evaluación de las reacciones adversas está la clasificación en cuanto a su severidad, subdividida en: leve, moderada, severa, grave, letal, según el CTCAE y el NCI. Los resultados encontrados se exponen en el gráfico a continuación.



**Figura 8: Clasificación según severidad del total de las RAM detectadas. (n = 444)**

Un gran número de reacciones adversas leves (155) y moderadas (231) se observaron, las RAM catalogadas como severas (51) o graves (5), fueron bastante más escasas, no se detectaron reacciones adversas con consecuencia de muerte.

Con el objetivo de evaluar la severidad de las RAM de acuerdo al protocolo de cáncer utilizado, se resumen los datos en la siguiente tabla

**Tabla 3: Severidad de las RAM según cáncer y protocolo de tratamiento.**

Cáncer	Protocolo	Severidad				Total Protocolo	%
		Leve	Moderada	Severa	Grave		
Mama	AC	26	45	5		76	17,12
	FAC	17	19	2	1	39	8,78
	CMF	4	10	4		18	4,05
	Taxol	27	45	16		88	19,82
Total Ca.		74	119	27	1	221	
Testicular	BEP	24	28	2		54	12,16
	VIPE	5	3	6	3	17	3,83
Total Ca.		29	31	8	3	71	
Colon	Folfox	20	29	8	1	58	13,06
	Xelox	9	8	3		20	4,5
	Gramont	4	4			8	1,8
	Folfiri	3	6	1		10	2,25
Total Ca.		36	47	12	1	96	
Gástrico	5FU/LV	1	9	1		11	2,48
Total Ca.		1	9	1		11	
Ovario	O. Taxol	17	25	3		45	10,14
Total Ca.		17	25	3		45	
Total Severidad		157	231	51	5	444	100

De acuerdo con los resultados observados en la tabla 2, los protocolos con mayor participación según severidad de las RAM son:

- ❖ Leves: el protocolo con mayor cantidad de reacciones adversas leves es Taxol con 27, representando un 17.2% del total de RAM leves, seguido por AC 26 (16.7%) y BEP 24 (15.3%).
- ❖ Moderadas: protocolo Taxol con 45 (19.5%) RAM moderadas, al igual que AC con 45 (19.5%), seguidos por Folfox con 29 (12.6%).
- ❖ Severas: el protocolo Taxol con 16 (31.4%) RAM serias, seguido por Folfox con 8 (15.7%) y VIPE con 6 (11.8%).
- ❖ Graves: en total hubo 5 RAM en esta categoría, 3 (60%) de ellas afectaron a un paciente del protocolo VIPE, 1 (20%) de ellas se observó en el protocolo Folfox y la otra (20%) en el protocolo FAC.

Al agrupar las RAM clasificadas como severas y graves en cada protocolo y contrastarlas con el total de RAM en el mismo, se obtuvo que los protocolos que presentan el mayor porcentaje de RAM severas y graves son: VIPE con 52.9%, CMF 22%, Taxol 18%.

En relación con la naturaleza de las reacciones adversas clasificadas como severas y graves, los protocolos y los medicamentos para el tratamiento del cáncer involucrados en ellas, se obtuvo lo siguiente.

## Reacciones adversas severas

**Tabla 4: Reacciones adversas severas y sus posibles medicamentos causales asociados en cada tipo de cáncer.**

RAM severas	Mama	Testicular	Colon	Gástrico	Ovario	Total	Medicamento(s) asociados
Cistitis Sangrante	1					1	Ciclofosfamida (1)
Dolor de cabeza	4					4	Paclitaxel (2), Ciclofosfamida(2)
Infecciones	1					1	Doxorrubicina(1)
Nauseas	4					4	Paclitaxel (2), Ciclofosfamida (2)
Vómitos	3	1	1		1	6	Ciclofosfamida (3), Oxaliplatino (1), Ifosfamida (1), Carboplatino (1)
Fatiga	1		1			2	Oxaliplatino (1), Metotrexato (1)
Diarrea	3		4	1		8	Fluoruracilo (5), Paclitaxel (2), Oxaliplatino (1)
Neutropenia	2					2	Paclitaxel (2)
Alteración del gusto		2				2	Cisplatino (2)
Constipación		1	1			2	Vinblastina (1), Oxaliplatino (1)
Confusión		1				1	Ifosfamida (1)
Anemia		1				1	Cisplatino (1)
Acidosis metabólica		1				1	Ifosfamida (1)
Trombocitopenia		1				1	Etopósido (1)
Estomatitis			2			2	Oxaliplatino (2)
Neuropatía periférica	4		1		1	6	Paclitaxel (5), Oxaliplatino (1)
Fiebre			1			1	Capecitabina (1)
Síndrome mano pie			1			1	Capecitabina (1)
Mialgia	4				1	5	Paclitaxel (5)
Total	27	8	12	1	3	51	

*El N° entre paréntesis indica a cuantas RAM se les atribuyó el medicamento como causante.*

### **Reacciones adversas graves**

A continuación se describe el cáncer, el protocolo involucrado en la reacción adversa grave, la edad y género del paciente afectado y los medicamentos posiblemente causantes del evento adverso.

Protocolo Cáncer testicular VIPE: Vinblastina, Ifosfamida, Cisplatino, Etopósido. Paciente masculino, 41 años.

- ❖ Nefrotoxicidad: asociada principalmente a la combinación de Ifosfamida y Cisplatino, ambos altamente nefrotóxicos.
- ❖ Cistitis sangrante / Hematuria: asociada principalmente a la combinación de Ifosfamida y Cisplatino.
- ❖ Toxicidad pulmonar, neumonitis: atribuida casi a la totalidad de la terapia antineoplásica, pero en orden de contribución, Vinblastina, luego Ifosfamida y finalmente Etopósido, además de Bleomicina de una terapia anterior.

Protocolo Cáncer mama FAC: Fluoruracilo, Doxorrubicina, Ciclofosfamida. Paciente femenino, 53 años.

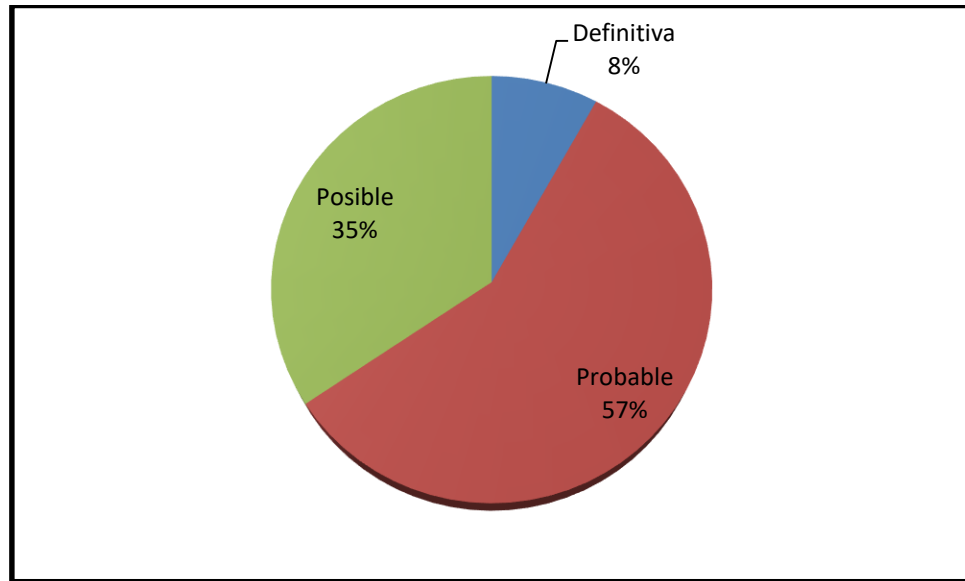
- ❖ Hipertensión: atribuida principalmente a la Ciclofosfamida, pero toda la terapia produce alteraciones cardiacas.

Protocolo Cáncer colon Folfox: Oxaliplatino, Fluoruracilo. Paciente femenino, 70 años.

- ❖ Neuropatía periférica: atribuida a Oxaliplatino.

**Causalidad de las RAM:**

En relación con la causalidad de las reacciones adversas, utilizando el algoritmo de Naranjo<sup>31</sup> se obtuvo que 36 (8.1%) RAM fueron definitivas, 244 (57.4%) probables y 153 (34.5%) posibles.



**Figura 9: Causalidad de las distintas reacciones adversas registradas. (n = 444)**

Finalmente se establece la relación entre la frecuencia de RAM y el medicamento involucrado según el algoritmo de Naranjo, del total de las RAM a los distintos medicamentos incluidos en los protocolos de tratamiento estudiados, como se observa en la tabla N°4.

**Tabla 5: Medicamentos y el número de RAM atribuidas a cada uno de ellos**

<b>Medicamentos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Paclitaxel	118	26,6
Ciclofosfamida	83	18,7
Oxaliplatino	42	9,5
Fluoruracilo	40	9,0
Doxorrubicina	39	8,8
Cisplatino	38	8,6
Etoposido	21	4,7
Bleomicina	15	3,4
Capecitabina	11	2,5
Irinotecam	10	2,3
Carboplatino	10	2,3
Ifosfamida	7	1,6
Metotrexato	6	1,4
Vinblastina	4	0,9
<b>Total</b>	<b>444</b>	<b>100</b>

De acuerdo con los datos lidera la lista de reacciones adversas atribuidas a Paclitaxel con 118 (26.6%) RAM atribuidas, Ciclofosfamida con 83 (18.7%) y Oxaliplatino con 42 (9.5%).

## **Consecuencias de las RAM**

Del total de las reacciones adversas registradas un 13.3% (59) tuvo consecuencias considerables para los pacientes, las que van desde aplazamiento o suspensión de la terapia, hospitalización, prolongación de la hospitalización y secuelas. Entre las RAM involucradas destacan todas las de carácter grave (5), algunas de carácter severo (21), además de las neutropenias (22) y las infecciones (11) en general.

Las 22 neutropenias y 11 infecciones causaron aplazamientos de la terapia en periodos de días a semanas dependiendo de la recuperación del paciente y de su esquema de tratamiento. Además 4 vómitos y 5 diarreas tuvieron esta consecuencia.

Solo un paciente vió temporalmente suspendida su terapia debido a una toxicidad pulmonar.

Se registraron 4 hospitalizaciones o consultas médicas con procedimiento asociado debido a RAM estas fueron: cistitis sangrante, toxicidad pulmonar, hipertensión y neuropatía periférica. Todas éstas de carácter grave.

Tres pacientes sufrieron prolongación de la hospitalización debido a nefrotoxicidad, vómitos, infección nosocomial.

Hubo sólo un paciente con secuelas registradas durante el estudio, ésta fue pérdida del riñón izquierdo.

No se registró consecuencia de muerte.

## DISCUSIÓN

### *Muestra*

En el estudio se incluyeron 106 pacientes, cuya distribución de los cánceres que los afectaban fue la siguiente; Mama 49%, Colon 22%, Testicular 14%, Ovario 9%, Gástrico 6%. En cuanto a la prevalencia mundial de cáncer en 5 años, el de mama cuenta con un 18% del total, el de colon – recto con un 11.3%, el cáncer gástrico con un 5.5%, ovario un 1.9% y testículo con un 0.7%. En la realidad nacional la prevalencia la lidera el cáncer de próstata con un 19.2%, luego el de mama con un 18.7%, colon – recto con un 8.3% y gástrico con un 6%<sup>32</sup>. Si bien la muestra no se ajusta a la realidad mundial o a la nacional es debido a los criterios de inclusión y exclusión utilizados para seleccionar a los pacientes y a la distribución de los cánceres tratados en el servicio de oncología del hospital Carlos Van Buren, a la cual este estudio se ajusta.

Se observó una notable mayoría de pacientes femeninos debido a que algunos cánceres considerados en la muestra eran mayoritariamente femeninos y agrupaban una gran cantidad de pacientes, es el caso del cáncer de mama y el cáncer de ovario. De acuerdo a los datos del National Cancer Institute la prevalencia de cáncer es mayor en el sexo femenino, aunque no tan marcadamente superior como en este estudio. Lo que se explica debido a la alta prevalencia de cáncer de mama a nivel nacional y mundial.

En relación con la edad de los pacientes el promedio fue de 54 años ( $\pm 16$ ), y la distribución encontrada según cáncer fue: gástrico 68 años, colon 62 años, ovario 59 años, mama 56 años y testicular 30 años. Estos datos contrastan con la

bibliografía pues según ésta la incidencia del cáncer aumenta directamente con la edad<sup>33-36</sup>, por lo cual se esperaría pacientes de mayor edad. En el caso del cáncer testicular el rango etario en el que se manifiesta generalmente la edad es entre 25 a 35<sup>32</sup> lo que concuerda con los datos obtenidos.

Más de un tercio de los pacientes declaró consumir regularmente sobre 4 medicamentos no asociados a la terapia antineoplásica, ni tampoco a la premedicación necesaria para ésta, la gran mayoría de ellos sobrepasaba los 50 años de edad. Datos muy similares a otro estudio realizado en Chile, en el que se afirma que el 80% de los pacientes sobre los de 60 años de edad utilizan más de 4 medicamentos<sup>37</sup>. En este trabajo los pacientes manifestaron a más temprana edad la mayor utilización de medicamentos, lo cual se debe principalmente al carácter catastrófico de una enfermedad como el cáncer, llevando en gran medida a los pacientes al consumo de antidepresivos, anti psicóticos y analgésicos.

En promedio cada paciente estaba afectado por 2 patologías concomitantes, obteniendo un ACCI de 2.3 ( $\pm$  1.4) para la muestra total. Estas patologías concomitantes juegan un papel fundamental en la evolución del cáncer, pues disminuyen la efectividad de la terapia antineoplásica y aumentan el riesgo de sufrir efectos adversos frente a esta<sup>38</sup>, lo que puede explicar, en parte, la gran cantidad de RAM registradas.

### ***Reacciones Adversas a Medicamentos***

La totalidad de los pacientes incluidos en el estudio presentó RAM atribuidas a la terapia antineoplásica, registrando un total de 444 reacciones adversas, esto es

debido a la gran toxicidad de las terapias utilizadas en el tratamiento del cáncer, las cuales tienen una alta probabilidad de causar efectos adversos en la gran mayoría de los pacientes expuestos a ellas<sup>39,40</sup>. Un estudio realizado en Bangladesh por Poddar y Sultana<sup>41</sup> recolectó datos de 50 pacientes que sufrieron reacciones adversas con la terapia antineoplásica, encontrando aproximadamente 187 reacciones adversas en total. En otro estudio de reacciones adversas realizado por Lau<sup>42</sup> et al., se identificaron 454 RAM en 127 pacientes con cáncer. Resultados que concuerdan en magnitud con los de este estudio, principalmente por la similitud en los métodos aplicados para la recolección de datos; entrevista directa y revisión de fichas clínicas. En otros estudios<sup>43</sup> las cifras son menores debido a que fueron realizados sobre la base del análisis retrospectivo de reportes en centros de salud, y por lo tanto los datos están sesgados por aquél que registró o no la posible reacción adversa.

El rango de RAM experimentadas por los pacientes es variado, sin embargo, las 15 reacciones adversas más comunes conforman más de dos tercios del total de los incidentes registrados. Resultados muy similares fueron encontrados en distintos trabajos<sup>41-43</sup>, en donde aproximadamente un tercio de las distintas reacciones adversas contribuían con más del 70% del total de eventos registrados. Una diferencia destacable es la presencia de hipersensibilidad, mialgia y neuropatía periférica dentro de las RAM más frecuentes en este estudio, puesto que a una gran cantidad de pacientes femeninas se les administraba Paclitaxel como quimioterapia, el cual suele producir estas reacciones adversas con una alta probabilidad, lo que permitió posicionar estas RAM entre las más frecuentes. Los pacientes tratados con Paclitaxel fueron sometidos a la pre medicación indicada en la bibliografía, que

consta de dexametasona para reducir o prevenir las reacciones de hipersensibilidad, ajustes de dosis de acuerdo al nivel de neurotoxicidad del paciente y post medicación con analgésicos para disminuir el dolor localizado generalmente en las extremidades inferiores, aún así la frecuencia de estas RAM es muy alta<sup>44,45</sup>.

Con respecto a la relación entre la edad y el riesgo de sufrir una reacción adversa, no se observó un aumento tan marcado en la aparición de RAM conforme avanza la edad del paciente como describen otros estudios<sup>46,47</sup>. Este comportamiento se puede atribuir a las drogas antineoplásicas utilizadas en los pacientes con mayor edad en este estudio, y también a que la distribución de las edades está concentrada alrededor de los 50 años.

En otros aspectos como las comorbilidades y la severidad de las RAM en relación a la edad, se observó un incremento en ambas a medida que aumenta la edad, lo que concuerda con la bibliografía relacionada<sup>38,41-43,48</sup>, pues a más avanzada edad los pacientes son más susceptibles a experimentar RAM de mayor severidad, ya que sus organismos están más deteriorados por el paso de los años, específicamente su función renal, la función hematopoyética de la médula ósea, el sistema cardiovascular, la disminución del volumen de agua y la disminución de la masa total lo que está directamente relacionado con la dosis de quimioterapia que se ha de administrar a un paciente, lo que conlleva a una respuesta exacerbada frente a las agresiones de la terapia. Sumándose a esto las comorbilidades, muchas de ellas de carácter crónico y cuyo número también aumenta según la edad en la mayoría de los casos, incrementando la incidencia de las reacciones adversas medicamentos<sup>38</sup>.

### *Severidad de las Reacciones Adversas*

La severidad del total de las RAM encontradas se distribuyó de la forma siguiente: leves 35%, moderadas 52%, severas 12%, Graves 1% y letales 0. En gran parte de la literatura se utilizan distintas escalas para medir y clasificar la severidad de las reacciones adversas, esto ha obstaculizado la comparación de estos datos con los de otros autores. En el análisis de Lazarou et al.<sup>16</sup>, se encontró un 6.7% de reacciones adversas severas, en el estudio ellos consideran severas aquellas RAM que producen hospitalización, incapacidad permanente e incluso la muerte, por lo tanto este valor se debería considerar para este estudio más cercano a las RAM graves y fatales que a las severas ya que se utilizó una escala distinta, aún así nuestro valor de RAM graves y fatales es inferior, principalmente debido a que el número de la muestra es mucho menor, también a que en varios protocolos de tratamiento se administra terapia coadyuvante junto con la quimioterapia para reducir los efectos nocivos de la misma, lo que se refleja en la baja incidencia de efectos adversos graves. En relación con los efectos adversos letales, no se observaron, al igual que ningún deceso por causa de algún fármaco, posiblemente debido a la duración de este.

En un estudio de similares características a éste realizado por Lau et al.<sup>42</sup>, se utilizó un criterio para evaluar y clasificar las reacciones adversas en pacientes con cáncer que consiste en un rango de 0 a 7 puntos donde el paciente refleja, según el puntaje, el impacto que tuvo la reacción adversa en él, o en su calidad de vida. De acuerdo a esto, los resultados de este estudio arrojan una distribución casi homogénea entre 0 y 7, la cual homologa con la clasificación de leve, moderada y

severa. Distinto a los datos de este estudio, donde la mayoría de las reacciones adversas está en la clasificación de leves y moderadas, esto se puede deber a las características de los pacientes, ya que la gran mayoría de los datos acerca de las reacciones adversas leves y moderadas fueron obtenidas a través de la entrevista directa lo que puede haber provocado una infravaloración de la severidad por parte del paciente al momento de describir los síntomas de las RAM que lo afectaban, obteniéndose una distribución de los resultados inclinada hacia las RAM leves y moderadas, tal como se observó, otra posible causa es el criterio de evaluación y clasificación de la severidad de las RAM utilizado en el presente estudio<sup>30</sup>.

#### ***Reacciones Adversas y Protocolos de Tratamiento***

El protocolo de tratamiento antineoplásico con la mayor cantidad de reacciones adversas fue Taxol (Paclitaxel) sumando 88 RAM en 14 pacientes en total, éste protocolo es utilizado en pacientes con cáncer de mama y ovario recurrente. Clasificando estas RAM por severidad se tiene; leves 27 (30.7%), moderadas 45 (51%) y severas 16 (18.2%). En un estudio a cargo de Perez et al.<sup>49</sup>, se evalúan los resultados de la terapia semanal con paclitaxel en 221 mujeres con cáncer de mama metastásico, obteniendo que se produjeron un total de 1049 reacciones adversas distribuidas según severidad de la forma siguiente; 610 (58.2%) RAM leves, 341 (32.5%) moderadas, 86 (8.2%) severas y 12 graves (1.1%). Las RAM de este estudio fueron evaluadas según el CTCAE<sup>30</sup> y el rango etario es similar al de este trabajo. Si bien la gran cantidad de reacciones adversas producidas por esta droga concuerda con el estudio en cuestión, los datos acerca de la severidad de las

RAM no se ajustan completamente a los obtenidos en este trabajo, pero esto se puede deber a que el estudio de Perez et al., apunta a evaluación del objetivo terapéutico del paclitaxel frente al cáncer y no a la manifestación de las reacciones adversas como en este estudio. El presente trabajo muestra reacciones adversas más severas, lo que se debe a que una parte importante de estas RAM dependían de la subjetividad del paciente para ser evaluadas según el criterio utilizado para su severidad, por ejemplo; neuropatías periféricas y mialgias. Por último, el tamaño de las muestras es muy diferente y no esperable obtener resultados tan similares en cuanto a la severidad de las reacciones adversas, pues la magnitud de la manifestación de éstas varía de un individuo a otro según factores descritos anteriormente, como las comorbilidades del paciente, su edad, terapias concomitantes y el individuo en sí mismo.

Un total de cinco reacciones adversas graves se encontraron, 3 de estas en un paciente bajo tratamiento con el protocolo de cáncer testicular de recaída VIPE (Vinblastina, Ifosfamida, Cisplatino, Etopósido) y son; nefrotoxicidad, hematuria, toxicidad pulmonar (neumonitis). En un estudio llevado a cabo por Wit et al.<sup>50</sup>, en pacientes en tratamiento con el protocolo VIPE y separadamente con BEP (Bleomicina, Etopósido, Cisplatino), se observa la aparición de una toxicidad pulmonar grave debido a la terapia con VIPE y 2 severas con BEP, lo que concuerda con nuestros resultados. La aparición de la toxicidad pulmonar está principalmente atribuida a la Vinblastina<sup>51</sup>, pero en este caso, y de acuerdo con la bibliografía<sup>52</sup>, la totalidad de la terapia antineoplásica del protocolo VIPE aportó en la generación de esta RAM, incluso la Bleomicina de una terapia anterior también estaría relacionada,

debido a la capacidad de esta droga de generar toxicidad pulmonar retrasada, es decir, luego de bastante tiempo de finalizada la exposición al fármaco<sup>53,54</sup>.

Con respecto a la nefrotoxicidad y hematuria, Motzer et al.<sup>55</sup>, expone en su trabajo la gran relación entre la asociación de Ifosfamida y Cisplatino, con la generación de nefrotoxicidad y hematuria en caso de que la gravedad sea tal, encontrando 5 casos de nefrotoxicidad y 3 de hematuria de un total de 42 pacientes en tratamiento con VIPE. Si bien las proporciones están lejos de coincidir con este estudio, se debe destacar que solo hubo 1 paciente bajo este protocolo de tratamiento, lo que impide una comparación directa de los resultados encontrados. Por otra parte, este paciente sufrió más de la mitad de las RAM graves identificadas, lo que puede ser producto de la agresividad de la terapia o del deteriorado estado de salud del paciente debido a otras RAM, más datos son necesarios para sostener estas afirmaciones.

### ***Causalidad de las RAM***

De acuerdo al algoritmo de Naranjo<sup>31</sup> la causalidad de las RAM encontradas fue; definitivas 8.1%, probables 57.4% y posibles 34.5%. Estos datos concuerdan con los encontrados por Poddar et al.<sup>41</sup> y Lau et al.<sup>42</sup> cuyos estudios son similares al nuestro. Las RAM definitivas son proporcionalmente menores a las probables y posibles debido a que algunos parámetros del algoritmo de Naranjo no pudieron ser completados, por ejemplo; la administración de placebos y la detección de la droga en fluidos corporales a concentraciones tóxicas, en otros casos la existencia de otras causas probables para la RAM, e incluso la reaparición de la reacción adversa al

administrar la droga nuevamente, disminuían el puntaje en que se basa la clasificación de Naranjo, es por eso que la mayor cantidad de las RAM obtenidas se concentra en probables y posibles.

### ***Consecuencias de las RAM***

Un 13.3% (59) de las RAM detectadas tuvo consecuencias considerables para el paciente, destacando entre ellas el aplazamiento de la terapia causado en gran medida por las neutropenias (22) e infecciones (11). La quimioterapia citotóxica suprime el sistema hematopoyético, disminuyendo los mecanismos de defensa del sujeto y limitando la dosis de quimioterapia que puede tolerar. La neutropenia es la toxicidad hematológica más seria, pues está asociada al riesgo de sufrir infecciones que pueden amenazar la vida del paciente, como también, causar reducciones en la dosis de la quimioterapia o aplazamientos de la misma, lo que puede comprometer el resultado del tratamiento<sup>56,57</sup>. La baja incidencia de neutropenias e infecciones se debe principalmente a la administración de factor estimulante de colonia granulocitaria (G-CSF) a los pacientes y al constante monitoreo de su bioquímica sanguínea, lo que permite a los facultativos ajustar las dosis de la quimioterapia y de G-CSF según corresponda para evitar estos efectos adversos.

## **CONCLUSIONES:**

1. Los formularios implementados para la identificación, registro y clasificación de las reacciones adversas a medicamentos surgidas con los protocolos de tratamiento de cáncer de mama, testículo, ovario, colon y gástrico, demostraron ser una herramienta útil y sencilla para precisar los eventos adversos. Asimismo, se logró establecer mediante este formulario, la relación entre parámetros como causalidad, severidad y consecuencias.
2. La severidad de las reacciones adversas es considerada el parámetro de mayor relevancia en el estudio, pues representa un impacto directo para la salud del paciente y su percepción de la misma, lo que repercute la consecución del objetivo terapéutico del tratamiento antineoplásico e incluso pueden causar la muerte.
3. Finalmente se comprueba la hipótesis planteada, ya que se probó la efectividad del protocolo propuesto para identificar, clasificar y registrar las reacciones adversas. Además constituye una línea basal que permitirá monitorizar estas reacciones adversas con el fin de generar registros y con ellos seguridad y eficacia en el tratamiento farmacológico para el paciente con estas terapias.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. World Health Organization. 2004. The World Medicines Situation. WHO.1:5–22.
2. World Health Organization. 2003. Introduction to Drug Utilization Research. WHO-UMC. 2:9–45.
3. Gu Q, Dillon CF, Burt VL. 2010. Prescription drug use continues to increase: U.S. prescription drug data for 2007-2008. *NCHS data brief*. 42:1–8.
4. Ministerio de Salud. 2004. Política Nacional de Medicamentos en la Reforma de Salud. *Gobierno de Chile*. 1:3–10. [seremi5.redsalud.gob.cl](http://seremi5.redsalud.gob.cl) (página visitada el 15 de Noviembre 2012)
5. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). 2002. *Censo de Población y Vivienda, Chile. Resultados Generales*. 1:4–9. [www.ine.cl](http://www.ine.cl) (página visitada el 7 de octubre 2012)
6. Comité de Consenso GIAF-UGR GIFAF USE GIF-UGR. 2007. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm*. 48(1):5–17.
7. World Health Organization. 2004. Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines. *WHO*. 1:1–6.
8. Rawlins MD. 1981. Clinical pharmacology Adverse reactions to drugs. *BMJ*. 282:974–976.
9. Aronson JK, Ferner RE. 2003. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ*. 327(7425):1222–5.
10. Edwards IR, Aronson JK. 2000. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*. 356:1255–1259.
11. Dukes MG, Aronson JK, editores. 2001. *Meyler's side-effects of drugs*. 14th ed. Elsevier, 464 pp.
12. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. 2009. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *Plos One*. 4(2):1-7.

13. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. 2004. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital. *BMJ*. 329:15–19.
14. Gaitán-Duarte H, Eslava-Schmalbach J, Rodríguez-Malagon N, Forero-Supelano V, Santofimio-Sierra D, Altahona H. 2008. Incidencia y Evitabilidad de Eventos Adversos en Pacientes Hospitalizados en tres Instituciones Hospitalarias en Colombia. *Revista de Salud Pública*. 10(2):215–226.
15. Davies EC, Green CF, Mottram DR, Pirmohamed M. 2007. Adverse drug reactions in hospitals: a narrative review. *Current drug safety*. 2(1):79–87.
16. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. 1998. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 279(15):1200–5.
17. Gandhi TK, Bates DW, Weingart SN. 2003. Adverse drug events in ambulatory care. *The New England journal of medicine*. 349(3):1556–1564.
18. Agency for Healthcare Research and Quality. 2001. Reducing and Preventing Adverse Drug Events to Decrease Hospital Costs. *AHRQ*.
19. Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabile M. 1998. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *B J Clin Pharm*. 45(3):301–8.
20. Segura O, Maldonado CE. 2003. Las reacciones adversas a medicamentos: una aproximación desde el punto de vista económico. *Biomédica*. 23:401–407.
21. Morales M, Ruiza I, Morgado C, González X. 2002. Farmacovigilancia en Chile y el mundo. *Rev Chil Infectol*. 19(1):42–45.
22. Danza Á, López M. 2010. Reacciones adversas cutáneas a medicamentos: Vigilancia durante un año en un Hospital Universitario, Uruguay 2008-2009. *Revista médica de Chile*. 138:1403–1409.
23. Mann RD, Andrews EB (eds). 2002. The Importance of Pharmacovigilance. The Uppsala Monitoring Centre. 1–38 pp.
24. Laporte JR, Tognoni G. 2007. Principios de epidemiología del medicamento de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. 2da edición. Masson - Salvat medicina, España, 184-192 pp.

25. Jiménez G, Debesa F, González B, Pérez J. 2006. El sistema Cubano de Farmacovigilancia, seis años de experiencia en la detección de efectos adversos. *Rev Cubana Farm.* 40(1):144-156.
26. Aguilera R, Araya P, González F, López M. 2011. Canceronline, una guía científica y social. 1:2-40. [www.canceronline.cl](http://www.canceronline.cl) (página visitada el 4 de diciembre de 2012).
27. Miller B, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. 1981. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 47(1):207-14.
28. Donoso E, Cuello M, Villaroel L. 2006. Reducción de la mortalidad por cáncer cérvico uterino en Chile, 1990-2003. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 71(5):307-312.
29. Cajaraville G, Carreras MJ, Massó J, Tamés MJ. 2002. Oncología. En: Libro de Farmacia Hospitalaria. Sociedad española de farmacia hospitalaria. 1171-1226 pp.
30. National Cancer Institute, U.S. Department of Health and Human Services. 2010. Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.0 (CTCAE). *NIH.* 2-180 pp.
31. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. 1981. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 30:239-245.
32. Bryan F, Ren J, Masuyer E, Ferlay J. 2012. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer.* 145:15-22.
33. Yancik R. 1993. Ovarian Cancer: age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. *Cancer Supplement.* 71(2):517-523.
34. Prieto M, Torres S. 2006. Situación epidemiológica del cáncer de mama en Chile 1994 - 2003. *Rev. Med. Clin. Condes.* 17(4):142-148.
35. Mcpherson K, Steel CM, Dixon JM. 2000. Breast cancer — epidemiology, risk factors , and genetics. *BMJ.* 321:624-628.
36. Ehemann C, Henley SJ, Ballard-Barbash R, et al. 2012. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2008, featuring cancers associated with excess weight and lack of sufficient physical activity. *Cancer.* 118(9):2338-66.

37. Arriagada L, Jirón M, Ruiz I. 2008. Uso de medicamentos en el adulto mayor. *Rev Hosp Clín Univ Chile*. 19(1):309–17.
38. Yancik R, Ganz P, Varricchio CG, Conley B. 2001. Perspectives on comorbidity and cancer in older patients: approaches to expand the knowledge base. *Journal of clinical oncology*. 19(4):1147–51.
39. Repetto L. 2003. Greater Risks of Chemotherapy Toxicity. *The Journal of Supportive Oncology*. 1(2):18–24.
40. Fattinger K, Roos M, Vergères P, et al. 2000. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two swiss departments of internal medicine. *British journal of clinical pharmacology*. 49(2):158–67.
41. Poddar S, Sultana R, Sultana R, Akbor MM. 2000. Pattern of Adverse Drug Reactions Due to Cancer Chemotherapy in Tertiary Care Teaching Hospital in Bangladesh. *Dhaka Univ. J. Pharm. Sci*. 8(1):11–16.
42. Lau P, Stewart K, Dooley M. 2004. The ten most common adverse drug reactions (ADRs) in oncology patients: do they matter to you? *Support Care Cancer*. 12(9):626–636.
43. Ladewski L a, Belknap SM, Nebeker JR, Sartor O, Lyons EA, Kuzel TC, Tallman MS, Raisch DW, Auerbach AR, Shumock GT. 2003. Dissemination of information on potentially fatal adverse drug reactions for cancer drugs from 2000 to 2002: first results from the research on adverse drug events and reports project. *Journal of clinical oncology*. 21(20):3859–66.
44. Yamaguchi K, Tada M, Horikoshi N, Horikoshi N, Otani T, Takiuchi H, Saitoh S, Kanamaru R, Kasai Y, Koizumi W. 2002. Phase II study of paclitaxel with 3-h infusion in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*. 5:90–95.
45. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. 2007. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Archives of internal medicine*. 167(16):1752–9.
46. Dormann H, Krebs S, Muth-Selbach U, Criegee-Rieck M, Radespiel-Troger M, Levys M, Hahn EG, Brune K, Schneider HT. 2001. Adverse drug reactions in patients with gastroenterological diseases: does age increase the risk? *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 15(2):171–80.
47. Mandavi, D’Cruz S, Sachdev A, Tiwari P. 2012. Adverse drug reactions & their risk factors among Indian ambulatory elderly patients. *The Indian journal of medical research*. 136(3):404–10.

48. Hassett MJ, O'Malley a J, Pakes JR, Newhouse JP, Earle CC. 2006. Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 98(16):1108–17.
49. Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, Kirshner JJ, Patel R. 2001. Multicenter Phase II Trial of Weekly Paclitaxel in Women With Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 19(22):4216–4223.
50. Wit RD, Stoter G, Sleijfer D, Neijt JP, Huinink B, Prijk L de, Collette L, Sylvester R. 2000. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *British journal of Cancer*. 78(6):828–832.
51. Konits PH, Aisner J, Sutherland JC, Wiernik PH. 1982. Possible pulmonary toxicity secondary to vinblastine. *Cancer*. 50(12):2771–4.
52. Hansen S, Groth S, Sorensen P, Rossing N, Rorth M. 1989. Enhanced pulmonary toxicity in smokers with germ-cell cancer treated with Cisplatin, vinblastine and bleomycin: A long-term follow-up. *European J Can Clin Oncology*. 25(4):733–736.
53. Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J. 2006. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *Journal of clinical oncology*. 24(27):4472–8.
54. Rudders R, Hensley GT. 1993. Bleomycin pulmonary toxicity. *Chest*. 63(4):627–8.
55. Motzer RJ, Cooper K, Geller NL, et al. 1995. The Role of Ifosfamide Plus Cisplatin-Based Chemotherapy as Salvage Therapy for Patients. *Cancer*. 66(12):2476–2481.
56. Friese CR. 2006. Chemotherapy-induced neutropenia: important new data to guide nursing assessment and management. *Cancer Therapy and Supportive Care*. 4(2):21–25.
57. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. 2004. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer*. 100(2):228–37.

# ANEXOS

















Datos en la contracara de todas las fichas:

Tratamiento y consecuencias de las RAM:

Observaciones:

**Anexo N° 2: Algoritmo de Naranjo**

<b>Pregunta</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>No se sabe</b>
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	1	0	0
El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	2	-1	0
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	1	0	0
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	2	-1	0
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	2	0
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	1	0	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	1	0	0
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	1	0	0
<b>Puntuación total</b>			

Definitiva: > 9; probable: 5-8; posible: 1-4; Dudosa: 0

### Anexo N° 3: Encuesta para la detección de las RAM

#### Encuesta Protocolo Cáncer de Mama

##### **Alopecia**

- ¿Ha presentado caída del cabello? Si No
- ¿Esta caída es por mechones o completa? Mechones Completa

##### **Anorexia**

¿Ha experimentado pérdida del apetito que no sea causada por alguna afección relacionada al tracto gastrointestinal?

Si No

¿Cuánto peso ha perdido?

¿Ha requerido asistencia intravenosa? Si No

##### **Arritmia**

¿Ha sufrido arritmias (latidos del corazón sin ritmo o discontinuos)? Si No

¿Ha requerido medicación específica para este problema? Si No

##### **Cambios cutáneos (piel seca)**

¿Ha presentado sequedad en la piel? Si No

¿Esta sequedad ha interferido con sus actividades cotidianas? Si No

##### **Cambios de humor**

¿Ha notado cambios en su humor? Si No

Catalogue los cambios en su humor según; Leves, Moderados, Severos, Graves.

##### **Cistitis sangrante**

¿Ha presentado dificultad para orinar? Si No

¿Ha presentado sangre visible en la orina? Si No

¿Han sido necesarias transfusiones de sangre o medicamentos Intravenosos para el dolor?

Si No

##### **Desordenes en las uñas**

¿Ha presentado decoloración en las uñas, abultamientos o picaduras? Si No

¿Presentó pérdida de uña, parcial o completa? Si No

¿Interfiere esta condición con las sus actividades del diario vivir? Si No

##### **Diarrea**

¿Ha presentado diarrea? Si No

¿Cuántas deposiciones al día ha realizado?

¿Han aumentado las evacuaciones como paciente ostomizado? Si No

¿Ha requerido hospitalización debido a esta condición? Si No

**Dolor de cabeza**

- ¿Ha presentado dolores de cabeza? Si No
- ¿Cuál diría usted que fue la intensidad de éstos? Si No

**Dolor en el sitio de inyección**

- ¿Experimentó dolor al momento de la administración del medicamento (sitio de inyección)? Si No
- ¿Tuvo que recurrir a analgésicos o al Médico debido a estas molestias? Si No
- ¿Interferían las molestias con actividades cotidianas? Si No

**Fatiga**

- ¿Ha experimentado fatiga o cansancio sobre el nivel normal? Si No
- ¿Interfirió esta con sus actividades cotidianas? Si No

**Fotosensitividad**

- ¿Ha presentado un enrojecimiento mas allá de lo común en la piel al exponerse a la luz o que al exponerse a la luz se agrave y se extienda el enrojecimiento? Si No
- ¿Es este enrojecimiento doloroso? Si No
- ¿Se descama la piel afectada? Si No

**Hiperpigmentación de la piel o uñas**

- ¿Presenta aumento en la coloración de las uñas o piel? Si No
- ¿Es esta localizada o abarca una zona amplia? Si No

**Hipersensibilidad (Alergia)**

- ¿Ha presentado alguno de los siguientes síntomas o una combinación de ellos? Marque: Rash; enrojecimiento de la piel; urticaria; disnea (cansancio y dificultad para respirar); edema (hinchazón de una zona específica); disminución de la presión arterial.
- ¿Recibió tratamiento médico de algún tipo? Describa

**Lagrimeo excesivo**

- ¿Ha presentado lagrimeo excesivo? Si No
- ¿Interfiere este con sus actividades cotidianas? Si No

**Mialgia**

- ¿Presentó dolor muscular? Si No
- ¿Tuvo que recurrir a analgésicos o al Médico debido a estas molestias? Si No
- ¿Interferían las molestias con actividades cotidianas? Si No

**Mucositis**

¿Ha sufrido de enrojecimiento en la cavidad oral?	Si	No
¿Ha sufrido de ulceraciones en la cavidad oral?	Si	No
¿Las ulceraciones sangraban?	Si	No
¿Era el sangrado espontáneo y significativo en cantidad?	Si	No

**Nauseas**

¿Ha experimentado nauseas?	Si	No
¿Han interferido con su alimentación requiriendo suplementos alimenticios distintos a la dieta común?	Si	No
¿De qué tipo?		

**Neuritis óptica**

¿Ha experimentado visión borrosa?	Si	No
¿Ha experimentado cambios en los colores?	Si	No
¿Ha sufrido la pérdida repentina de la visión?	Si	No
¿Alguno de estos síntomas interfiere con sus actividades del diario vivir?	Si	No

**Neuropatía periférica**

¿Ha experimentado alguno de los siguientes síntomas en las extremidades? Marque: Hormigueo, adormecimiento, presión, frío, calor en las zonas afectadas sin estímulo		
¿Interfiere esto en sus actividades cotidianas?	Si	No

**Sequedad vaginal**

¿Ha sufrido sequedad vaginal?	Si	No
¿Interfiere esta con la función sexual (dolor)?	Si	No

**Síndrome mano pie**

¿Ha sufrido enrojecimiento de la piel de los pies o manos?	Si	No
¿Con dolor o descamación?	Si	No
¿Ha sufrido heridas ulcerosas?	Si	No

**Vómitos**

¿Ha tenido vómitos?	Si	No
¿Cuántas veces al día (máximo)? Describa:		

## Encuesta Protocolo Cáncer Testicular

### Alopecia

¿Ha presentado caída del cabello? Si No  
 ¿Esta caída es por mechones o completa? Mechones Completa

### Alteración del gusto

¿Ha experimentado alteración del gusto? Si No  
 ¿Esta alteración se ha presentado como un gusto desagradable o una pérdida de él?  
 Si No  
 ¿Ha debido cambiar su dieta debido a esto? Si No

### Anorexia

¿Ha experimentado pérdida del apetito que no sea causada por alguna afección relacionada al tracto gastrointestinal?  
Si No  
 ¿Cuánto peso ha perdido?  
 ¿Ha requerido asistencia intravenosa? Si No

### Cistitis sangrante

¿Ha presentado dificultad para orinar? Si No  
 ¿Ha presentado sangre visible en la orina? Si No  
 ¿Han sido necesarias transfusiones de sangre o medicamentos Intravenosos para el dolor?  
Si No

### Confusión

¿Ha experimentado confusión transitoria, desorientación o dificultad para concentrarse?  
Si No  
 ¿Confusión duradera o repetitiva?

### Constipación

¿Ha tenido una defecación infrecuente, dificultosa o evacuación incompleta? Si No  
 ¿Han sido estos síntomas persistentes? Si No  
 ¿Ha debido utilizar laxantes de manera regular? Si No  
 ¿Ha interferido esto de manera significativa con su vida cotidiana? Si No

### Desordenes en las uñas

¿Ha presentado decoloración en las uñas, abultamientos o picaduras? Si No  
 ¿Presentó pérdida de uña, parcial o completa? Si No  
 ¿Interfiere esta condición con las sus actividades del diario vivir? Si No

**Diarrea**

¿Ha presentado diarrea?	Si	No
¿Cuántas deposiciones al día ha realizado?		
¿Han aumentado las evacuaciones como paciente ostomizado?	Si	No
¿Ha requerido hospitalización debido a esta condición?	Si	No

**Dolor abdominal**

¿Presentó dolor abdominal?	Si	No
¿Tuvo que recurrir a analgésicos o al Médico debido a estas molestias?	Si	No
¿Interferían las molestias con actividades cotidianas?	Si	No

**Dolor de las mandíbulas**

¿Presentó dolor en las mandíbulas en la parte que está debajo de los oídos?	Si	No
¿Tuvo que recurrir a analgésicos o al Médico debido a estas molestias?	Si	No
¿Interferían las molestias con sus actividades cotidianas?	Si	No

**Escalofríos**

¿Ha presentado escalofríos?	Si	No
¿Debió utilizar medicamentos para tratarlos?	Si	No

**Fatiga**

¿Ha experimentado fatiga o cansancio sobre el nivel normal?	Si	No
¿Interfirió esta con sus actividades cotidianas?	Si	No

**Fiebre**

¿Ha presentado fiebre?	Si	No
¿Cuánto marcó el termómetro en el episodio febril? Describa:		

**Hiperpigmentación de la piel o uñas**

¿Presenta aumento en la coloración de las uñas o piel?	Si	No
¿Es esta localizada o abarca una zona amplia?	Si	No

**Hipertensión**

¿Ha experimentado síntomas de hipertensión que no estaban presentes antes de que comenzara la quimioterapia o de mayor magnitud que los que ya tenía antes?

Si      No

¿Qué tan frecuente suceden estos episodios de hipertensión?		
¿Cuánto duran?		
¿Ha debido recurrir a medicamentos?	Si	No

**Hipo**

¿Ha experimentado Hipo?	Si	No
¿Interfirió éste con su periodo de sueño?	Si	No

**Nauseas**

- ¿Ha experimentado nauseas? Si No
- ¿Han interferido con su alimentación requiriendo suplementos alimenticios distintos a la dieta común? Si No
- ¿De qué tipo?

**Neuritis óptica**

- ¿Ha experimentado visión borrosa? Si No
- ¿Ha experimentado cambios en los colores? Si No
- ¿Ha sufrido la pérdida repentina de la visión? Si No
- ¿Alguno de estos síntomas interfiere con sus actividades del diario vivir? Si No

**Neuropatía periférica**

- ¿Ha experimentado alguno de los siguientes síntomas en las extremidades? Marque: Hormigueo, adormecimiento, presión, frío, calor en las zonas afectadas sin estímulo
- ¿Interfiere esto en sus actividades cotidianas? Si No

**Ototoxicidad**

- ¿Ha experimentado pérdida de la audición? Si No
- ¿La pérdida de audición requiere de ayuda adicional (audífono, etc.)? Si No
- ¿Ha experimentado un sonido agudo prolongado en el oído (tinnitus)? Si No
- ¿Es éste sonido o la pérdida de audición discapacitante? Si No

**Rash**

- ¿Presenta usted erupciones, descamación o enrojecimiento en la piel, en un área distinta de las manos o pies? Si No
- Describa el tamaño e intensidad de estos fenómenos

**Síntomas similares a gripe**

- ¿Ha sufrido síntomas similares a los de la gripe? Si No
- ¿Han causado estos síntomas dificultad para realizar sus actividades cotidianas?  
Si No
- ¿Los catalogaría como discapacitantes? Si No

**Somnolencia**

- ¿Ha experimentado somnolencia o sedación? Si No
- ¿Ha sufrido estupor o dificultad para despertar? Si No

**Vómitos**

¿Ha tenido vómitos?

Si No

¿Cuántas veces al día (máximo)? Describa:

## Encuesta Protocolo Ca Ovario Taxol

### **Alopecia**

¿Ha presentado caída del cabello? Si No  
 ¿Esta caída es por mechones o completa? Mechones Completa

### **Anorexia**

¿Ha experimentado pérdida del apetito que no sea causada por alguna afección relacionada al tracto gastrointestinal? Si No  
 ¿Cuánto peso ha perdido?  
 ¿Ha requerido asistencia intravenosa? Si No

### **Diarrea**

¿Ha presentado diarrea? Si No  
 ¿Cuántas deposiciones al día ha realizado?  
 ¿Han aumentado las evacuaciones como paciente ostomizado? Si No  
 ¿Ha requerido hospitalización debido a esta condición? Si No

### **Dolor abdominal**

¿Presentó dolor abdominal? Si No  
 ¿Tuvo que recurrir a analgésicos o al Médico debido a estas molestias? Si No  
 ¿Interferían las molestias con actividades cotidianas? Si No

### **Edema**

¿Ha presentado hinchazón localizada? Si No  
 ¿Al presionar esta zona se hunde su piel quedando así por unos momentos? Si No  
 ¿Cuánto tiempo permanece hundida su piel? Describa:

### **Hipersensibilidad (Alergia)**

¿Ha presentado alguno de los siguientes síntomas o una combinación de ellos? Marque: Rash; enrojecimiento de la piel; urticaria; disnea (cansancio y dificultad para respirar); edema (hinchazón de una zona específica); disminución de la presión arterial.  
 ¿Recibió tratamiento médico de algún tipo? Describa

### **Hipertensión**

¿Ha experimentado síntomas de hipertensión que no estaban presentes antes de que comenzara la quimioterapia o de mayor magnitud que los que ya tenía antes? Si No  
 ¿Qué tan frecuente suceden estos episodios de hipertensión?  
 ¿Cuánto duran?  
 ¿Ha debido recurrir a medicamentos? Si No

**Hipo**

- |   |    |    |
|---|----|----|
| ¿Ha experimentado Hipo?                   | Si | No |
| ¿Interfirió éste con su periodo de sueño? | Si | No |

**Hipotensión**

- |   |    |    |
|---|----|----|
| ¿Ha sufrido bajas de presión?                                       | Si | No |
| ¿Han debido administrarle alguna terapia para controlar su presión? | Si | No |
| ¿Cuánto ha durado esta terapia?                                     |    |    |

**Mialgia**

- |  |    |    |
|--|----|----|
| ¿Presentó dolor muscular?  | Si | No |
| ¿Tuvo que recurrir a analgésicos o al Médico debido a estas molestias? | Si | No |
| ¿Interferían las molestias con actividades cotidianas?                 | Si | No |

**Mucositis**

- |  |    |    |
|--|----|----|
| ¿Ha sufrido de enrojecimiento en la cavidad oral?        | Si | No |
| ¿Ha sufrido de ulceraciones en la cavidad oral?          | Si | No |
| ¿Las ulceraciones sangraban?                             | Si | No |
| ¿Era el sangrado espontáneo y significativo en cantidad? | Si | No |

**Nauseas**

- |   |    |    |
|---|----|----|
| ¿Ha experimentado nauseas?  | Si | No |
| ¿Han interferido con su alimentación requiriendo suplementos alimenticios distintos a la dieta común? | Si | No |
| ¿De qué tipo?   |    |    |

**Neuritis óptica**

- |  |    |    |
|--|----|----|
| ¿Ha experimentado visión borrosa?  | Si | No |
| ¿Ha experimentado cambios en los colores?                                  | Si | No |
| ¿Ha sufrido la pérdida repentina de la visión?                             | Si | No |
| ¿Alguno de estos síntomas interfiere con sus actividades del diario vivir? | Si | No |

**Neuropatía periférica**

- |  |    |    |
|--|----|----|
| ¿Ha experimentado alguno de los siguientes síntomas en las extremidades? Marque: Hormigueo, adormecimiento, presión, frio, calor en las zonas afectadas sin estímulo |    |    |
| ¿Interfiere esto en sus actividades cotidianas?  | Si | No |

**Ototoxicidad**

- |   |    |    |
|---|----|----|
| ¿Ha experimentado pérdida de la audición?                               | Si | No |
| ¿Ésta pérdida de audición requiere de ayuda adicional (audífono, etc.)? | Si | No |
| ¿Ha experimentado un sonido agudo prolongado en el oído (tinnitus)?     | Si | No |
| ¿Es éste sonido o la pérdida de audición discapacitante?                | Si | No |

**Síndrome mano pie**

¿Ha sufrido enrojecimiento de la piel de los pies o manos?	Si	No
¿Con dolor o descamación?	Si	No
¿Ha sufrido heridas ulcerosas?	Si	No

**Vómitos**

¿Ha tenido vómitos?	Si	No
¿Cuántas veces al día (máximo)? Describa:		

### Encuesta Protocolo Cáncer Gástrico

#### Alopecia

¿Ha presentado caída del cabello?		Si	No
¿Esta caída es por mechones o completa?	Mechones		Completa

#### Cambios cutáneos (piel seca)

¿Ha presentado sequedad en la piel?		Si	No
¿Esta sequedad ha interferido con sus actividades cotidianas?		Si	No

#### Desordenes en las uñas

¿Ha presentado decoloración en las uñas, abultamientos o picaduras?		Si	No
¿Presentó pérdida de uña, parcial o completa?		Si	No
¿Interfiere esta condición con las sus actividades del diario vivir?		Si	No

#### Diarrea

¿Ha presentado diarrea?		Si	No
¿Cuántas deposiciones al día ha realizado?			
¿Han aumentado las evacuaciones como paciente ostomizado?		Si	No
¿Ha requerido hospitalización debido a esta condición?		Si	No

#### Fotosensitividad

¿Ha presentado un enrojecimiento mas allá de lo común en la piel al exponerse a la luz o que al exponerse a la luz se agrave y se extienda el enrojecimiento?			
	Si	No	
¿Es este enrojecimiento doloroso?		Si	No
¿Se descama la piel afectada?		Si	No

#### Hiperpigmentación de la piel o uñas

¿Presenta aumento en la coloración de las uñas o piel?		Si	No
¿Es esta localizada o abarca una zona amplia?		Si	No

#### Lagrimeo excesivo

¿Ha presentado lagrimeo excesivo?		Si	No
¿Interfiere este con sus actividades cotidianas?		Si	No

#### Mucositis

¿Ha sufrido de enrojecimiento en la cavidad oral?		Si	No
¿Ha sufrido de ulceraciones en la cavidad oral?		Si	No
¿Las ulceraciones sangraban?		Si	No
¿Era el sangrado espontáneo y significativo en cantidad?		Si	No

**Nauseas**

- ¿Ha experimentado nauseas? Si No
- ¿Han interferido con su alimentación requiriendo suplementos alimenticios distintos a la dieta común? Si No
- ¿De qué tipo?

**Neuritis óptica**

- ¿Ha experimentado visión borrosa? Si No
- ¿Ha experimentado cambios en los colores? Si No
- ¿Ha sufrido la pérdida repentina de la visión? Si No
- ¿Alguno de estos síntomas interfiere con sus actividades del diario vivir? Si No

**Rash**

- ¿Presenta usted erupciones, descamación o enrojecimiento en la piel, en un área distinta de las manos o pies? Si No
- Describa el tamaño e intensidad de estos fenómenos

**Síndrome mano pie**

- ¿Ha sufrido enrojecimiento de la piel de los pies o manos? Si No
- ¿Con dolor o descamación? Si No
- ¿Ha sufrido heridas ulcerosas? Si No

**Vómitos**

- ¿Ha tenido vómitos? Si No
- ¿Cuántas veces al día (máximo)? Describa:

### Encuesta Protocolo Cáncer de Colon-Recto Xelox

#### Alopecia

- |   |          |    |          |
|---|----------|----|----------|
| ¿Ha presentado caída del cabello?       |          | Si | No       |
| ¿Esta caída es por mechones o completa? | Mechones |    | Completa |

#### Alteración del gusto

- |   |    |    |    |
|---|----|----|----|
| ¿Ha experimentado alteración del gusto?   |    | Si | No |
| ¿Esta alteración se ha presentado como un gusto desagradable o una pérdida de él? |    |    |    |
| Si  | No |    |    |
| ¿Ha debido cambiar su dieta debido a esto?  |    | Si | No |

#### Constipación

- |   |  |    |    |
|---|--|----|----|
| ¿Ha tenido una defecación infrecuente, dificultosa o evacuación incompleta? |  | Si | No |
| ¿Han sido estos síntomas persistentes?                                      |  | Si | No |
| ¿Ha debido utilizar laxantes de manera regular?                             |  | Si | No |
| ¿Ha interferido esto de manera significativa con su vida cotidiana?         |  | Si | No |

#### Desordenes en las uñas

- |  |  |    |    |
|--|--|----|----|
| ¿Ha presentado decoloración en las uñas, abultamientos o picaduras?  |  | Si | No |
| ¿Presentó pérdida de uña, parcial o completa?                        |  | Si | No |
| ¿Interfiere esta condición con las sus actividades del diario vivir? |  | Si | No |

#### Diarrea

- |   |  |    |    |
|---|--|----|----|
| ¿Ha presentado diarrea?                                   |  | Si | No |
| ¿Cuántas deposiciones al día ha realizado?                |  |    |    |
| ¿Han aumentado las evacuaciones como paciente ostomizado? |  | Si | No |
| ¿Ha requerido hospitalización debido a esta condición?    |  | Si | No |

#### Dolor abdominal

- |  |  |    |    |
|--|--|----|----|
| ¿Presentó dolor abdominal?   |  | Si | No |
| ¿Tuvo que recurrir a analgésicos o al Médico debido a estas molestias? |  | Si | No |
| ¿Interferían las molestias con actividades cotidianas?                 |  | Si | No |

#### Dolor de cabeza

- |   |  |    |    |
|---|--|----|----|
| ¿Ha presentado dolores de cabeza?                 |  | Si | No |
| ¿Cuál diría usted que fue la intensidad de éstos? |  | Si | No |

#### Estomatitis

- |   |  |    |    |
|---|--|----|----|
| ¿Ha presentado inflamación o ampollas en la cavidad oral o vías aéreas? |  | Si | No |
| ¿Tuvo que realizar alteraciones en la dieta normal?                     |  | Si | No |
| ¿Tuvo dificultades para alimentarse?                                    |  | Si | No |

**Fatiga**

- ¿Ha experimentado fatiga o cansancio sobre el nivel normal? Si No
- ¿Interfirió esta con sus actividades cotidianas? Si No

**Fiebre**

- ¿Ha presentado fiebre? Si No
- ¿Cuánto marcó el termómetro en el episodio febril? Describa:

**Nauseas**

- ¿Ha experimentado nauseas? Si No
- ¿Han interferido con su alimentación requiriendo suplementos alimenticios distintos a la dieta común? Si No
- ¿De qué tipo?

**Neuropatía periférica**

- ¿Ha experimentado alguno de los siguientes síntomas en las extremidades? Marque:  
Hormigueo, adormecimiento, presión, frio, calor en las zonas afectadas sin estímulo
- ¿Interfiere esto en sus actividades cotidianas? Si No

**Rash**

- ¿Presenta usted erupciones, descamación o enrojecimiento en la piel, en un área distinta de las manos o pies? Si No
- Describa el tamaño e intensidad de estos fenómenos

**Síndrome mano pie**

- ¿Ha sufrido enrojecimiento de la piel de los pies o manos? Si No
- ¿Con dolor o descamación? Si No
- ¿Ha sufrido heridas ulcerosas? Si No

**Vómitos**

- ¿Ha tenido vómitos? Si No
- ¿Cuántas veces al día (máximo)? Describa:

### Encuesta Protocolo Cáncer de Colon-Recto Folfiri

#### Alopecia

- |   |          |    |          |
|---|----------|----|----------|
| ¿Ha presentado caída del cabello?       |          | Si | No       |
| ¿Esta caída es por mechones o completa? | Mechones |    | Completa |

#### Anorexia

- |  |  |    |    |
|--|--|----|----|
| ¿Ha experimentado pérdida del apetito que no sea causada por alguna afección relacionada al tracto gastrointestinal? |  | Si | No |
| ¿Cuánto peso ha perdido?   |  |    |    |
| ¿Ha requerido asistencia intravenosa?  |  | Si | No |

#### Bradycardia

- |   |    |    |
|---|----|----|
| ¿Ha experimentado disminuciones notorias en la frecuencia cardiaca (pulso)? | Si | No |
| ¿Ha requerido atención Médica debido a esto?                                | Si | No |
| ¿Ha debido usar medicamentos o marcapasos?                                  | Si | No |

#### Constipación

- |   |    |    |
|---|----|----|
| ¿Ha tenido una defecación infrecuente, dificultosa o evacuación incompleta? | Si | No |
| ¿Han sido estos síntomas persistentes?                                      | Si | No |
| ¿Ha debido utilizar laxantes de manera regular?                             | Si | No |
| ¿Ha interferido esto de manera significativa con su vida cotidiana?         | Si | No |

#### Deshidratación

- |   |    |    |
|---|----|----|
| ¿Ha experimentado sed frecuente asociada a disminución de la saliva y sequedad oral, así como también una piel menos humectada? | Si | No |
| ¿Se le indicaron fluidos orales o intravenosos?   | Si | No |
| ¿Por cuánto tiempo se le indicaron? Indique:  |    |    |

#### Diarrea

- |   |    |    |
|---|----|----|
| ¿Ha presentado diarrea?                                   | Si | No |
| ¿Cuántas deposiciones al día ha realizado?                |    |    |
| ¿Han aumentado las evacuaciones como paciente ostomizado? | Si | No |
| ¿Ha requerido hospitalización debido a esta condición?    | Si | No |

#### Dolor abdominal

- |  |    |    |
|--|----|----|
| ¿Presentó dolor abdominal?   | Si | No |
| ¿Tuvo que recurrir a analgésicos o al Médico debido a estas molestias? | Si | No |
| ¿Interferían las molestias con actividades cotidianas?                 | Si | No |

#### Estomatitis

- |   |    |    |
|---|----|----|
| ¿Ha presentado inflamación o ampollas en la cavidad oral o vías aéreas? | Si | No |
| ¿Tuvo que realizar alteraciones en la dieta normal?                     | Si | No |
| ¿Tuvo dificultades para alimentarse?                                    | Si | No |

**Fotosensitividad**

- ¿Ha presentado un enrojecimiento mas allá de lo común en la piel al exponerse a la luz o que al exponerse a la luz se agrave y se extienda el enrojecimiento? Si No
- ¿Es este enrojecimiento doloroso? Si No
- ¿Se descama la piel afectada? Si No

**Hiperpigmentación de la piel o uñas**

- ¿Presenta aumento en la coloración de las uñas o piel? Si No
- ¿Es esta localizada o abarca una zona amplia? Si No

**Lagrimeo excesivo**

- ¿Ha presentado lagrimeo excesivo? Si No
- ¿Interfiere este con sus actividades cotidianas? Si No

**Mucositis**

- ¿Ha sufrido de enrojecimiento en la cavidad oral? Si No
- ¿Ha sufrido de ulceraciones en la cavidad oral? Si No
- ¿Estás ulceraciones sangraban? Si No
- ¿Era el sangrado espontáneo y significativo en cantidad? Si No

**Nauseas**

- ¿Ha experimentado nauseas? Si No
- ¿Han interferido con su alimentación requiriendo suplementos alimenticios distintos a la dieta común? Si No
- ¿De qué tipo?

**Neuritis óptica**

- ¿Ha experimentado visión borrosa? Si No
- ¿Ha experimentado cambios en los colores? Si No
- ¿Ha sufrido la pérdida repentina de la visión? Si No
- ¿Alguno de estos síntomas interfiere con sus actividades del diario vivir? Si No

**Rash**

- ¿Presenta usted erupciones, descamación o enrojecimiento en la piel, en un área distinta de las manos o pies? Si No
- Describa el tamaño e intensidad de estos fenómenos

**Rubefacencia**

- ¿Ha presentado enrojecimiento repentino de la cara? Si No

**Síndrome mano pie**

- ¿Ha sufrido enrojecimiento de la piel de los pies o manos? Si No
- ¿Con dolor o descamación? Si No
- ¿Ha sufrido heridas ulcerosas? Si No

**Vómitos**

¿Ha tenido vómitos?

Si No

¿Cuántas veces al día (máximo)? Describa:

### Encuesta Protocolo Cáncer de Colon-Recto Folfox

#### Alopecia

¿Ha presentado caída del cabello?		Si	No
¿Esta caída es por mechones o completa?	Mechones		Completa

#### Alteración del gusto

¿Ha experimentado alteración del gusto?		Si	No
¿Esta alteración se ha presentado como un gusto desagradable o una pérdida de él?			
Si	No		
¿Ha debido cambiar su dieta debido a esto?		Si	No

#### Anorexia

¿Ha experimentado pérdida del apetito que no sea causada por alguna afección relacionada al tracto gastrointestinal?		Si	No
¿Cuánto peso ha perdido?			
¿Ha requerido asistencia intravenosa?		Si	No

#### Constipación

¿Ha tenido una defecación infrecuente, dificultosa o evacuación incompleta?	Si	No
¿Han sido estos síntomas persistentes?	Si	No
¿Ha debido utilizar laxantes de manera regular?	Si	No
¿Ha interferido esto de manera significativa con su vida cotidiana?	Si	No

#### Diarrea

¿Ha presentado diarrea?	Si	No
¿Cuántas deposiciones al día ha realizado?		
¿Han aumentado las evacuaciones como paciente ostomizado?	Si	No
¿Ha requerido hospitalización debido a esta condición?	Si	No

#### Dolor abdominal

¿Presentó dolor abdominal?	Si	No
¿Tuvo que recurrir a analgésicos o al Médico debido a estas molestias?	Si	No
¿Interferían las molestias con actividades cotidianas?	Si	No

#### Estomatitis

¿Ha presentado inflamación o ampollas en la cavidad oral o vías aéreas?	Si	No
¿Tuvo que realizar alteraciones en la dieta normal?	Si	No
¿Tuvo dificultades para alimentarse?	Si	No

#### Fatiga

¿Ha experimentado fatiga o cansancio sobre el nivel normal?	Si	No
¿Interfirió esta con sus actividades cotidianas?	Si	No

**Fiebre**

- ¿Ha presentado fiebre? Si No
- ¿Cuánto marcó el termómetro en el episodio febril? Describa:

**Fotosensitividad**

- ¿Ha presentado un enrojecimiento mas allá de lo común en la piel al exponerse a la luz o que al exponerse a la luz se agrave y se extienda el enrojecimiento? Si No
- ¿Es este enrojecimiento doloroso? Si No
- ¿Se descama la piel afectada? Si No

**Hiperpigmentación de la piel o uñas**

- ¿Presenta aumento en la coloración de las uñas o piel? Si No
- ¿Es esta localizada o abarca una zona amplia? Si No

**Nauseas**

- ¿Ha experimentado nauseas? Si No
- ¿Han interferido con su alimentación requiriendo suplementos alimenticios distintos a la dieta común? Si No
- ¿De qué tipo?

**Neuritis óptica**

- ¿Ha experimentado visión borrosa? Si No
- ¿Ha experimentado cambios en los colores? Si No
- ¿Ha sufrido la pérdida repentina de la visión? Si No
- ¿Alguno de estos síntomas interfiere con sus actividades del diario vivir? Si No

**Neuropatía periférica**

- ¿Ha experimentado alguno de los siguientes síntomas en las extremidades? Marque: Hormigueo, adormecimiento, presión, frio, calor en las zonas afectadas sin estimulo
- ¿Interfiere esto en sus actividades cotidianas? Si No

**Rash**

- ¿Presenta usted erupciones, descamación o enrojecimiento en la piel, en un área distinta de las manos o pies? Si No
- Describa el tamaño e intensidad de estos fenómenos

**Síndrome mano pie**

- ¿Ha sufrido enrojecimiento de la piel de los pies o manos? Si No
- ¿Con dolor o descamación? Si No
- ¿Ha sufrido heridas ulcerosas? Si No

**Vómitos**

¿Ha tenido vómitos?

Si

No

¿Cuántas veces al día (máximo)? Describa:

### Encuesta Protocolo Cáncer de Colon-Recto Gramont

#### Alopecia

¿Ha presentado caída del cabello?		Si	No
¿Esta caída es por mechones o completa?	Mechones		Completa

#### Desordenes en las uñas

¿Ha presentado decoloración en las uñas, abultamientos o picaduras?		Si	No
¿Presentó pérdida de uña, parcial o completa?		Si	No
¿Interfiere esta condición con las sus actividades del diario vivir?		Si	No

#### Diarrea

¿Ha presentado diarrea?		Si	No
¿Cuántas deposiciones al día ha realizado?			
¿Han aumentado las evacuaciones como paciente ostomizado?		Si	No
¿Ha requerido hospitalización debido a esta condición?		Si	No

#### Fotosensitividad

¿Ha presentado un enrojecimiento mas allá de lo común en la piel al exponerse a la luz o que al exponerse a la luz se agrave y se extienda el enrojecimiento?		Si	No
¿Es este enrojecimiento doloroso?		Si	No
¿Se descama la piel afectada?		Si	No

#### Hiperpigmentación de la piel o uñas

¿Presenta aumento en la coloración de las uñas o piel?		Si	No
¿Es esta localizada o abarca una zona amplia?		Si	No

#### Lagrimeo excesivo

¿Ha presentado lagrimeo excesivo?		Si	No
¿Interfiere este con sus actividades cotidianas?		Si	No

#### Mucositis

¿Ha sufrido de enrojecimiento en la cavidad oral?		Si	No
¿Ha sufrido de ulceraciones en la cavidad oral?		Si	No
¿Las ulceraciones sangraban?		Si	No
¿Era el sangrado espontáneo y significativo en cantidad?		Si	No

#### Nauseas

¿Ha experimentado nauseas?		Si	No
¿Han interferido con su alimentación requiriendo suplementos alimenticios distintos a la dieta común?		Si	No
¿De qué tipo?			

**Neuritis óptica**

¿Ha experimentado visión borrosa?	Si	No
¿Ha experimentado cambios en los colores?	Si	No
¿Ha sufrido la pérdida repentina de la visión?	Si	No
¿Alguno de estos síntomas interfiere con sus actividades del diario vivir?	Si	No

**Rash**

¿Presenta usted erupciones, descamación o enrojecimiento en la piel, en un área distinta de las manos o pies?	Si	No
Describa el tamaño e intensidad de estos fenómenos		

**Síndrome mano pie**

¿Ha sufrido enrojecimiento de la piel de los pies o manos?	Si	No
¿Con dolor o descamación?	Si	No
¿Ha sufrido heridas ulcerosas?	Si	No

**Vómitos**

¿Ha tenido vómitos?	Si	No
¿Cuántas veces al día (máximo)? Describa:		

## **Anexo N° 4: CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA**

*Implementación de formulario para la detección de reacciones adversas a medicamentos en la unidad de oncología del hospital Carlos Van Buren.*

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad de preguntar acerca de cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas.

Una vez haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento

### **Justificación del Estudio**

El uso de medicamentos está asociado a la probabilidad de que se susciten ciertos eventos adversos, distintos del objetivo principal de la medicación y que pueden entorpecer el tratamiento. En el caso de los medicamentos antineoplásicos utilizados para combatir el Cáncer la incidencia de estos eventos adversos generalmente es muy alta, por lo tanto, la realización de un estudio que permita conocer la cantidad y características de estos eventos, acontecidos en un periodo de tiempo definido, representará una herramienta de utilidad en el tratamiento de futuros pacientes.

### **Objetivo del Estudio**

Elaboración e implementación de un sistema de identificación, graduación y registro de RAM para los protocolos de tratamiento empleados en las terapias del cáncer.

### **Procedimiento**

El estudio en primer lugar consistirá en una serie de preguntas relacionadas a las reacciones adversas y sus correspondientes tratamientos medicamentosos, resguardando siempre la confidencialidad de la información obtenida, en un formato de encuesta, que podrá contestar cuando sea su control con el oncólogo o bien su quimioterapia.

En segundo lugar se realizara una entrevista de corta duración con el encargado de llevar a cabo el estudio, sumado a un seguimiento en el tiempo de su condición para evaluar los posibles efectos adversos.

Todos los datos personales solicitados son absolutamente confidenciales.

Cabe destacar que el paciente está facultado para abandonar el estudio en cualquier momento que estime conveniente sin consecuencias desfavorables para su persona.

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. Convengo en participar en este estudio de investigación.

**Anexo N° 5 Distribución de las RAM según reacción adversa y tipo de cáncer.**

	Mama	Testicular	Colon	Gástrico	Ovario	Total	Porcentaje
<b>Alopecia</b>	33	10	10		8	61	13,7%
<b>Nauseas</b>	15	7	10	3	5	40	9,0%
<b>Vómitos</b>	16	5	9	1	4	35	7,9%
<b>Diarrea</b>	12		10	3	5	30	6,8%
<b>Neurop. Periférica</b>	9	2	10		6	27	6,1%
<b>Anorexia</b>	16	3	3		4	26	5,9%
<b>Neutropenia</b>	14		6		2	22	5,0%
<b>Fatiga</b>	9	4	7			20	4,5%
<b>Hipersensibilidad</b>	10	3	2		3	18	4,1%
<b>Mialgias</b>	12				4	16	3,6%
<b>Dolor de cabeza</b>	14					14	3,2%
<b>Constipación</b>		5	6			11	2,5%
<b>Lagrimo excesivo</b>	9		1	1		11	2,5%
<b>Cambios de humor</b>	10					10	2,3%
<b>Mucositis</b>	8	2				10	2,3%
<b>Estomatitis</b>			6	2		8	1,8%
<b>Hiperpigmentación</b>	7	1				8	1,8%
<b>Síndrome mano pie</b>			7			7	1,6%
<b>Dolor abdominal</b>		3	3			6	1,4%
<b>Alteración del gusto</b>		5				5	1,1%
<b>Foto sensibilidad</b>	5					5	1,1%
<b>Anemia</b>		1			3	4	0,9%
<b>Cambio en Uñas</b>	4					4	0,9%
<b>Cistitis Sangrante</b>	3	1				4	0,9%
<b>Infecciones</b>	4					4	0,9%
<b>Alteración del gusto</b>			3			3	0,7%
<b>Cambios cutáneos</b>	3					3	0,7%
<b>Hipo</b>		3				3	0,7%
<b>Leucopenia</b>			2	1		3	0,7%
<b>Ototoxicidad</b>		3				3	0,7%
<b>Somnolencia</b>		3				3	0,7%
<b>Trombocitopenia</b>	2	1				3	0,7%
<b>Arritmia</b>	2					2	0,5%

**Anexo N° 5**  
**(continuación)**

	<b>Mama</b>	<b>Testicular</b>	<b>Colon</b>	<b>Gástrico</b>	<b>Ovario</b>	<b>Total</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Dolor en el sitio de inyección</b>	2					2	0,5%
<b>Escalofríos</b>		2				2	0,5%
<b>Fiebre</b>		1	1			2	0,5%
<b>Acidosis Met.</b>		1				1	0,2%
<b>Confusión</b>		1				1	0,2%
<b>Edema</b>					1	1	0,2%
<b>Hipotensión</b>	1					1	0,2%
<b>Hipertensión</b>		1				1	0,2%
<b>Nefrotoxicidad</b>		1				1	0,2%
<b>Neumonitis</b>		1				1	0,2%
<b>Sequedad Vaginal</b>	1					1	0,2%
<b>Taquicardia</b>		1				1	0,2%
<b>Total</b>	221	71	96	11	45	444	100%