

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA**

**UNAN- LEON**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS**



*Tesis para optar al título de*

*Licenciados Químico - Farmacéutico.*

**“Evaluación del Perfil de Seguridad de la Terapia Antineoplásica  
empleada a las pacientes con Cáncer Cervicouterino ingresadas al Hospital  
Regional César Amador Molina de Matagalpa,  
Enero - Octubre del año 2008”.**

**Autores:** William Alexis Montenegro Chavarría  
Geovany Urbina Sánchez  
Abel Antonio Montes Cajina

**Tutor y Asesor Metodológico:** Dr. Byron Josué Muñoz A.  
Profesor titular de Farmacología  
Facultad de Medicina.

León, Marzo de 2009

**“A la Libertad, por la Universidad”**



## **RESUMEN**

Evaluación del perfil de seguridad de la terapia antineoplásica empleada en pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino”, en Hospital Regional César Amador Molina de Matagalpa, Enero-Octubre 2008. Autores: *Montenegro Chavarría, W. A, Urbina Sánchez, G, Montes Cajina, A. A, Muñoz Antón, B. J.*

Palabras Claves: *Antineoplásicos, Cáncer Cervicouterino, Perfil de Seguridad, Reacciones Adversas.*

El cáncer cervicouterino es una patología que se origina en el epitelio del útero, que se manifiesta a través de lesiones precursoras de lenta y progresiva evolución. Para impedir la proliferación de las células cancerosas hacia los diversos tejidos, se emplea un grupo de fármacos denominados antineoplásicos, entre los que se destacan los citostáticos.

Este estudio se clasifica según farmacoepidemiología como un estudio de reporte de eventos adversos, se caracteriza por ser un estudio descriptivo y de corte transversal, realizado en el Hospital Regional César Amador Molina de Matagalpa. En el período de Enero – Octubre del 2008, con el propósito de determinar el perfil de seguridad de la terapia antineoplásica.

Se encontró que el grupo de edad de las pacientes adultas con cáncer cervicouterino correspondió al grupo de 45 – 59 años de edad (48.5%), podemos afirmar que el mayor número de diagnósticos histopatológicos fueron CaCu invasor, CaCu x clínica y CaCu IIA, entre otros. Los antineoplásicos prescritos en orden de frecuencia fueron: Cisplatino, Carboplatino, Ciclofosfamida, Metotrexate.

Al concluir este estudio se puede decir que el perfil de seguridad de los antineoplásicos en términos generales es relativamente inseguro, ya que estos fármacos producen graves reacciones adversas que se presentan con frecuencia y que a la paciente le son difíciles de tolerar, aunque en la mayoría de los casos la única alternativa que queda es someterse al tratamiento para impedir la proliferación de las células cancerígenas a los diversos tejidos.



## **OPINION DEL TUTOR**

El suscrito profesor titular de farmacología clínica, considera que el trabajo monográfico titulado: **“EVALUACIÓN DEL PERFIL DE SEGURIDAD DE LA TERAPIA ANTINEOPLÁSICA EMPLEADA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER CERVICOUTERINO”, EN EL HOSPITAL REGIONAL CÉSAR AMADOR MOLINA DE MATAGALPA, ENERO-OCTUBRE 2008, realizado por:**

**William Alexis Montenegro Chavarría.**

**Geovany Urbina Sánchez.**

**Abel Antonio Montes Cajina.**

Cumple con los requisitos necesarios para ser sometido a consideración del tribunal examinador que la Facultad de Ciencias Químicas considere y ser defendido con excelencia por lo sustentante.

Los investigadores durante la realización de este trabajo demostraron suficiente capacidad científica, disciplina y responsabilidad.

Los resultados y conclusiones a las que llegaron los autores pueden ser de utilidad como un elemento de referencia en la realización de sistema de monitoreo y evaluación de terapéutica empleadas que incluyen fármacos con un perfil de riesgo elevado a su vez ser de utilidad para la justificación y futura ejecución del sistema de farmacovigilancia en atención secundaria contribuyendo con datos fármacoepidemiológicos de escasa publicación en Nicaragua.

---

Dr. Byron Muñoz Antón.

Tutor de investigación.



## **DEDICATORIA**

Hoy después de tantos esfuerzos, dedicación y anhelo de superación, he logrado alcanzar uno de mis sueños, al fin hoy es una realidad que solo fue posible gracias a:

DIOS. El ser supremo y misericordioso que en cada instante de mi vida me ha brindado sabiduría, paciencia, entrega y amor en todas y cada una de las cosas que hago; además por enseñarme que después de la oscuridad, se encuentra la luz de la esperanza. Gracias Padre Celestial.

MIS PADRES. Sr. Alejandro Montenegro Zeledón y Sra. Lucina Emilia Chavarría Montenegro. Dones del cielo, los cuales han sido el regalo mas grande que Dios a dado a mi vida, gracias papá y mamá por haberme guiado hacia el buen camino, brindándome sus consejos y empeño para que yo fuese una persona de bien. Debo decirles que sin ustedes no hubiese sido posible culminar mi carrera y alcanzar este sueño tan anhelado, infinitamente gracias.

A MIS HERMANOS. Yajaira de Fátima Montenegro Chavarría y Wilmer Alexander Montenegro Chavarría, por ser a parte de mis hermanos mis fieles amigos, los que me han acompañado toda mi vida. Gracias hermanos por brindarme su amor y ayuda incondicional en todo momento.

A MIS AMIGOS. Porque en todo momento ya sea bueno o malo, siempre han estado conmigo compartiendo mis alegrías y tristezas. Gracias amigos porque contribuyeron en gran manera al logro de esta meta que hoy por fin alcanzo.

A todas las personas que contribuyeron a la realización de este trabajo. Mis más sinceros agradecimientos.

*William Alexis Montenegro Chavarría.*



## **DEDICATORIA**

Doy gracias a:

DIOS todo poderoso por concederme el don de la vida, por iluminarme el camino brindándome sabiduría y misericordia e ilustrar mi entendimiento para preparar mi misión en la vida y por enseñarme que la perseverancia es un medio importante para alcanzar la meta.

MIS PADRES Sr. Valentín A. Urbina Sánchez y Sra. S. Silvia Sánchez Rayo por darme la confianza, cariño, comprensión, amor y apoyo incondicional, sus esfuerzos y sacrificio a lo largo de estos años y de mi vida inculcándome valores para mi formación personal y espiritual, por quien agradezco a Dios a diario por la fortuna de tener los mejores padres Este logro es de ustedes. Los amo.

MIS HERMANOS Dra. Miguela A., Jorlene A. y Georling Urbina Sánchez, quienes me han apoyado a lograr las metas propuestas, por que de ellos he recibido cariño, amor, paciencia y por contribuir a mi realización personal. Los Quiero Mucho.

MIS AMIGAS quienes con sus consejos, alegría, solidaridad, cariño y amistad incondicional y desinteresada han colaborado para la culminación de esta meta.

El Lic. Alfredo Elvir Blandín y el Lic. Juan A Tórrez Mejía por darme su cariño, comprensión y apoyo en todos los momentos difíciles de mi carrera.

Y a todas aquellas personas y familiares que formaron parte de este sueño y que de alguna u otra manera pusieron su granito de arena para la realización de esta meta. Pedí a Dios fortaleza para poder triunfar y el me hizo débil para que aprendiera humildemente a obedecer, le pedí poder para ser orgullo de los hombres y me dio debilidad para sentir necesidad de el.

***Geovany Urbina Sánchez.***



## **DEDICATORIA**

Gracias SEÑOR, por haberme permitido culminar mi carrera, por ser la luz que ilumina el sendero de mi vida y por haber hecho realidad mi sueño.

A MIS PADRES: Quienes han sido todos estos años mi fortaleza y han brindado su apoyo incondicional a diario, ya que sin ellos no hubiera realizado mis sueños y mi formación profesional. A mi madre, **Marlene Cajina Pastora** por ser una mujer ejemplar en mi vida que a pesar de la distancia me ha protegido con sus consejos y me ha enseñado a vivir en rectitud, unión y servicio a los demás.

A MI HERMANA Lic. Karen Elieth Montes Cajina que siempre fue un pilar guía para yo poder salir adelante en mis estudios y formación.

A MI ABUELITA: Melida Guido que siempre velo por mi salud y estudio.

A LA FAMILIA: "Roque Trujillo" por su apoyo, y amor que me ha brindado.

A MI NOVIA: Lic. Ericka Yanira Roque por sus consejos, cariño, amor, confianza, paciencia y por haber colaborado en la realización de esta tesis.

A MIS AMIGOS, por su apoyo que me han brindado en todo momento.

*Abel Antonio Montes Cajina.*



## **AGRADECIMIENTO**

En especial a:

Dios el ser supremo que a cada instante nos ilumina el camino que recorreremos brindándonos amor, sabiduría, esperanza, paciencia y entrega, permitiéndonos realizar este trabajo, gracias por su infinita misericordia.

Nuestros padres por ser los pilares fundamentales en nuestras vidas, gracias señor por habernos bendecido con ellos, quienes en los momentos mas difíciles de la carrera nos brindaron amor, ayuda incondicional y todo su apoyo tanto moral, económico como espiritual, permitiéndonos culminar una de nuestras metas.

De manera especial al Dr. Byron Muñoz Antón, por haber compartido con nosotros sus conocimientos, y por brindarnos su colaboración, orientación, paciencia, respeto, comprensión, apoyo incondicional y confianza para la realización del estudio.

Nuestros profesores que con su abnegada labor desinteresada colaboraron a nuestra formación profesional.

Agradecemos de todo corazón a todas las personas que contribuyeron a la realización de este trabajo monográfico.



## **INDICE**

<b>I. Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>II. Antecedentes.....</b>	<b>4</b>
<b>III. Justificación.....</b>	<b>5</b>
<b>IV. Planteamiento del Problema.....</b>	<b>6</b>
<b>V. Objetivos.....</b>	<b>7</b>
<b>VI. Marco Teórico.....</b>	<b>9</b>
<b>VII. Diseño Metodológico.....</b>	<b>44</b>
<b>VIII. Resultados.....</b>	<b>51</b>
<b>IX. Discusión.....</b>	<b>56</b>
<b>X. Conclusión.....</b>	<b>63</b>
<b>XI. Recomendaciones.....</b>	<b>64</b>
<b>XII. Bibliografía.....</b>	<b>65</b>
<b>XIII. Anexos.....</b>	<b>68</b>





# INTRODUCCIÓN



## I. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una neoplasia que se caracteriza por el crecimiento incontrolado de células anaplásicas que tienden a invadir el tejido vecino y causar metástasis a distancia. Cada cáncer se distingue por su naturaleza, localidad o curso clínico de la lesión. La causa primaria del cáncer no se ha determinado, aunque se han detectado muchos factores potenciales. <sup>(2)</sup>

El cáncer cervicouterino en los inicios del siglo XXI sigue teniendo enormes repercusiones en las mujeres de todo el mundo sin importar las edades, lo cual no es común que acontezca antes de los 35 años, su riesgo aumenta progresivamente hasta los 60 años de edad; 95% de los cánceres invasivos ocurren en multíparas, especialmente para aquellas que viven en los países en desarrollo como Nicaragua.

En Nicaragua dos terceras partes de los tumores malignos se presentan posterior a los cincuenta años de edad; estos casos representan el 9.0% de las causas de muerte en las mujeres, correspondiéndole al Cáncer Cérvico-Uterino el 20.0% en este campo; este tipo de cáncer tiene una tendencia al incremento por una baja cobertura de la citología, la cual alcanza solamente el 10.7% de las mujeres en riesgo. <sup>(20)</sup>

La mortalidad por Cáncer Cervicouterino en mujeres representa el 45.0% de los casos. El Ministerio de Salud en el 2002 reportó tasas de muerte por cáncer cérvico-uterino en 13.7 por cien mil mujeres mayores de 15 años, la cual supera el doble de las tasas por mortalidad materna el 6.5 por cien mil mujeres mayores de 15 años. <sup>(20)</sup>

La tasa de mortalidad por cáncer cérvico-uterino en mujeres de 35 y más años para el año 2003 era de 28 por cien mil mujeres en edad fértil y se espera que en los próximos años las mismas no sufran variaciones. <sup>(20)</sup>



Por tanto esta patología requiere la terapia con fármacos antineoplásicos, lo cual repercute en la calidad de vida de la paciente y en la sobrevivencia de la misma, ya que estos fármacos traen consigo reacciones adversas poco toleradas por las pacientes, que consecuentemente influyen al abandono del tratamiento farmacológico; además de problemas al paciente y sus familiares, tales como limitaciones económicas, angustia y baja autoestima en la mujer.

Por tal razón, el presente estudio pretende evaluar el perfil de seguridad del tratamiento farmacológico empleado a las pacientes con cáncer cervicouterino, con el fin de proponer alternativas de nuevos medicamentos que sean seguros y eficaces.



## II. ANTECEDENTES

En el mundo se diagnosticaron 471,000 nuevos casos en sus diferentes etapas clínicas; de ellos, 213,000 muertes fueron secundarias a la enfermedad, por lo que ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad. Se calculó que más del 80% de esta carga se presenta en los países menos desarrollados, donde esta enfermedad es la principal neoplasia maligna entre las mujeres<sup>(2)</sup>.

En la Región de las Américas, se pronosticaron 92136 casos y 37640 defunciones por cáncer cérvico-uterino, de los cuales 83.9 y 81.2% corresponderían a América latina y el Caribe respectivamente. Hoy en día, el cáncer cérvico-uterino sigue siendo una causa preponderante de mortalidad en las mujeres a nivel mundial, aunque es la neoplasia con el mayor potencial demostrado de prevención secundaria<sup>(13)</sup>.

Los datos recientes de mortalidad de la OPS (1996 - 2001) indican una mortalidad por cáncer cérvico-uterino estandarizada por edades persistentemente alta en Nicaragua.

Según datos del departamento de patología del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello (HEODRA, León-Nicaragua) cada año se diagnostican 60-70 nuevos casos de cáncer cervical; y según el Centro Nacional de Radioterapia (CDR, Managua-Nicaragua) se registraron 1405 casos durante el período de 1995 a 1998.

Se han realizado estudios sobre Situación epidemiológica del cáncer cérvico-uterino en el departamento de León, en Marzo 2006 y lesiones premalignas y malignas de cérvix uterino en Matagalpa Diciembre del 2000, pero hasta el momento no se han reportado estudios que evalúan el perfil de seguridad de los antineoplásicos.



### **III. JUSTIFICACION**

El cáncer cérvico-uterino es un problema de salud pública a nivel mundial y Nicaragua no está exenta de esta patología. En el período de 1982 a 1991 el cáncer cérvico-uterino ocupó el primer lugar dentro de las siete primeras causas de muerte por neoplasia maligna en el país <sup>(14)</sup>.

El impacto de esta patología se podría reducir de manera significativa a través de programas integrados de detección y tratamiento de estadios premalignos o de lesiones malignas tempranas <sup>(15, 16,17, 18)</sup>. Sin embargo, para la elaboración de programas efectivos se requiere de información pertinente sobre la situación epidemiológica de esta patología en las diferentes regiones del país, información de la que se carece.

Los fármacos empleados para tratar el cáncer cervicouterino u otros tipos de neoplasias, son causantes de graves reacciones adversas; es por ello que a la hora de administrar un fármaco antineoplásico es necesario valorar el beneficio/riesgo que estos tienen en el paciente y es responsabilidad del equipo multidisciplinario de salud proponer nuevas alternativas de tratamiento con menos reacciones adversas, es decir que sean más seguros.

Matagalpa es un departamento que carece de registros estadísticos sobre cáncer cérvico-uterino. Con la conducción de este estudio se pretende proveer de información básica sobre el perfil de seguridad de la terapia antineoplásica empleada a las pacientes con Cáncer cérvico-uterino en el Hospital Regional Cesar Amador Molina de Matagalpa. De esta manera, se favorecerá a los formuladores de políticas públicas y organismos gubernamentales y no gubernamentales con datos que sirvan como insumo al momento de la elaboración y/o fortalecimiento de estrategias para la selección segura de la terapia antineoplásica en estas pacientes y así poder disminuir el impacto en la población femenina.



#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es el perfil de seguridad de la terapia antineoplásica empleada en pacientes con Cáncer cervicouterino ingresadas en el hospital Regional César Amador Molina del departamento de Matagalpa de Nicaragua, en Enero - Octubre del año 2008?



# OBJETIVOS



## **V. OBJETIVOS**

### **Objetivo General:**

Establecer el perfil de seguridad de la terapia antineoplásica empleada a las pacientes con cáncer cervicouterino en Hospital Regional Cesar Amador Molina de Matagalpa, en Enero a Octubre del año 2008.

### **Objetivos Específicos:**

1. Agrupar a las pacientes de acuerdo a grupos de edad, diagnóstico histopatológico del cáncer cervicouterino.
2. Identificar los antineoplásicos utilizados con mayor frecuencia en las pacientes en estudio.
3. Clasificar la seguridad de los antineoplásicos de acuerdo a las reacciones adversas reportadas en la literatura farmacológica.
4. Establecer perfiles de seguridad de las terapias antineoplásicas empleada en las pacientes en estudio.





# MARCO TEÓRICO



## **VI. MARCO TEÓRICO**

### **CÁNCER CERVICOUTERINO**

#### **DEFINICIÓN<sup>(3)</sup>**

El cáncer cervicouterino es una alteración celular que se origina en el epitelio del cuello del útero y que se manifiesta inicialmente a través de lesiones precursoras, de lenta y progresiva evolución, que se suceden en etapas de displasia leve, moderada y severa, que evolucionan a cáncer *in situ*, en grado variable cuando esta se circunscribe a la superficie epitelial y luego a cáncer invasor cuando el compromiso traspasa la membrana basal.

El cáncer de cuello uterino es una patología conocida por el hombre desde hace muchos años. De hecho las primeras descripciones de la enfermedad se remontan a los papiros egipcios (1700 a.C.) Hacia principios de siglo pasado se marca un importante avance en materia de diagnóstico cuando George Papanicolaou publica en 1924 la técnica de tinción que permite describir células cancerosas a partir de aspirado cervical.

#### **EPIDEMIOLOGÍA<sup>(2)</sup>**

En América Latina y en México el 70% de los casos son diagnosticados en etapas localmente avanzadas (IB2-IVA), y en más del 90% corresponden al tipo epidermoide. La historia natural de esta enfermedad implica la progresión gradual por etapas intraepiteliales preinvasoras (neoplasias intraepiteliales-NIE-I, II y III o carcinoma *in situ* –CIS–, de acuerdo a la proporción del grosor del epitelio cervical comprometido<sup>(1)</sup>, se sabe que el cáncer de cuello uterino tiene 2 etapas; la etapa 1 que corresponde a las lesiones ubicadas a nivel del epitelio y que Richard las llamó desde 1967 NIC ( I, II y III) o lesiones preinvasoras hoy se sabe que el NIC I es autolimitado y que generalmente se cura solo, apenas un 5% tiene



posibilidades de llegar a un cáncer invasor, mientras que los NIC II y III si tienen más posibilidades de progresar a un cáncer invasor pero afortunadamente en un periodo largo de 10 a 12 años aproximadamente. Es en esta etapa donde se debe intervenir para interrumpir la evolución de su historia natural.

El cáncer de cuello uterino se comporta desde el punto de vista epidemiológico como una enfermedad de transmisión sexual, hoy se puede afirmar que luego de estudios serios se ha descartado entre otras a la Gonorrea, la Sífilis, la Clamidia y el Herpes Virus tipo II en su origen y está comprobada su relación con el VPH.

Las edades de máxima prevalencia son entre los 15 y 30 años para la NIE I, 30 a 34 años para NIE II, y 35 a 49 para NIE III. La tasa de progresión de la neoplasia intraepitelial cervical se encuentra entre el 6% y el 34%, explicándole la amplitud de este rango por las condiciones de diferentes países, distintas estrategias de detección precoz en distintas poblaciones, diferentes medios socioculturales y distintos estándares de atención sanitaria.

### **Incidencia**

El cáncer de cervicouterino es la neoplasia más común en países en vías de desarrollo, como Nicaragua, donde se diagnostican el 80% de los casos. En el mundo se diagnosticaron 471,000 nuevos casos en sus diferentes etapas clínicas; de ellos, 213,000 muertes fueron secundarias a la enfermedad, por lo que ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad. <sup>(2)</sup>

El análisis de morbilidad en cáncer cervicouterino se hace sobre la base de información de los casos diagnosticados en los 28 servicios que conforman la red del sistema público. En Nicaragua en el año 2000 y 2002 se diagnosticaron 1020 y 980 casos de cáncer cervicouterino invasor respectivamente. En ambos periodos la mayor incidencia se presenta entre los 35 y 54 años. La pesquisa y Control del Cáncer Cervicouterino constituye una de las actividades prioritarias del Ministerio de Salud, por su trascendencia, magnitud y posibilidades de pesquisarlo y tratarlo oportunamente. <sup>(3)</sup>



## **Mortalidad**

Se estima que el cáncer cervicouterino causa alrededor de 500.000 muertes al año en el mundo <sup>(1)</sup>. Ocupa el cuarto lugar, como causa de muerte por cáncer en la mujer. En 1987, la tasa de mortalidad ajustada por edad fue 24 por 100.000 mujeres mayores de 25 años, en el año 2001 la tasa se redujo a 15,3 por 100.000. En el mismo periodo la tasa bruta de mortalidad fue de 12 y 8,7 por 100.000 mujeres respectivamente <sup>(2)</sup>. Este cáncer tiene la mayor tasa de años potencialmente perdidos en la mujer con 129 por 100.000 mujeres <sup>(3)</sup>, siendo ésta la mayor tasa, lo que le asigna una trascendencia social y económica porque afecta a mujeres relativamente jóvenes y en edad productiva. En mujeres menores de 25 años, la mortalidad es prácticamente inexistente, el incremento progresivo en el riesgo de morir se produce a partir de los 35 años. Más del 80% de las muertes se produce en mujeres entre 40 y 60 años. El impacto de la prevención secundaria (Tamizaje por PAP) y de la prevención terciaria (oportunidad y calidad de los tratamientos) se relacionan estrechamente en los resultados que muestran los indicadores nacionales. <sup>(3)</sup>

La sobrevida está fuertemente influenciada por el factor socioeconómico, lo que reflejaría la posibilidad de acceso a programas organizados de detección precoz y tratamiento. Especialmente en las regiones en desarrollo, el control de este cáncer y de sus lesiones precursoras debiera tener un importante impacto en la salud pública. <sup>(1)</sup>

La etiopatogenia de esta enfermedad ha podido ser investigada en forma detallada gracias a avances en biología celular, molecular e inmunología. Estos avances han permitido conocer el rol del virus papiloma humano en el desarrollo de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino. <sup>(1)</sup>



## **ETIOLOGÍA (VPH).<sup>(4)</sup>**

### **Virus del Papiloma Humano y su relación con CaCU.**

El virus del papiloma humano es un grupo grande de virus de los cuales se han identificado más de 100 tipos, de éstos cerca de 40 son transmitidos sexualmente e infectan el aparato genital masculino y femenino. De estos el grupo de tipos considerados de alto riesgo (de producir cáncer) está constituido por al menos 15 tipos.

El virus del papiloma humano produce infecciones de piel y también afecta las mucosas del tracto anogenital, el oral (boca, garganta) y respiratorio.

Las lesiones anogenitales incluyen las verrugas genitales (condiloma acuminado, cresta de gallo) que son formaciones carnosas con aspecto de coliflor que aparecen en las zonas húmedas de los genitales. Las verrugas genitales, por lo común, son causadas por los tipos VPH-11 y VPH-16. Estos tipos de VPH también pueden producir verrugas en el cuello del útero, en la vagina, la uretra y el ano.

Este virus está relacionado con alteraciones del epitelio del cuello uterino denominadas neoplasia intraepitelial cervical (NIC), las cuales se han clasificado en tres grados 1, 2 y 3I. La NIC 3 en particular se considera una lesión precancerosa precursora del cáncer cervicouterino.

Los virus del papiloma humano también están relacionados con varios tipos de cáncer, entre los cuales se incluyen: cáncer del cuello del útero (cervicouterino) y cáncer de varios órganos, tales como: amígdala, faringe, esófago, mama, próstata, ovario, uretra y de piel.

El cáncer del cuello uterino es el segundo cáncer de la mujer en frecuencia en todo el mundo después del cáncer de mama y es el principal cáncer de la mujer en la mayoría de los países en vías de desarrollo, donde ocurre el 80% de los casos de cáncer de cuello uterino.



## **Clasificación del Virus del Papiloma Humano**

Los virus de papiloma humano se dividen en dos grandes grupos dependiendo del riesgo que tienen de provocar lesiones cancerígenas: alto y bajo riesgo.

Se denomina factor de riesgo a aquel factor asociado con el riesgo de desarrollo de una enfermedad pero no suficiente para causarla. Es necesario la presencia de otros factores asociados para causar la enfermedad (en el caso del VPH otros factores son: conducta sexual, mala nutrición, tabaquismo, etc.).

### **VPH de Bajo Riesgo**

Virus de papiloma humano de bajo riesgo se les llama a aquellos cuyo riesgo de provocar cáncer es bajo y son el VPH 6, 11, 40, 42, 53, 54 y 57. Los VPH que provocan verrugas genitales, también llamado condiloma acuminado y cresta de gallo, están en este grupo.

Los tipos de VPH de bajo riesgo pueden causar cambios leves en el cuello del útero de una mujer. Estos cambios no conducen al cáncer. No son perjudiciales y desaparecen con el tiempo.

### **VPH de Alto Riesgo**

Los virus de papiloma humano de alto riesgo son los que se encuentran con mayor frecuencia asociados en los casos de cáncer de cuello uterino e incluyen el VPH 16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56 y 58. De estos tipos el VPH 16 y el 18 son, sin duda, los más importantes dado que se encuentran con más frecuencia vinculados al cáncer cervicouterino.

Por lo general, la infección de VPH de alto riesgo no causa problemas de salud a nadie. Pero, en ocasiones, la infección por este tipo de virus puede provocar cambios celulares. Con



el tiempo, estos cambios celulares pueden conducir al cáncer, si no son tratados. Sólo la infección persistente de VPH de alto riesgo (aquella que no desaparece durante años) aumenta el riesgo de cáncer en las personas.

### **Modo de Transmisión**

Las infecciones en el cuello uterino y en la vagina por lo general se transmiten por contacto sexual; no obstante, hay evidencia de otras formas de contagio como son: instrumentos médicos inadecuadamente esterilizados y juguetes sexuales. Otra forma de contagio, aunque poco frecuente, es de la madre al niño durante el parto en los casos que existen verrugas genitales en el canal vaginal.

Las verrugas vulgares pueden autoinocularse. Las verrugas genitales pueden transmitirse por contacto directo de la piel con las verrugas.

### **Período de incubación:**

Es muy variable, por lo general de dos a tres meses, aunque puede ser de años. La mayoría de las infecciones transcurren sin lesiones aparentes y desaparecen sin dejar evidencias de la infección. Un porcentaje pequeño de las infecciones persisten al cabo del tiempo (5-10%) provocando lesiones que podrían evolucionar a lesiones precancerosas (neoplasia intraepitelial cervical grado 3, NIC 3) o cáncer al cabo de los años (10 a 12 años).

### **Frecuencia de la Infección por Virus del Papiloma Humano <sup>(1)</sup>**

Los virus papiloma son un género de virus agrupados juntos por su tumorigenicidad y homogeneidad de DNA, que afectan a vertebrados. Actualmente se conocen más de 70 tipos de virus papiloma humanos (HPV), mostrando cada tipo un tropismo particular por sitios anatómicos específicos, siendo comunes las infecciones de piel y de mucosas del tracto oral, respiratorio y anogenital. La International Agency for Research on cancer (IARC) de la OMS



los clasifica como “carcinogénicos” (tipos 16 y 18), “probablemente carcinogénicos” (tipos 31 y 33), y “posiblemente carcinogénicos” (otros excepto 6 y 11).

El riesgo relativo de la asociación entre infección por HPV y neoplasia cervicouterina es de alta magnitud, en el rango de 20 a 70. Este rango es mayor que para la asociación entre tabaquismo y cáncer pulmonar y es comparable solamente al de la asociación entre hepatitis B crónica y cáncer hepático, relaciones causales que son indiscutibles.

El VPH 16 es el virus de alto riesgo que se encuentra con mayor frecuencia (3.6% de la población estudiada). Por su parte, los tipos 16, 58, 18 y 31 fueron los tipos de VPH que se encontraron con más frecuencia en las mujeres diagnosticadas con NIC 3 y cáncer.

En el mundo la mayor frecuencia de virus de papiloma humano de alto riesgo se encuentran en África y América Latina (los virus más frecuentes son VPH 16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56 y 58) De éstos el más frecuente en América Latina es el VPH-16. En Centroamérica y Suramérica también son frecuentes los virus de alto riesgo VPH-33, VPH-39 y VPH-59.

### **Factores de Riesgo asociados al VPH para el Desarrollo de Cáncer Cervicouterino <sup>(2)</sup>**

Solo una pequeña parte de las infecciones crónicas por VPH evolucionan de neoplasia intraepitelial cervical I (NIC I) a NIC II, NIC III y cáncer cervicouterino. Se han encontrado algunos factores de riesgo asociados al VPH que son determinantes para que esta evolución hacia el cáncer se dé; entre estos se tiene: Infección cervical por virus de Papiloma Humano.

1. Primer coito a edad temprana.
2. Infección cervical por virus Herpes Simple tipo II.
3. Primer embarazo a edad temprana.
4. Multiparidad.
5. Pareja sexual de riesgo.
6. Nunca haberse practicado un examen citológico cervical.





7. Grupo socioeconómico bajo.
8. Enfermedad de Transmisión Sexual.
9. Tabaquismo.
10. Deficiencia de folatos y vitamina A, C y E.
11. Raza negra.
12. Factor masculino (Carcinoma de pene, antecedente de compañera sexual con cáncer de cérvix).
13. Otras neoplasias ginecológicas (cáncer de vulva).
14. Exposición en útero a Dietilestilbestrol.
15. La paridad y la mala atención obstétrica contribuyen para las alteraciones morfológicas del cérvix uterino.

**Dentro de estos factores de riesgo los más importantes son:**

1. Conducta sexual
2. Consumo de tabaco.
3. Mujeres con alto número de embarazos
4. Sistema inmunológico deprimido.
5. Uso prolongado de anticonceptivos
6. Malnutrición.

## **SINTOMATOLOGÍA**

En una revisión de 1.657 casos realizada por Hacker, se presentan los siguientes datos: hemorragia genital 63%, asintomática 18%, leucorrea 13%, hemorragia postcoito 4% y dolor pélvico 2%. El promedio de duración previa al diagnóstico es de 4.5 meses; que en los estadios tempranos los pacientes están asintomáticos y en los muy avanzados refieren síntomas rectales, vesicales, dolor pélvico insoportable, además de los miembros inferiores, debilidad, pérdida de peso y anemia.



## **CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA**

### **I. EPITELIALES**

#### 1. Carcinoma Escamoso:

- ✓ Células queratinizantes.
- ✓ Células no queratinizantes.
- Células grandes
- Células pequeñas

#### 2. Adenocarcinoma:

- ✓ Endocervical típico o clásico.
- ✓ Endometriode.
- ✓ De células claras.
- ✓ Mucinoso papilar.
- ✓ Seroso papilar.
- ✓ Mucinoso intestinal.

#### 3. Variantes específicas de adenocarcinoma:

- ✓ Adenoma maligno (desviación mínima, muy bien diferenciado).
- ✓ Adenoide quístico.
- ✓ Mesonéfrico.



4. Carcinoma epitelial mixto:

- ✓ Adenoescamoso.
- ✓ Glassy cell.
- ✓ Mucoepidermoide.
- ✓ Dual primario.

5. Carcinoma Neuroendocrino:

- ✓ Carcinoide.
- ✓ De células pequeñas.

**II. MESENQUIMATOSOS**

- ✓ Sarcomas.
- ✓ Adenosarcomas.
- ✓ Carcinosarcomas.
- ✓ Leiomiosarcomas.

**III. RAROS**

- ✓ Melanomas.
- ✓ Coriocarcinoma primario.
- ✓ Linfoma.
- ✓ Metastáticos



**ESTATIFICACIÓN CLÍNICA SEGÚN FIGO.**

<b>FIGO</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>
Estadio 0	Carcinoma in situ (carcinoma preinvasivo).
Estadio 1	Carcinoma limitado al cuello uterino (la extensión al cuello Uterino debe ser despreciada).
IA	Invasión temprana al estroma (menor de 3mm y menor de 7 mm de extensión horizontal).
A <sub>21</sub>	Invasión al estroma con una profundidad mayor de 3mm.
IB	Inferior a 5mm con extensión horizontal menor de 7 mm. Lesiones limitadas al cuello uterino divididas así:
IB <sub>1</sub>	Lesión menor de 4 cm.
IB <sub>2</sub>	Lesión mayor de 4 cm.
Estadio II	El carcinoma se extiende fuera del cuello, sin llegar a la pared pélvica y/o vagina sin llegar al tercio inferior.
IIA	Con invasión vaginal (sin invasión parametrial).
I Ib	Con invasión parametrial.
IVA	Invasión a la mucosa vesical o rectal o extensión más allá de la pelvis verdadera.

**Tomada de referencia N° 13**



## **DIAGNÓSTICO (DETECCIÓN PRECOZ) “PAPANICOLAU”.<sup>(2)</sup>**

El "Papanicolau", conocido también como "citología", es un examen de células recogidas del cuello uterino y la vagina. Este método, desarrollado en 1928, por el médico griego George Papanicolau, se convirtió, poco a poco, en una prueba inseparable de una revisión ginecológica completa. A tal grado que, toda mujer debe someterse a ella luego de iniciar las relaciones sexuales en forma periódica, preferiblemente una vez al año. Se recomienda que la mujer, evite, 48 horas antes:

- ✚ *Tener relaciones sexuales*
- ✚ *Hacerse lavados vaginales*
- ✚ *No debe haberse hecho una ecografía transvaginal*
- ✚ *Tampoco haberse colocado óvulos, cremas vaginales y/o espermicidas*

### **Pronóstico<sup>(2)</sup>:**

Entre más temprano se diagnostique el cáncer uterino mejor es el pronóstico. Hasta un 90% sobreviven a los 5 años luego del diagnóstico cuando la enfermedad está localizada en el útero. Sin embargo si hay invasión al recto o la vejiga o a cualquier otro órgano abdominal, la supervivencia a los 5 años es tan solo del 9% de las pacientes.

## **TRATAMIENTO DEL CÁNCER CERVICOUTERINO.<sup>(10)</sup>**

El objetivo del tratamiento del cáncer es erradicar el cáncer. Si este objetivo no puede lograrse, el objetivo pasa a ser la paliación, la disminución de los síntomas, y la conservación de la calidad de vida al tiempo que se intenta prolongar esta. Todos los tratamientos contra el cáncer tienen el potencial de causar daño, y es posible que se administre un tratamiento que produzca toxicidad sin generar un efecto beneficioso a cambio y que el índice terapéutico de



muchas intervenciones es muy estrecho. El principio que rige el tratamiento del cáncer es *primun succerrere* (primero socorrer).

Uno de los desafíos del tratamiento del cáncer radica en utilizar las diversas modalidades de tratamiento de forma aislada y en combinación de tal manera que se potencien al máximo las posibilidades de beneficio para el paciente.

Los tratamientos del cáncer se dividen en cuatro grupos principales:

1. **Cirugía** (extracción del cáncer en una operación)
2. **Radioterapia** (uso de rayos X de alta energía para eliminar las células cancerosas incluida la terapia foto dinámica)
3. **Quimioterapia** (uso de medicamentos para eliminar las células cancerosas, incluida la terapia hormonal).<sup>(8, 10)</sup>
4. **Terapia Biológica** (incluida la inmunoterapia, los agentes diferenciadores y los agentes dirigidos a la biología de las células cancerosas).

La quimioterapia y la terapia biológica suelen ser tratamientos sistémicos. El cáncer actúa en muchos sentidos como un órgano que regula su propio crecimiento. Los cánceres no han establecido un límite apropiado respecto a cuanto crecimiento se debe permitir. Los órganos normales y los cánceres comparten la propiedad de tener una población de células en ciclo y en renovación constante y una población de células que no se encuentra en ciclo. En los cánceres, las células que no se están dividiendo son heterogéneas.

## **PRINCIPIOS DE LA CIRUGÍA DEL CÁNCER**<sup>(10)</sup>

La cirugía se utiliza para la prevención, el diagnóstico, la estadificación, el tratamiento (de la enfermedad localizada y metastásica), la paliación y la rehabilitación del cáncer.



El cáncer puede prevenirse mediante cirugía en las personas que se someten a la resección de lesiones premalignas y en las que tienen un riesgo superior al normal de padecer un cáncer a consecuencia de una enfermedad subyacente o una anomalía del desarrollo.

El médico puede emplear uno de varios tipos de cirugía disponibles para el carcinoma in situ con el fin de destruir el tejido canceroso:

- La criocirugía consiste en la eliminación del cáncer por congelamiento.
- La cirugía con rayo láser consiste en el uso de un haz de luz intensa para eliminar células cancerosas. <sup>(8)</sup>

## **PRINCIPIO DE LA RADIOTERAPIA <sup>(10)</sup>**

### **Propiedades físicas y efectos biológicos.**

La radioterapia es una forma física de tratamiento que lesiona cualquier tejido que encuentre a su paso. Las células tumorales parecen ser algo más sensibles a los efectos letales de la radiación que los tejidos normales debidos principalmente a las diferencias en la capacidad de reparar el ADN subletal y otras lesiones. La lesión de la radiación depende del oxígeno, de forma que las células hipóxicas son más resistentes.

La radiación terapéutica se suministra de tres formas: teleterapia con haces de radiación generados a distancias y dirigidos contra el tumor dentro del paciente, braquiterapia con fuentes encapsuladas de radiación que se implantan directamente en los tejidos tumorales o adyacentes a ellos y terapia sistémica, con radionúclidos dirigidos de alguna forma al sitio tumoral. La teleterapia es la forma de radioterapia de uso más habitual.

Si la radiación está a 5cm por encima de la superficie cutánea y el tumor se encuentra 5cm por debajo de la superficie cutánea, la intensidad de radiación en el tumor será de  $5^2/10^2$  o el 25% de la intensidad en la piel.



La radioterapia consiste en el uso de rayos X de alta energía para eliminar células cancerosas y reducir tumores. La radiación puede provenir de una máquina fuera del cuerpo (radioterapia externa) o se puede derivar de materiales que producen radiación (radioisótopos) a través de tubos plásticos delgados que se aplican al área donde se encuentran las células cancerosas (radiación interna). La radioterapia puede emplearse sola o además de cirugía. <sup>(8)</sup>

## **QUIMIOTERAPIA**

La quimioterapia consiste en el uso de medicamentos para eliminar células cancerosas. Puede tomarse en forma de píldoras o se puede depositar en el cuerpo por medio de una aguja introducida en la vena. La quimioterapia se considera un tratamiento sistémico ya que el medicamento es introducido al torrente sanguíneo, viaja a través del cuerpo y puede eliminar células cancerosas fuera del cuello uterino. <sup>(8)</sup>

## **PRINCIPIOS DE LA QUIMIOTERAPIA** <sup>(10)</sup>

1. El tratamiento de pacientes con cáncer utilizando agentes químicos con la esperanza de provocar la regresión de tumores establecidos o de lentificar la velocidad de crecimiento tumoral surgió por analogía con la propuesta de Ehrlich de que era posible destruir selectivamente las bacterias por la acción de compuestos que actuarían como balas mágicas. Los compuestos candidatos que podrían presentar selectividad hacia las células cancerosas fueron sugeridos por los efectos tóxicos sobre la médula ósea de las mostazas de azufre y nitrógeno y condujeron en la década de 1940 a las primeras regresiones notables de tumores hematopoyéticos por obra de Gilman y Cols.

2. Dado que estos compuestos podrían bloquear selectivamente la síntesis de ADN en las células cancerosas en proliferación. Por medio de una modificación covalente del ADN, se identificó la estructura del ADN como una Diana potencial para los intentos de diseño de fármacos especializados. Los estudios bioquímicos que demostraban el hecho de que las





células tumorales en crecimiento necesitaban precursores de ácidos nucleicos fue la base de los estudios casi contemporáneos de Farber y cols, sobre los análogos del folato. La curación de los pacientes con coriocarcinoma avanzado por medio de metotrexato en la década de 1950 proporcionó un ímpetu adicional para definir la utilidad de los agentes quimioterápicos en muchos tipos de tumores diferentes.

El hallazgo accidental de que ciertos agentes tóxicos derivados de bacterias o plantas podían afectar al ADN normal o a la función del huso mitótico permitió completar el arsenal terapéutico clásico de los agentes quimioterápicos contra el cáncer con una seguridad y una eficacia demostradas en el tratamiento de ciertos cánceres.

### **Criterios de Valoración de la acción farmacológica<sup>(10)</sup>**

Los agentes quimioterápicos pueden utilizarse para el tratamiento cáncer activo clínicamente evidente. Los agentes quimioterápicos se utilizan más habitualmente para el tratamiento de los cánceres metastáticos. La quimioterapia puede utilizarse tras el fracaso de la cirugía o radioterapia para erradicar un tumor local, o como parte de un enfoque multimodal para ofrecer tratamiento primario a un tumor clínicamente localizado. La quimioterapia puede administrarse contra *adyuvante* de la cirugía o de la radiación, la quimioterapia intenta eliminar el tumor clínicamente no evidente que puede ya haberse diseminado. La quimioterapia puede utilizarse en regímenes de dosis convencional. Estas dosis producen efectos secundarios agudos reversibles que consisten principalmente en mielosupresión transitoria con o sin toxicidad gastrointestinal que se controlan fácilmente. Los regímenes de quimioterapia de *dosis alta* se basan en la observación de la curva concentración – efecto para muchos agentes antineoplásicos es bastante abrupta, y una mayor dosis puede producir un efecto terapéutico notablemente mayor, aunque el precio de complicaciones pueden poner en peligro la vida.

Karnofsky fue de los primeros en defender la evaluación del beneficio de un agente quimioterápico cuantificando cuidadosamente su efecto sobre el tamaño tumoral y utilizando



estas medidas para decidir de forma objetiva la base para un tratamiento futuro de un paciente específico o para una evaluación clínica adicional del potencial del fármaco.

Se define por convención una respuesta parcial (RP) como una reducción de al menos un 50% en el área bidimensional del tumor; la respuesta completa (RC) denota la desaparición de todo el tumor; la progresión de la enfermedad implica que existe un aumento de > 25% respecto de la enfermedad inicial o de la mejor respuesta; y la enfermedad estable hace referencia al proceso que no encaja en ninguna de las categorías mencionadas.

Si no es posible la curación, debe emprenderse la quimioterapia con el objetivo de contrarrestar algún aspecto del efecto del tumor sobre el huésped. Los síntomas relacionados con el tumor pueden manifestarse en forma de dolor, pérdida de peso o algún síntoma local relacionado con el efecto del tumor sobre las estructuras normales.

### **Bases Biológicas de la Quimioterapia contra el Cáncer.** <sup>(10)</sup>

Los agentes pueden clasificarse como: **Agentes activos sobre el ciclo celular, específicos de fase y Agentes inespecíficos de fase que pueden dañar el ADN en cualquier fase del ciclo celular** pero que parecen bloquear la célula en G2 antes de la división celular en un punto de control del ciclo celular. Se han definido los puntos de control en la transición G1 a S, mediados por el gen supresor de tumor p53.

La resistencia de los fármacos se origina en las células que no se encuentran en la fase adecuada del ciclo celular o a consecuencia de una reducción de la captación, la llegada insuficiente, el metabolismo del fármaco o la alteración de la diana.

Se propusieron las combinaciones de diversos agentes con el fin de ofrecer la oportunidad de afectar a muchas dianas diferentes o a varias porciones del ciclo celular al tiempo, cuando los efectos tóxicos para el hospedador de los distintos componentes de la combinación eran



diferentes. Se comprobó que las combinaciones eran de hecho más eficaces en modelos animales que los agentes únicos en especial si el inóculo de células tumorales era elevado.

La mayoría de los tumores no crecen siguiendo un patrón exponencial, sino que lo hacen con una cinética de Gompertz, en la que la velocidad del crecimiento tumoral disminuye a medida que aumenta la masa del tumor, por el cual este tiene compartimientos quiescentes diferenciados; compartimientos proliferantes y regiones tanto bien vascularizadas como necróticas.

### **Agentes Quimioterápicos que se utilizan para el tratamiento del Cáncer.**<sup>(10)</sup>

Se pueden agrupar en tres categorías generales: los que afectan al ADN, los que afectan a los microtúbulos y los que actúan sobre receptores de tipo hormonal.

### **Agentes de interacción directa con el ADN. Formación de aductos de ADN covalentes.**<sup>(10)</sup>

Los agentes alquilantes como clase se descomponen, ya sea de forma espontánea o tras el metabolismo celular de un órgano normal de un tumor, y originan intermediarios reactivos que modifican de forma covalente las bases del ADN. Esto conduce al entrecruzamiento de las hebras de ADN o a la aparición de roturas en el ADN a consecuencia de los efectos de reparación. El ADN roto o entrecruzado es intrínsecamente incapaz de completar la replicación normal y la división celular; además, es un potente activador de los puntos de control del ciclo celular y de las vías de señalización que activan la apoptosis. Como clase, los agentes alquilantes comparten unas toxicidades similares, como son la mielosupresión, la alopecia, la disfunción gonadal, la mucositis y la fibrosis pulmonar. Difieren de forma sustancial en un espectro de toxicidades de los órganos normales.

**La mostaza nitrogenada la Mecloretamina** es el agente prototipo de esta clase. Es un compuesto muy inestable, de gran reactividad y poca especificidad y por ello muy irritante. Es



un potente vesicante, y la infiltración puede reducirse sintomáticamente mediante la infiltración del lugar afectado con tiosulfato 1/6 M. Sin infiltración, es frecuente la tromboflebitis aséptica. Puede utilizarse de forma tópica como solución diluida para los linfomas cutáneos, aplicación en la que tiene una notable incidencia de reacciones de hipersensibilidad. Produce náuseas moderadas tras la administración intravenosa.

**La Ciclofosfamida** Una de las reacciones adversas más frecuentes es la cistitis puede tratarse satisfactoriamente con mecaptoetano-sulfonato. El uso ciclofosfamida puede asociarse a una neumonitis intersticial esporádica que conduce a fibrosis pulmonar, y las dosis elevadas utilizada en los regímenes de preparación para el trasplante de médula ósea puede provocar difusión cardíaca. Produce además náuseas y vómitos, puede ocasionar anafilactoides, borrosidad de visión y confusión (efectos de toxicidad aguda). Como efectos de la toxicidad diferida tenemos infertilidad temporal, teratogenia, infiltrados pulmonares, y en administración crónica; cáncer de vejiga.

**La Ifosfamida** es imprescindible administrarla junto con MESNA para evitar la lesión de la vejiga (cistitis). El efecto en el sistema nervioso central (encefalopatía) destaca somnolencia, confusión (alucinaciones), psicosis y coma. Ocasiona efectos de toxicidad aguda tales como nefrotoxicidad (a diferencia de la cistitis, no controlable con mesna) y acidosis metabólica. Como toxicidad diferida destaca la depresión de la médula ósea, pero más fácilmente reversible con otros agentes alquilantes y afecta en menor grado las plaquetas; producen cistitis hemorrágicas controlables con mesna, alopecia, disminución de la secreción de hormona antidiurética con retención hídrica e hiponatremia, es además teratógena.

#### **Agentes Alquilantes menos comunes<sup>(10, 21)</sup>:**

**El Clorambucilo** provoca mielosupresión previsible, moderada, gradual y reversible. Puede producir atrofia gonadal y es carcinógeno, zoospermia, náuseas y efectos secundarios pulmonares.<sup>(21)</sup>



**El Busulfán (busulfano)** puede causar una mielosupresión profunda, alopecia y toxicidad pulmonar, pero preserva relativamente los linfocitos, náuseas, vómitos, infiltración y fibrosis pulmonar, azospermia y amenorrea, alteraciones cromosómicas y teratogenia. Se ha restringido su uso sistemático en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica a favor de la hidroxiurea o el interferón. <sup>(21)</sup>

**El Melfalán** la principal reacción adversa es la mielotoxicidad, principalmente plaquetaria. Puede producir infiltrados y fibrosis pulmonar, y puede ser carcinógeno. <sup>(21)</sup>

**Las Nitrosoureas** Estas se destacan por la mielotoxicidad de tipo diferido que compromete principalmente las plaquetas y los leucocitos, trombocitopenia, leucopenia. Puede producir con frecuencia náuseas, vómitos. Puede originar toxicidad renal, fibrosis pulmonar irreversible, lesión hepática reversible, irritación local (en inyección IV) y reacciones neurológicas. <sup>(21)</sup>

**La Estreptozotocina** Causa toxicidad renal en forma de síndrome de Fanconi, con aminoaciduria, glucosuria y acidosis tubular renal; lesiones hepáticas, reacciones locales, náuseas, vómitos y afecta poco la médula ósea. <sup>(21)</sup>

**La Lomustina** Provoca daño glomerular y tubular directo, relacionado de forma acumulativa con la dosis y con el tiempo de exposición.

**La Procarbazona** Además de la mielosupresión, produce náusea, vómitos y depresión del SN (confusión y somnolencia) cuando se da por vía IV. De forma diferida aparecen depresión de la médula ósea, estomatitis y neuropatías periféricas. Produce hemólisis en pacientes con déficit de glucosa-6-P-deshidrogenasa, es también inhibidora de la MAO, por lo que puede dar reacciones tiramínicas. Son importantes sus acciones esterilizantes, mutágena, carcinógena y teratógena. <sup>(21)</sup>



**La Hexametilmelamina y la Tiotepa** Su principal toxicidad es la mielodepresión, incluso cuando se aplica intravesicalmente.

**La Dacarbazina.** Causa solo una modesta mielosupresión unos 21 a 25 días después de una dosis, náuseas prominentes el primer día de tratamiento, además de vómitos, diarrea, reacciones anafilácticas, sensación febril o cuadro seudogripal. De forma diferida se produce depresión de la médula ósea, aunque suele ser de intensa a moderada; en ocasiones aparecen alopecia, toxicidad hepática, neurotoxicidad, y alteraciones dermatológicas. Es alto su índice de carcinogenicidad y teratogenicidad. <sup>(21)</sup>

**El Cisplatino** Es habitual que se produzca una disminución de la función renal. La hipomagnesemia es frecuente con el uso de cisplatino, y puede desembocar en hipocalcemia y en tetania sintomática. Otros efectos tóxicos son la neurotoxicidad con neuropatía sensitivo motora. Se produce pérdida auditiva en el 50%, el cisplatino es un agente intensamente hematógeno y requiere la administración profiláctica de agentes antinauseosos. La mielosupresión es menos evidente pero uno de los más frecuentes datos que este fármaco se elimina por el riñón.

#### **Antibióticos Antineoplásicos y tóxicos de la topoisomerasa <sup>(11)</sup>**

Los antibióticos antitumorales son sustancia producidas por las bacterias que en la naturaleza parecen proporcionar una defensa química contra otros microorganismos hostiles. Como clase se unen al DNA directamente y experimentan frecuentes reacciones de transferencia electrónica para generar radicales libres muy cerca del DNA lo que provoca lesiones del mismo en forma de rotura de una sola cadena o entrecruzamientos. Los tóxicos de la topoisomerasa son productos naturales o especies semisintéticas derivadas en último término de plantas, y modifican las enzimas que regulan la capacidad del DNA de desarrollarse para permitir la replicación o la transcripción normales. El daño diana que producen estos agentes puede ocurrir en cualquier fase del ciclo celular, pero las células



tienden a detenerse en la fase S o S2 del ciclo celular en las células con lesiones en la vía con lesiones en la vía de p53 y Rb, a causa de efectos en los mecanismos del punto de verificación en las células cancerosas.

**La Doxorubicina** Este agente causa mielosupresión predecible, alopecia, náuseas y mucositis. Además provoca cardiotoxicosis aguda en forma de arritmias ventriculares y auriculares, pero estas raras veces tienen importancia clínica.

**La Bleomicina** Este fármaco causa una mielosupresión escasa o nula. El aumento de la toxicidad cutánea (eritema, induración, hiperqueratosis, pelado de la piel, ulceraciones, puede aparecer hiperpigmentación, alopecia y alteraciones de las uñas)<sup>(21)</sup> y toxicidad pulmonar menos frecuente pero más grave se manifiesta en forma de neumonitis intersticial y se convierte en fibrosis intersticial de curso progresivo hasta alcanzar una grave insuficiencia pulmonar por lo que ha llevado a establecer la recomendación de que se reduzcan la dosis en un 50 a 75% cuando el aclaramiento de creatinina se inferior a 25ml/min. Los efectos secundarios de este fármaco es que se puede presentar fiebre y escalofríos, enrojecimiento facial y síndrome de Reynaud. <sup>(11)</sup>

**La Dactinomicina** (actinomicina D) reacciones de transferencia electrónica. Causa una marcada mielosupresión y mucositis. Es un notable vesicante <sup>(11)</sup>. Es altamente tóxico produce anorexia, náuseas y vómitos, irritación tisular, efectos sensibilizantes sobre la acción radioterápica sobre varios tejidos, alopecia, estomatitis y otras ulceraciones. De forma diferida produce depresión de la médula ósea, sobre todo en las series granulocíticas y plaquetaria, es altamente inmunosupresora. <sup>(21)</sup>

**La Mitomicina C** Los efectos tóxicos son bastante impredecible, entre lo que se destaca el broncoespasmo diferido, un síndrome de fibrosis pulmonar crónica más frecuente con las dosis de 50-60 mg/m<sup>2</sup>. Es bastante tóxica produce náuseas, vómitos, irritación local, trombocitopenia y leucopenia, insuficiencia renal, alopecia y estomatitis. <sup>(21)</sup>



**La Mitoxantrona** Su toxicidad aguda consiste en náuseas, vómitos, estomatitis y aparición de pigmentos verdes azulados en la orina y esclerótica. La diferida consiste en depresión de la médula ósea, con granulocitopenia, alopecia y cardiotoxicidad. <sup>(21)</sup>

**El Etoposido** Los efectos adversos de este fármacos son mielosupresión, las náuseas, y la hipotensión transitoria relacionada con la velocidad de la administración del agente. Este fármaco es un vesicante leve, pero carece relativamente de otras toxicidades de grandes órganos. <sup>(10)</sup>

#### **Efectores indirectos de la función del ADN: antimetabolitos <sup>(10)</sup>**

Los antimetabolitos pueden producir daños al ADN de forma directa, mediante una incorporación errónea al ADN, una cronología anormal o una progresión incorrecta a través de las fases de síntesis del ADN o por alteración de la función de las enzimas de biosíntesis de las pirimidinas y las purinas. Son manifestaciones tóxicas comunes la estomatitis, la diarrea y la mielosupresión. No se asocia al uso de este agente el desarrollo de neoplasias secundarias.

**El metotrexato** El metotrexato puede producir insuficiencia renal en dosis altas por cristalización en los tubulos renales; por consiguiente, los regimenes de dosis elevadas requieren la alcalinización de la orina con un aumento del flujo mediante hidratación. Este fármaco puede secuestrarse en acumulaciones de tercer espacio y escapar a la circulación general produciendo una mielosupresión prolongada, una administración crónica de metotrexato puede producir fibrosis hepática.

#### **Cáncer cervicouterino - ETAPA 0 <sup>(2)</sup>**

El cáncer cervicouterino en etapa 0 a veces también se conoce como carcinoma in situ.

El tratamiento puede ser uno de los siguientes:

1. Conización.





2. Cirugía con rayo láser.
3. Procedimiento de escisión electroquirúrgica (LEEP)
4. Criocirugía.
5. Cirugía para eliminar el área cancerosa, el cuello uterino y el útero (histerectomía total abdominal o histerectomía vaginal) para aquellas mujeres que no pueden o no desean tener niños.

### **Cáncer cervicouterino - ETAPA I <sup>(2)</sup>**

El tratamiento puede ser en uno de los siguientes, dependiendo de la profundidad a la cual las células del tumor hayan invadido el tejido normal:

Para el cáncer en etapa IA:

1. Cirugía para extirpar el cáncer, el útero y el cuello uterino (histerectomía abdominal total). Los ovarios también pueden extraerse (salpingooforectomía bilateral), pero generalmente no se extraen en mujeres jóvenes.
2. Conización.
3. Para tumores con invasión más profunda (3-5 milímetros): cirugía para extraer el cáncer, el útero y el cuello uterino y parte de la vagina (histerectomía radical) junto con los ganglios linfáticos en la región pélvica (disección de ganglios linfáticos).
4. Radioterapia interna.

### **Para el cáncer en etapa IB <sup>(2)</sup>:**

1. Radioterapia interna y externa.
2. Histerectomía radical y disección de los ganglios linfáticos.
3. Histerectomía radical y disección de los ganglios linfáticos, seguida de radioterapia más quimioterapia.
4. Radioterapia más quimioterapia.



### **Cáncer cervicouterino - ETAPA II <sup>(2)</sup>**

El tratamiento puede ser uno de los siguientes:

#### **Para el cáncer en etapa IIA:**

1. Radioterapia interna y externa.
2. Histerectomía radical y disección de los ganglios linfáticos.
3. Histerectomía radical y disección de los ganglios linfáticos, seguida de radioterapia más quimioterapia.
4. Radioterapia más quimioterapia.

#### **Para el cáncer en etapa IIB:**

1. Radioterapia interna y externa más quimioterapia.

### **Cáncer cervicouterino - ETAPA III**

El tratamiento puede ser uno de los siguientes:

1. Radioterapia interna y externa más quimioterapia.

### **Cáncer cervicouterino - ETAPA IV**

El tratamiento puede ser uno de los siguientes:

#### **Para el cáncer en etapa IVA:**

1. Radioterapia interna y externa más quimioterapia.

#### **Para el cáncer en etapa IVB:**

1. Radioterapia para aliviar síntomas causados por el cáncer.
2. Quimioterapia.



### **Cáncer cervicouterino – RECURRENTE <sup>(2)</sup>**

Si el cáncer ha vuelto (reaparecido) en la pelvis, el tratamiento puede ser uno de los siguientes:

1. Radioterapia combinada con quimioterapia.
2. Quimioterapia para aliviar los síntomas ocasionados por el cáncer.

Si el cáncer ha regresado fuera de la pelvis, el paciente puede decidir ingresar a un ensayo clínico de quimioterapia sistémica.

### **GRUPO DE FÁRMACOS SEGÚN LISTA BÁSICA DE MEDICAMENTOS <sup>(12)</sup>.**

#### **1. INMUNOSUPRESORES.**

- Azatioprina. tabletas de 50mg. Administración oral.

#### **2. CITOTOXICOS.**

- Asparginasa. Polvo liofilizado de 10000 UI. Administración IV.
- Citarabina. Solución inyectable 100mg/5ml. Administración IV.
- 6-mercaptopurina. Tableta de 50mg. Administración IV.
- 5-fluoracilo. Ungüento 5% tubo de 25g. administración tópica.
- 5-fluoracilo. Polvo liofilizado 250mg/5ml. Administración IV.
- 5-fluoracilo. Polvo liofilizado 500mg/5ml. Administración IV.
- 5-fluoracilo. Polvo liofilizado 1g/5ml. Administración IV.
- Flutamida. Capsula de 125mg. Administración oral.
- Hidroxiurea. Capsula de 500mg. Administración oral.
- Ifosfamida. Polvo liofilizado 1g. Administración IV.



- Ifosfamida. Polvo liofilizado 2g. Administración IV.
- Ciclofosfamida anhidra. Polvo liofilizado 500mg. Administración IV.
- Ciclofosfamida. Tableta de 50mg. Administración oral. Cisplatino. Polvo liofilizado 10mg. Administración IV.
- Ciplastino. Polvo liofilizado de 50mg. Administración IV.
- Dacarbazina. Polvo liofilizado 100mg. Administración IV.
- Etoposide. Solución 100mg/5ml. Administración IV.
- Metotrexate (Ametopterina) sin preservativo. Polvo liofilizado. Administración IV.
- Metotrexate. Tableta de 2.5mg. Administración oral.
- Mitomicina. Polvo liofilizado de 20mg. Administración IV.
- Tioguanina. Tableta de 40mg. Administración oral.
- Busulfan. Tableta de 2mg. Administración oral.
- Doxorrubucina (adriamicina). Polvo liofilizado de 10mg. Administración oral.
- Doxorrubucina (adriamicina). Polvo liofilizado de 50mg. Administración IV.
- Clorambucil. Tabletas de 2mg. Administración IV.
- Vincristina. Polvo liofilizado de 5mg. Administración IV
- Vimblastina. Polvo liofilizado de 10mg. Administración IV.
- Dactinomicina Actinomicina. Polvo liofilizado de 0.5mg. Administración IV.
- Bleomicina Sulfato. Polvo liofilizado de 15mg. Administración IM.
- Procarbacia. Capsula de 50mg. Administración oral.
- Daunoblastina. Polvo liofilizado de 20mg. Administración IV.
- Carboplatino. Solución de 450mg. Administración oral.

### **3. ANTIHORMONAS.**

- Acetato ciproterona. Tableta de 50mg. Administración oral.
- Tamoxifeno citrato. Tableta de 10mg. Administración oral.
- Tamoxifeno. Tableta de 20mg. Administración oral.



#### **4. INMUNOMODULADORES.**

- Interferón alfa. Solución inyectable de 3000000 UI. Administración IV.
- Levamisol clorhidrato. Tableta de 50mg. Administración oral.
- Molgramostin. Polvo liofilizado de 400mcg/1mL. Administración IV.

#### **5. ANTAGONISTAS DE CITOTOXICOS.**

- Leucovorin calcico. Tableta de 10mg. Administración oral
- Leucovorin calcico. Tableta de 15mg. Administración oral.
- Leucovorin. Solución inyectable de 50mg. Administración IV.
- Messna. Solución inyectable de 10mg/mL – Amp de 10mL. Administración IV.
- Messna. Solución inyectable de 400mg. Administración IV.

### **Criterios para la selección de medicamentos esenciales (OMS) <sup>(22)</sup>**

Con el fin de cubrir las necesidades de la mayoría, se debe dar prioridad a los fármacos con eficacia y seguridad probadas. Se debe evitar la duplicidad innecesaria de fármacos y formas farmacéuticas. Solo se deben seleccionar los fármacos para los que se disponen de suficiente información científica procedente de ensayos clínicos controlados, de estudios epidemiológicos o de ambos, y para los que se dispongan de pruebas de efectividad en su uso en diferentes contextos.

Los fármacos de reciente comercialización solo deben incluirse si tiene ventajas que lo distinguen de los utilizados actualmente. Cada fármaco debe cumplir criterios suficientes de calidad, que incluyen, cuando es necesario, la biodisponibilidad y la estabilidad en las condiciones previstas de almacenamiento y empleo. Se debe usar la denominación internacional (DCI) o nombre genérico, que es el nombre científico del fármaco activo.



La OMS tiene la misión de asignar las DCI de los fármacos en inglés, francés, latín, ruso y español. El costo del tratamiento, y sobre todo la relación beneficio/costo de un fármaco o de una forma farmacéutica determinada, constituye un importante criterio de selección. Cuando hay dos o más fármacos que parecen similares, se debe dar preferencia: (1) los que se han investigado con más detalle; (2) los que tienen propiedades farmacocinéticas más favorables, y (3) los que son fabricados en laboratorios fiables. La mayoría de los medicamentos esenciales deben estar formulados en forma de monofármaco.

Las combinaciones a dosis fijas solo son aceptables cuando la dosis de cada ingrediente cubren las necesidades de un grupo de población definido y cuando la combinación tiene ventajas demostradas sobre cada uno de los fármacos que la componen administrados por separado, en términos de efecto terapéutico, seguridad, cumplimiento o costo.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS**<sup>(22)</sup>

### **Eficacia**

La eficacia de un fármaco es su capacidad intrínseca para modificar favorablemente el pronóstico o el curso de una enfermedad o un síntoma. Para la mayoría de los fármacos más modernos la eficacia ha sido demostrada en ensayos clínicos comparativos con placebo.

### **Costo**

Se refiere al costo total del tratamiento, no solamente a unidades de medicamento. La elección de un medicamento no solamente debe reflejarse en términos de eficacia y seguridad, sino también en su costo y en caso que los recursos sean limitados su elección puede ser imposible.



### **Conveniencia**

La conveniencia de un fármaco para un paciente determinado depende de las contraindicaciones y de las interacciones potenciales; estas pueden ser más frecuentes en ciertos grupos de riesgo elevado.

Las contraindicaciones vienen determinadas por el mecanismo de acción del fármaco y la característica de cada paciente. Generalmente los fármacos de un mismo grupo tienen las mismas contraindicaciones.

Algunos pacientes tienen algunas características que les confiere un riesgo elevado, y la presencia de otra enfermedad asociada también se debe considerar como factor de riesgo. Algunos defectos indeseados solo son graves en determinados grupos de pacientes. Pueden producirse interacciones entre el fármaco y prácticamente cualquier otro producto que tome el paciente. Las mejor conocidas son las interacciones con prescripción obligatoria, pero también pueden producirse interacciones con alimentos o con bebidas (Alcohólicas). Algunos fármacos dan lugar a interacciones químicas con otros productos y se inactivan (por ejemplo la tetraciclina con la leche). Afortunadamente, en la práctica solo unas pocas interacciones son clínicamente relevantes.

### **Seguridad** <sup>(19)</sup>

Posibilidad de producir efectos indeseables. Destacar que las reacciones adversas pueden ser importantes por su frecuencia o por su gravedad.

Según la OMS una RAM sería «cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas».



### **Clasificación** <sup>(19)</sup>

A la hora de clasificar las RAM se puede hacer de distintas formas, según el punto de vista desde el que se enfoque el problema. Las clasificaciones más usadas serían:

- **Según el mecanismo de producción:**

1. **TIPO A o farmacológica:**

Por lo general son acciones conocidas, guardan relación con la dosis, generalmente son predecibles, relativamente frecuentes y rara vez fatales.

2. **TIPO B o idiosincrática:**

Se deben, por lo general, a alergia, no guardan relación con la dosis, son impredecibles e infrecuentes pero pueden poner en peligro la vida del paciente. Los medicamentos de gran tamaño (polipéptidos, por ejemplo) pueden actuar como antígenos en el organismo. Los de pequeño tamaño actuarían como haptenos al unirse a las proteínas plasmáticas. Además sería de interés considerar algunos factores a la hora de contemplar a los fármacos como generadores de reacciones de tipo alérgico:

- 2.1. Los excipientes y solventes pueden ser responsables de producir reacción alérgica.

- 2.2. La capacidad alérgica puede relacionarse con la administración de derivados de un grupo farmacológico y se pueden producir reacciones cruzadas entre los del mismo grupo.

- 2.3. La introducción de radicales puede comportarse como alérgico.

- 2.4. Vía de administración: determinados fármacos pueden producir reacciones de hipersensibilidad por alguna vía de administración específica. Ejemplo: la penicilina por vía tópica.

Terapéutica asociada: El hecho de estar tomando un medicamento puede predisponer para que al tomar otro se produzca una reacción alérgica. Por ejemplo, al parecer la ampicilina presenta mayor incidencia de rash cuando el paciente está tomando alopurinol.





Hasta aquí los dos más importantes tipos de RAM. Quizás sería interesante resumir en una tabla las diferencias entre ellas:

Características	RAM tipo A	RAM tipo B
¿Predecible?	Si	No
¿Dependiente de la dosis?	Si	No
¿Frecuencia?	Alta	Baja
¿Mortalidad?	Rara	Alta

**Tomada de la referencia N° 19**

Estos dos tipos fueron los primeros en describirse y estudiarse, sin embargo, conforme fueron apareciendo nuevas RAM que no se podían incluir en ambos se crearon nuevos subgrupos, como son los siguientes:

- **Según la incidencia**

**1. Muy frecuente:** Se producen con una frecuencia igual o superior a 1 caso cada 10 pacientes que entran en contacto con el medicamento. (Se expresa  $\geq 1/10$ )

**2. Frecuente:** Menos de 1/100 pero más que 1/10

**3. Infrecuente:** Menos de 1/100 pero más de 1/1000

**4. Rara:** Menos de 1/1000 pero más de 1/10000

**5. Muy rara** Menos de 1/10000.

- **Según la gravedad**



1. **Grave:** Cualquier RAM que sea: mortal, suponga amenaza vital, ingreso hospitalario o prolongación del mismo, discapacidad o invalidez persistente, malformación congénita.

2. **No grave:** Las que no cumplan los criterios anteriores.

3. **Moderadas** para las que precisan de baja laboral, aunque está cayendo en desuso.

- **Según el grado de conocimiento de la RAM**

1. **Conocida:** Aquella que se explica por su perfil farmacológico, de la que existen estudios epidemiológicos válidos o antecedentes bibliográficos conocidos.

2. **Poco conocida:** Hay referencias bibliográficas ocasionales a su existencia y no existe aparente relación con el mecanismo de acción del medicamento.

3. **Desconocida:** No existe ninguna referencia y no se explica por el perfil farmacológico.

4. **Contraria al mecanismo de acción:** y además no descrita.

### **Ejemplo de perfil de seguridad del Metotrexato.**

#### **Las reacciones adversas del Metotrexato clasificados según la Incidencia.**

**Muy Frecuentes:** Pérdida del apetito; náuseas o vómitos, llagas en la boca o en los labios.

**Frecuentes:** Dolor de espalda; tos o ronquera con fiebre o escalofríos; orina oscura; sueño; fiebre o escalofríos; dolor de cabeza; dolor en la parte baja de la espalda o en el costado con fiebre o escalofríos; dolor o dificultad al orinar, con fiebre o escalofríos; cansancio o debilidad inusuales; ojos o piel amarillos



**Infrecuentes:** Heces negras y alquitranadas; sangre en la orina o en las heces; vómito con sangre; diarrea; dolor de las articulaciones; enrojecimiento de la piel; dolor de estómago; hinchazón de los pies o la parte baja de las piernas, visión borrosa; confusión; convulsiones; tos; pequeños puntos rojos en la piel; falta de aire; sangrado o moretones inusuales. Este medicamento puede causar una pérdida temporal del pelo en algunas personas. El pelo volverá a crecer normalmente después de terminado tratamiento.

Al realizar el análisis de las reacciones adversas anteriormente descritas podemos decir que el metotrexato es un fármaco muy poco seguro, debido a la severidad de sus efectos secundarios; por lo que para su administración se debe valorar el beneficio/riesgo del mismo.



# DISEÑO METODOLÓGICO



## **VII. DISEÑO METODOLOGICO**

### **TIPO DE ESTUDIO:**

La presente investigación se caracteriza por ser descriptiva de corte transversal, clasificada dentro del campo de la farmacoepidemiología un estudio de reporte de eventos adversos según los estudios de utilización de medicamentos, el cual valora la frecuencia, gravedad de reacciones adversas reportadas en los casos con diagnóstico de cáncer cervicouterino en los cuales se han empleado terapia antineoplásica.

### **ÁREA DE ESTUDIO:**

Esta investigación se realizó en el hospital Regional César Amador Molina de la ciudad de Matagalpa, el cual cuenta entre otros servicios con sala de cirugía, ginecología y oncología. En la cual se ingresan como promedio mensual un N° de 3 pacientes.

### **POBLACIÓN DE ESTUDIO:**

#### **Universo:**

Pacientes adultas diagnosticadas con Cáncer cervicouterino e ingresadas al hospital Regional César Amador Molina de la ciudad de Matagalpa durante el período de estudio estipulado.

#### **Muestra:**

Debido a las características de este estudio no se calculó de previo el tamaño de la muestra, sin embargo se obtuvo el 35% del universo.



**Unidades de Análisis:**

Los Medicamentos Antineoplásicos empleado en las mujeres con Cáncer cervicouterino durante el período de estudio antes señalado. Para cumplir con los objetivos se determinaron criterios de inclusión y exclusión que se cumplieron para formar parte del estudio.

**Criterios de Inclusión:**

1. Medicamentos clasificados según la farmacología como antineoplásicos.
2. Medicamentos antineoplásicos que hayan sido utilizados en las pacientes en estudio.
3. Los ítems 1 y 2 empleados durante el período de estudio estipulado.

**Criterios de Exclusión:**

1. Medicamentos antineoplásicos que presentan datos de uso ambiguo o inexistente.
2. Medicamento prescrito a las pacientes en estudio que no pertenezcan a la categoría de antineoplásicos.
3. Medicamentos Antineoplásicos que hayan sido utilizado fuera del período en estudio.
4. Pacientes que no presenten Cáncer cervicouterino.

**Método para Valorar el Perfil de Seguridad:**

Este perfil se valoró en base a frecuencia, gravedad y duración de las reacciones adversas, por lo tanto, un perfil seguro será cuando las reacciones adversas sean poco frecuentes, leves, transitorias y que no necesiten tratamiento farmacológico.

A su vez este perfil de seguridad será pobre cuando se presenten muchas reacciones adversas y estas sean graves, frecuentes, permanentes y necesiten tratamiento farmacológico.

**Método para la Recolección de la Información:**

Para recolectar la información pertinente para este estudio, se efectuó una revisión de los expedientes clínicos de cada paciente que haya cumplido con los criterios de inclusión con



previo permiso de las autoridades del hospital durante los meses comprendidos en el periodo de estudio.

**Instrumento de Recolección de Información:**

Esta representado por una ficha de recolección de datos especialmente para cumplir con los objetivos de estudio. El contenido de la ficha se detalla en la sección de anexos. A su vez está constituida por tres secciones:

1. Datos generales de la paciente.
2. Información fármaco-terapéutica.
3. Efectos adversos.

**Fuente de Información:**

Fueron los expedientes de los pacientes involucrados en el estudio, por lo cual la fuente de información se considero secundaria.

**Procesamiento de la Información:**

Los datos del presente estudio fueron procesados mediante el programa SPSS (System of Package for Social Science, versión 14.0).



**OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.**

**Objetivo 1:** Agrupar a las pacientes de acuerdo a grupos de edad, diagnóstico histopatológico del Cáncer Cervicouterino.

<b>DIMENSIÓN</b>	<b>VARIABLE</b>	<b>CONCEPTO</b>	<b>ESCALA</b>	<b>INDICADOR</b>
<b>DATOS DEL PACIENTE</b>	<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la consulta.	<18 años	Frecuencia y porcentaje.
			19-30 años	
			31-44 años	
			45-59 años	
			60-74 años	
			75-90 años	
	<b>Diagnóstico Histopatológico</b>	Diagnóstico reportado en expediente clínico según estadio de la patología.		





**Objetivo 2:** Identificar los antineoplásicos utilizados con mayor frecuencia en las pacientes en estudio.

DIMENSIÓN	VARIABLE	CONCEPTO	ESCALA	INDICADOR	
TRATAMIENTO	Antineoplásicos	Fármaco destinado a tratar enfermedades neoplásicas o cancerígenas.		Frecuencia y porcentaje	
	Vía	Lugar anatómico específico donde será administrado el medicamento	Oral		
			Intravenosa		
			Intradérmica		
			Subcutánea		
			Intramuscular		
	Dosis	Dosis administrada a cada paciente en estudio	miligramos		
	Intervalo	Tiempo que transcurre de una administración a otra	Cada 4 horas		
			Cada 6 horas		
			Cada 8 horas		
Cada 12 horas					
Cada 24 horas					



**Objetivo 3:** Clasificar la seguridad de los antineoplásicos de acuerdo a las reacciones adversas reportadas en la literatura farmacológica.

<b>DIMENSIÓN</b>	<b>VARIABLE</b>	<b>CONCEPTO</b>	<b>ESCALA</b>	<b>INDICADOR</b>
<b>REACCIONES ADVERSAS</b>	<b>Gravedad</b>	Severidad con la que se presenta la reacción adversa	Grave	Frecuencia y Porcentaje
			No Grave	
			Moderada	
	<b>Incidencia</b>	Expresa la cantidad de pacientes que tienden a presentar una determinada reacción adversa	Frecuente	
			Poco frecuente	
			Infrecuente	
	<b>Duración</b>	Tiempo que transcurre desde el inicio de una reacción adversa hasta su desaparición.	Transitoria	
			Permanente	



# ANÁLISIS Y RESULTADOS

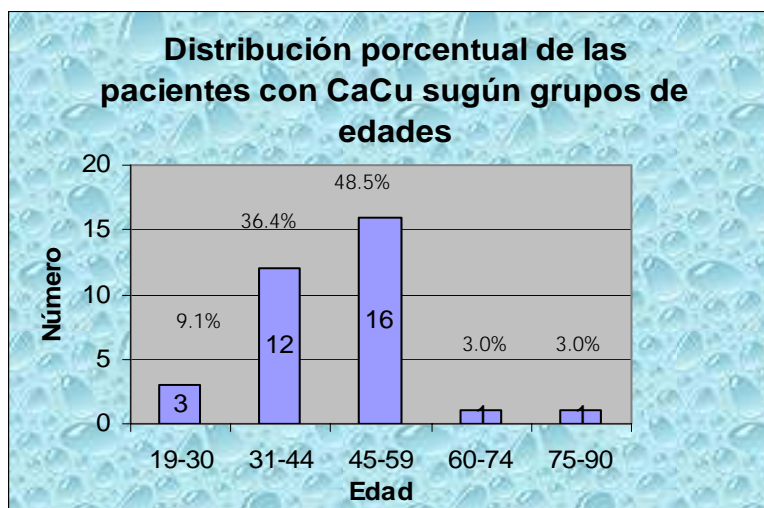


### VIII. RESULTADOS

Los siguientes resultados se obtuvieron a partir de la revisión de expedientes clínicos correspondientes a igual número de pacientes, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión del estudio realizado.

Respecto a la edad de las pacientes se determinó que según los grupos de edad el 48.5% de las pacientes con CaCu equivalente a 16 se encontraba entre las edades de 45-59 años, el 36.4% que equivale a 12 pacientes se encontró entre las edades de 31-44 años, el 9% de estos casos equivalente a 3 mujeres estuvo representado por pacientes que tienen entre 19-30 años, por último un 3% y 3% respectivamente estuvo dado por pacientes con edades de 60-74 y 75-90 años equivalente a 1 paciente en cada caso.

Gráfico N° 1.

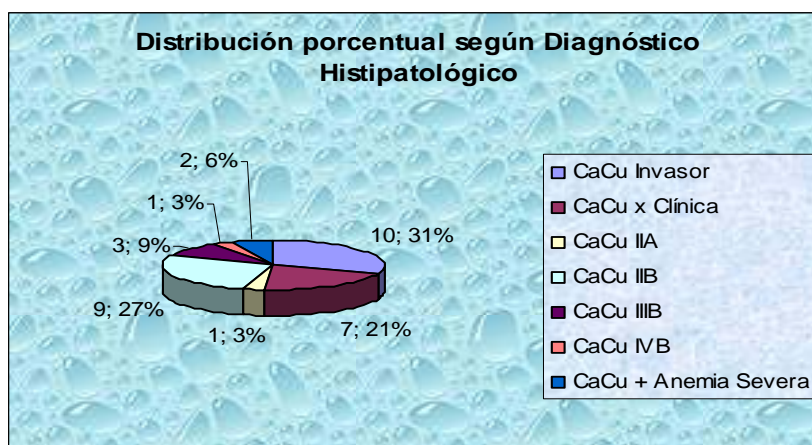


Fuente: Expedientes Clínicos



En relación al Diagnóstico Histopatológico el mayor porcentaje obtenido fue por el CaCu Invasor con un 31% equivalente a 10 pacientes, con un total de 27% equivalente a 9 pacientes encontramos al CaCu IIB, el 21% equivalente a 7 pacientes presentan CaCu x Clínica, el 9% de los casos que equivale a 3 pacientes presentaron CaCu IIIB, con un 6% encontramos al CaCu + Anemia Severa representando a 2 pacientes, en último orden de frecuencia se reporta al CaCu IIA y CaCu IVB, los cuales representan 3% cada uno correspondiéndole 1 paciente a cada caso.

**Gráfico N° 2.**



**Fuente: Expedientes Clínicos**



**Tabla N° 1. Vía de administración utilizada en los antineoplásicos en estudio.**

N°	Antineoplásico	Vía de administración					Total	%
		PO	IV	ID	SC	IM		
33	Cisplatino		33					63.46
13	Carboplatino	13						25
4	Ciclofosfamida Anhidra		4					7.69
2	Metotrexate	2						3.85
Total: 52		15 (28.84)	37 (71.15)				52	100

**Fuente: Expedientes Clínicos**

Respecto a las vías de administración utilizadas en las pacientes que recibieron antineoplásicos, se observó que en todas las pacientes (33) hubo un total de 52 prescripciones, de las cuales el 71.15% correspondió a la vía IV (37), ocupando este el primer lugar; donde el 63.46% de las prescripciones fueron para el Cisplatino como fármaco antineoplásico (33) y el 7.69% para la Ciclofosfamida Anhidra (4). En segundo lugar encontramos la vía oral con un 28.84% equivalente a 15 prescripciones, de las cuales el 25% de estas fue para el carboplatino con 13 prescripciones y el 3.85% para el Metotrexate con 2 prescripciones, no reportándose ninguna por otra vía.



**Tabla N° 2. Dosis utilizadas en los antineoplásicos en estudio.**

N°	Antineoplásico	Dosis	
		Máxima	Mínima
33	Cisplatino	50mg	50mg
13	Carboplatino	600mg	600mg
4	Ciclofosfamida Anhidra	600mg	600mg
2	Metotrexate	2.5mg	2.5mg

**Fuente: Expedientes Clínicos**

De acuerdo a las dosis prescritas, el Cisplatino se prescribió con más frecuencia en dosis máxima y mínima de 50mg (33 casos), Carboplatino en dosis máxima y mínima de 600mg (13 casos), Ciclofosfamida Anhidra utilizada en dosis máxima y mínima de 600mg (4 casos) y Metotrexate en dosis máxima y mínima de 2.5mg (2 casos).

**Tabla N° 3. Intervalos utilizados en los antineoplásicos en estudio.**

N°	Antineoplásico	Intervalo
33	Cisplatino	c/8hrs
13	Carboplatino	c/24hrs
4	Ciclofosfamida Anhidra	c/24hrs
2	Metotrexate	c/24hrs

**Fuente: Expedientes Clínicos**

Con respecto al intervalo de dosis utilizadas, se pudo observar que el Cisplatino (antineoplásico mas utilizado), fue empleado cada 8 horas, es decir, con un total de 3 administraciones al día; tanto el Carboplatino, Ciclofosfamida Anhidra y el Metotrexate, fueron empleados cada 24 horas.



## **IX. DISCUSIÓN**

Los antineoplásicos son un grupo de fármacos que inhiben la proliferación de células cancerosas, dichas sustancias producen una serie de reacciones adversas en diversos niveles del organismo.

El presente estudio ofrece datos acerca de algunas variables sociodemográficas y su relación con la quimioterapia aplicada a pacientes con diagnóstico de cáncer.

En este estudio se encontró que los antineoplásicos más utilizados para tratar el cáncer cervicouterino son de tipo Citotóxico, entre ellos están: Cisplatino, Carboplatino, Ciclofosfamida y Metotrexate.

La mayoría de las pacientes que recibieron tratamiento con antineoplásicos presentaron un rango de edad de 45-59 años y un segundo orden de 31-44, este dato concuerda con otros reportes de investigaciones (Quijano Lesage. 2005 y Comisión de Cáncer Cervicouterino 2004), donde se establece que esta patología es más frecuente en mujeres adultas y de edad avanzada <sup>(2 y 3)</sup>.

Los antineoplásicos producen una serie de reacciones adversas y estas a su vez están relacionadas con la vía de administración, las dosis aplicadas, el intervalo de dichas dosis, así como la asociación de otras patologías. En este estudio las dosis reportadas de los fármacos antineoplásicos fueron: 50mg (Cisplatino), 600mg (Carboplatino), 600mg (Ciclofosfamida) y 2.5mg (Metotrexate), que comparadas con lo recomendado por los oncólogos y la literatura farmacológica, se pudo determinar que las dosis empleadas se encuentran dentro de los rangos terapéuticos. Con dosis óptimas se pueden minimizar muchas reacciones adversas que son dependientes de las mismas (Reacciones Adversas tipo A, según Rawling y Thompson), salvo aquellas que son independientes de ellas y propias de las características individuales de cada paciente.





El principal problema de estos fármacos es su elevada toxicidad debido a la incapacidad para diferenciar las células tumorales de las células sanas. Es muy frecuente administrar 2 o 3 citostáticos juntos. Estas asociaciones tienen la ventaja de que pueden reducir la resistencia de las células tumorales a los citostáticos y se puede ampliar la potencia al emplear fármacos con diferente mecanismo de acción, efecto conocido como sinergismo farmacológico. El principal inconveniente es que suman los efectos tóxicos, para evitarlo se procura asociar citostáticos con distinta toxicidad. Un factor predisponente a reacciones adversas son las edades extremas de las pacientes, ya que en edades avanzadas este tipo de fármacos tiende a acumularse en los diversos tejidos, produciendo un sinnúmero de efectos secundarios. <sup>(22)</sup>

Por ejemplo la nefrotoxicidad producida por Cisplatino, es debida a que se elimina exclusivamente por el riñón de forma lenta y posee una vida media larga; además dicho fármaco posee características liposolubles, lo que es desfavorable para aquellas pacientes que por la edad avanzada tienen mayor índice de tejido graso, lo que provoca la acumulación del fármaco en dicho tejido. <sup>(22)</sup>

La mayoría debido a sus características se administran por vía IV, debido a que son muy tóxicos es necesario ajustar la dosis con la mayor precisión posible. Se ajusta por la superficie corporal que deriva del peso y talla. Se administran normalmente en ciclos con períodos variables, entre los que destacan: cada 8 horas y cada 24 horas. Con estos intervalos de dosis se intenta que las células normales se recuperen del efecto tóxico del citostático, mientras que las tumorales se recuperan en menor cuantía. De esta forma y repitiendo los ciclos se pretende reducir progresivamente el número de células tumorales hasta conseguir su erradicación completamente mientras que las células normales se mantienen al recuperarse después de cada ciclo.

A continuación se discuten algunos aspectos de la administración de los antineoplásicos en estudio.



## **CISPLATINO.**

Su reacción adversa más frecuente y a su vez grave es la nefrotóxica, además ototoxicidad que se manifiesta por tinnitus y pérdida de la audición que es reversible y de alta frecuencia, puede ser unilateral y bilateral tiende a ser más frecuente y grave con dosis repetidas, neuropatías periféricas, mielosupresión leve o moderada con leucopenia, trombocitopenia y anemia transitoria, son frecuentes también la perturbaciones de electrolitos como hipomagnesemia, hipocalcemia, hipopotasemia. También se ha reportado hiperuricemia, convulsiones, anemia hemolítica y anormalidades cardíacas, produce náuseas y vómitos de gran intensidad; este tipo de reacciones adversas son de tipo A, es decir son dependiente la dosis aplicada. En términos de minutos posteriores a la administración IV de Cisplatino pueden surgir reacciones similares a las anafilácticas caracterizadas por edema en la cara, broncoconstricción, taquicardia e hipotensión; las cuales no se relacionan con la dosis.<sup>(15)</sup>

El Cisplatino por lo general se administra por vía IV en solución con suficiente cloruro de sodio para evitar la descomposición del fármaco, es decir su inestabilidad, debido a que el aluminio reacciona con el cisplatino dando como resultado la inactivación del mismo, es por ello que es importante que al momento de la administración del fármaco no se utilicen agujas o ningún otro equipo de venoclisis que contenga aluminio.<sup>(22)</sup>

Dentro de las características farmacocinéticas que contribuyen a la aparición de reacciones adversas están la semivida media del fármaco, la cual es de 1 a 5 días, quizá como consecuencia de su intensa fijación a los tejidos. Inicialmente este fármaco alcanza elevadas concentraciones en el riñón (20-45%), lo que contribuye a la acción nefrotóxica del fármaco; en cuanto a la eliminación renal del Cisplatino, se da en las primera horas de un 15-60%, siguiendo después una excreción lenta durante varios días, de lo cual se puede deducir que mediante la administración del fármaco a intervalos de 8 horas se produce una acumulación de Cisplatino en los tejidos de las pacientes potenciando los efectos adversos.<sup>(22)</sup>



## **CARBOPLATINO.**

Es mejor tolerado y hay una menor frecuencia de náuseas, neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad comparado con el Cisplatino. Por el contrario el efecto tóxico que limita la dosificación es la Mielosupresión, que se advierte en forma de trombocitopenia, reacción adversa que es dependiente de la dosis y puede ser grave para la paciente. <sup>(15)</sup>

Es una alternativa eficaz en pacientes que no toleran el Cisplatino por deficiencia de la función renal, náuseas rebeldes, alteración notable de la audición o neuropatías. <sup>(15)</sup>

El carboplatino se elimina exclusivamente por el riñón (60-70%), lo que trae consigo grandes riesgos de nefrotoxicidad para aquellas pacientes que presentan deficiencia en la función renal. <sup>(22)</sup>

Aunque no fue objetivo de este estudio se puede considerar que la combinación de CaCu en insuficiencia renal crónica son entidades patológicas no relacionadas en la historia natural del cáncer, pero que de estar presentes afectan considerablemente el pronóstico de vida de la paciente.

En este estudio efectuado a mujeres con CaCu, se consideró que el funcionalismo renal pudo encontrarse posiblemente inalterado, debido a que epidemiológicamente las insuficiencias renales son infrecuentes en mujeres con edades como las estudiadas en esta investigación.

El intervalo de dosificación de este fármaco se considera óptimo, ya que su vida media es de 2.5-6 horas y se administró a un intervalo de 24 horas, por lo que se considera que no hay acumulación del fármaco en los diversos tejidos. <sup>(22)</sup>



## **METOTREXATO.**

Los efectos tóxicos primarios del Metotrexate contra el cáncer se producen en células en fase de división rápida de la médula ósea y del epitelio gastrointestinal. Entre 5 y 10 días de haber administrado el fármaco, se alcanza una incidencia máxima de mucositis, mielosupresión, trombocitopenia que, salvo en caso de disminución en la excreción del medicamento muestran reversión rápida después de ese lapso. Además de intoxicaciones agudas, el medicamento causa neumonitis, caracterizado por infiltrados inflamatorios dispersos que muestran regresión rápida cuando se interrumpe el tratamiento. <sup>(15)</sup>

El Metotrexate en este estudio fue empleado por medio de la vía PO a una dosis de 2.5mg cada 24 horas, dosis que se considera está acorde con las características farmacocinéticas del medicamento, ya que este tiene una vida media aproximada de 2 a 3 horas. Para la administración de este fármaco debe tomarse en cuenta el estado de la función renal de la paciente, debido a que dicho fármaco es eliminado casi en su totalidad por el riñón. <sup>(22)</sup>

El Metotrexate comparado con los dos anteriores posee pocas reacciones adversas, siendo la que posee mayor gravedad la mielosupresión, las demás reacciones adversas son reversibles de manera espontánea.

## **CICLOFOSFAMIDA. <sup>(22)</sup>**

La toxicidad aguda de la Ciclofosfamida se presenta en forma de náuseas y vómitos, las cuales son frecuentes y poco graves, puede ocasionar reacciones anafilactoides que son independientes de la dosis, borrosidad de visión y confusión, que son poco frecuentes y se revierten de forma espontánea; además produce cistitis hemorrágica controlable, alopecia, disminución de la secreción de la hormona antidiurética con retención hídrica e hiponatremia, las cuales son consideradas graves por el aumento que producen en la tensión arterial. La



Ciclofosfamida puede originar teratogenia, infiltrado pulmonar y en administración crónica cáncer de vejiga.

Por medio de vías metabólicas oxidativas originan metabolitos alquilantes y cloroacetaldehidos con capacidad neurotóxica. Se une muy poco a las proteínas plasmáticas y tiene una semivida muy variable entre 4-14 horas. Menos del 20% se elimina como tal por el riñón, la insuficiencia renal aumenta la semivida de eliminación. La administración de este fármaco es bastante segura, ya que el intervalo de dosis está dado cada 24 horas a una dosis de 600mg por vía IV. Cabe destacar que en pacientes que presenten alteraciones en el sistema renal, principalmente retención de líquidos, se debe ajustar la dosis.

Respecto a la terapia utilizada y su relación con el diagnóstico histopatológico reportado en los expedientes de las pacientes, se pudo observar que los cánceres cervicouterinos que no presentaron un diagnóstico histopatológico y que fueron diagnosticados por clínica fueron tratados con monoterapia (Cisplatino). Por otro lado pacientes con cáncer en estadio IIA que puede considerarse un cáncer de gravedad intermedia y los casos de cáncer invasor también fueron tratados con Cisplatino.

La utilización de monoterapia con Cisplatino en este estudio (54.54% del total) puede considerarse como una práctica conservadora, principalmente en los casos de cáncer invasor, en el cual ya hay daño multiorgánico y debe considerarse el mínimo daño de tejido diferente al útero que estarán expuestos al antineoplásico y que ya presentan invasión neoplásica.

Los pacientes con cáncer en estadio IIB, son considerados patológicamente como cánceres de mediana gravedad, puesto que ya existe invasión del parametrio uterino, pero como se expuso anteriormente no invaden el periné, colon y vejiga como lo hacen los cánceres invasores.

La terapia combinada o politerapia antineoplásica, presentó como fármaco común el Cisplatino (Cisplatino + Carboplatino, Cisplatino + Metotrexate, Cisplatino + Ciclofosfamida



+ Carboplatino), dichas politerapias fueron empleadas en cánceres clasificados IIIB y IVB, que según la clasificación FIGO son invasores a tejidos y mucosas adyacentes al útero, la tipo IVB son consideradas como un preámbulo al fallo multiorgánico, principalmente de hígado, cerebro y riñones, con lo cual la politerapia persigue evitar aun mas la progresiva invasión de células cancerígenas.

Este objetivo conlleva a una exhaustiva valoración de la conveniencia y seguridad de uso en cada paciente en particular como se ha mencionado anteriormente, la seguridad relativa de estos medicamentos puede verse afectada por las condiciones de la paciente, sin embargo el uso de estos medicamentos se justifica por la ineludible necesidad de detener la propagación del cáncer.

La potenciación de la toxicidad por las características intrínsecas de los antineoplásicos puede disminuirse empleando racionalmente estos fármacos, considerando parámetros clínicos de las pacientes como: función plaquetaria, recuento hemático, inmunocompetencia derivada de la cantidad de elementos formes de la serie blanca (leucocitos), la edad y el estado nutricional de la paciente.

En resumen, se puede decir que los antineoplásicos, en particular los citotóxicos, son un grupo de fármacos que están siendo ampliamente utilizados para la terapia del cáncer cervicouterino, en pacientes tratadas en el Hospital Regional César Amador Molina de Matagalpa, las cuales presentan diversos estadios clínicos de la patología antes descrita. Este tipo de fármacos presenta poca seguridad, debido graves reacciones adversas que producen, principalmente del tipo renal y hemático, aunque el no contar con ellos significaría el aumento de la tasa de mortalidad de las pacientes que presentan este tipo de patología y una mayor proliferación de las células o tejidos cancerosos, por ende su utilización es indiscutible, la cual debe ser administrada y cuidadosamente vigilada por personal médico debidamente calificado y capacitado.



## **X. CONCLUSIONES**

Las pacientes que presentan cáncer cervicouterino en este estudio, en su mayoría se encuentran entre las edades de 44-59 años de edad, representando el 48.5% de la muestra en estudio, seguido a este se tiene el 36.4% representado por 12 pacientes que se ubican entre las edades de 31 a 44 años.

En todos los casos de cáncer cervicouterino en estudio, se utilizaron los citotóxicos como fármacos específicos para tratar dicha patología; siendo estos: Cisplatino con un 66.46% de las prescripciones, Carboplatino con 25% de las prescripciones, Ciclofosfamida con 7.69% y en último lugar en orden de frecuencia se encontró que el Metotrexate fue aplicado en un total de 2 prescripciones representando al 3.85%.

Se puede decir que el perfil de seguridad de los antineoplásicos en términos generales es relativamente inseguro, ya que estos fármacos producen graves reacciones adversas que se presentan con frecuencia, entre las que podemos se puede mencionar: nefrotoxicidad, Mielosupresión y trombocitopenia, reacciones adversas que a la paciente le son difíciles de tolerar, aunque en la mayoría de los casos la única alternativa que queda es someterse al tratamiento para impedir la proliferación de las células cancerígenas a los diversos tejidos.

Aunque en este estudio no se pudo determinar la frecuencia de las reacciones adversas, se puede llegar a la conclusión que dichas reacciones adversas pudieron estar presentes en las pacientes que presentaron cánceres tipos IIIB y IVB.

Las dosis empleadas en este estudio están dentro de los rangos establecidos en la literatura farmacológica, a su vez la mayoría de las reacciones adversas son de tipo A, lo que indica que son dependientes de la dosis.



## **XI. RECOMENDACIONES**

Al personal médico e investigadores:

Mejorar la calidad de información terapéutica contenida en los expedientes clínicos respecto a la indicación, duración del tratamiento y justificación o diagnóstico que amerite el empleo de los fármacos prescritos, enfatizando en las reacciones adversas a los medicamentos.

Fomentar la realización de estudios farmacoterapéuticos (farmacovigilancia) que valoren la relación prescripción - indicación de fármacos considerados de uso especial o de alto riesgo, en caso particular los antineoplásicos.

Instar a las autoridades universitarias a desarrollar ejes de investigación sobre estudios de medicamentos y farmacovigilancia que sea de utilidad práctica, tanto para los estudiantes de ciencias de la salud como para los egresados de las distintas facultades relacionadas a la atención sanitaria.





## **XII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Serman. Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital de Carabineros. <http://www.scielo.cl/pdf/rchog/v67n4/art11.pdf>.
2. Quijano Lesage, Bonilla Cruz y Leiva. Ministerio de Salud. Hospital Bertha Calderón Roque. Managua, Marzo. 2005 [http://www.minsa.gob.ni/bns/monografias/Full\\_text/gineco\\_obstetricia/update/cancer\\_cervix.pdf](http://www.minsa.gob.ni/bns/monografias/Full_text/gineco_obstetricia/update/cancer_cervix.pdf).
3. Diagnóstico y tratamiento cáncer cervicouterino. Comisión nacional de cáncer cervicouterino. Ministerio de salud. Abril 2004. [http://ncd.bvsalud.org/lildbi/docsonline/4/5/054-Chile\\_Cacu.pdf](http://ncd.bvsalud.org/lildbi/docsonline/4/5/054-Chile_Cacu.pdf)
4. Muñoz Retana. San José, Costa Rica. geosalud@gmail.com. <http://www.geosalud.com/VPH/epivph.htm>. Actualizado Enero 2007
5. Prevención del Cáncer Cervicouterino. <http://www.path.org/files/cxca-factsheet-natural-history-SPAN.pdf>.
6. Lorente. Cáncer Cervical. [http://es.wikipedia.org/wiki/C%C3%A1ncer\\_cervical](http://es.wikipedia.org/wiki/C%C3%A1ncer_cervical)
7. Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos. <http://www.nci.nih.gov>
8. Instituto Nacional De Cáncer Cérvico - Uterino de los Estados Unidos. Cáncer Cervicouterino. <http://www.geosalud.com/Cancerpacientes/cacervicouterino3.htm>



9. Centro Nacional de Información Sobre la Salud de la Mujer  
<http://www.4woman.gov/Spanish/>

10. Harrison. Principios de Medicina Interna. Vol. 1. 15ª edición. Editorial M<sup>c</sup>Graw Hill Interamericano editores SA de C.V. México. DF. 2002. Págs. 625-624,738-739.

11. Harrison. Principios de Medicina Interna. Vol. 1. 16ª edición. Editorial M<sup>c</sup> Graw Hill Interamericano editores SA de C.V. México. DF. 2006. Pág. 532.

12. Lista de medicamentos esenciales. Ministerio de salud. Octubre. 2001. Nicaragua. Págs. 54, 55 y 56.

13. Salgado. Situación epidemiológica del cáncer cervicouterino en el departamento de León entre los años 2003 y 2005. Tesis para optar al título de especialista en Ginecología y Obstetricia. Marzo 2006.

14. MINSA: Tumores malignos tratados en el Centro Nacional Radiológico. Período 1995-1998. 2000.

15. Goodman Gilman, Alfred. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. McGraw – Hill. Interamericana Editores, S.A. 10<sup>ma</sup> edición. Volumen II. México.D.F. 2003. Pág. 1416-1420, 1450-1451.

16. Guido C., Flores B.: Datos del registro hospitalario de cáncer en el Hospital Berta Calderón. Revista Gente. Pág. 12. 1991.

17. OPS: Manual de Normas y Procedimiento para el control del cáncer de cuello uterino. 1990.



18. PATH.: Key steps for meeting women needs. Cervical cancer prevention fact sheet. 2000.
  
19. Sierra R.: Cáncer de cuello uterino. 4th. Congreso Intl. Mujer y Salud. Costa Rica. 1987.
  
20. Ortiz, Arjona. Reacciones Adversas a Medicamentos. [http://es.wikipedia.org/wiki/Reacci%C3%B3n\\_adversa\\_a\\_medicamento](http://es.wikipedia.org/wiki/Reacci%C3%B3n_adversa_a_medicamento)
  
21. Ministerio de salud. Dirección General de Servicios de Salud. Norma Técnica de Prevención, Detección y Atención del cáncer cérvico uterino. República de Nicaragua. Febrero 2006.
  
22. Flórez, Jesús. Farmacología Humana. 4<sup>ta</sup> edición. MASSON, S.A. Barcelona, España. 2005. Pág.: 1039-1077.
  
23. Organización Mundial de la Salud. Guía de la Buena Prescripción. Programa sobre medicamentos esenciales. Ginebra Suiza. Págs. 26-28
  
24. Diccionario de Medicina Océano Mosby. Editorial Océano. EEUU. Págs. 25, 27, 94, 105, 215, 220, 320, 414, 661, 713, 755, 820, 858, 869, 888, 929, 1160, 1189, 1314.



# ANEXOS



**XIII. ANEXOS**

**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.**

**“Evaluación del Perfil de Seguridad de la Terapia Antineoplásica empleada a las Pacientes con Cáncer Cervicouterino”.**

Nº de ficha:

Nº de expediente:

Fecha de recolección de los datos:

**1) Datos Generales de la paciente:**

**Edad:**

- a) <18 años.
- b) 31-44 años.
- c) 45-59 años.
- d) 60-74 años.
- e) 75-90 años.

**2) Diagnóstico Histopatológico \_\_\_\_\_**

**3) Tratamiento.**

<b>Antineoplásico</b>	<b>Vía de adm.</b>	<b>Dosis</b>	<b>Intervalo</b>



**Clasificación de la farmacoterapia empleada a las pacientes, en cuanto a:  
Monoterapia y Politerapia.**

<b>Diagnóstico Histopatológico</b>	<b>Antineoplásico</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CaCu Invasor.</li> <li>▪ CaCu x Clínica.</li> <li>▪ CaCu IIA.</li> </ul>	Cisplatino	18	54.54
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CaCu IIB</li> </ul>	Cisplatino + Carboplatino	9	27.27
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CaCu + Anemia Severa</li> </ul>	Cisplatino + Metotrexate	2	6.06
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CaCu IIIB</li> <li>▪ CaCu IVB</li> </ul>	Cisplatino + Ciclofosfamida Anhidra + Carboplatino	4	12.12
Total		33	100

**Fuente: Expedientes Clínicos**



## GLOSARIO <sup>(23)</sup>

**Adenocarcinoma:** Neoplasia perteneciente a un grupo de tumores epiteliales malignos que tienen su localización en glándulas.

**Adenosarcoma:** Tumor maligno compuesto de elementos epiteliales glandulares y mesenquimatosos.

**Antineoplásico:** Relativo a sustancias, procedimientos o medidas que impiden la proliferación de las células malignas.

**Apoptosis:** Proceso de muerte celular programada, desencadenado por señales celulares controladas genéticamente que pueden originarse en la célula misma o debido a la interacción con otras células.

**Carcinoma:** Neoplasia epitelial maligna que tiende a invadir los tejidos circundantes y a metastatizar en regiones distantes del organismo.

**Carcinosarcoma:** Neoplasia maligna compuesta de células carcinomatosas y sarcomatosas.

**Coriocarcinoma:** Tumor maligno epitelial de origen fetal que se desarrolla a partir de la porción coriónica del producto de la concepción, habitualmente de una mola hidatiforme.

**Displasia:** Sufijo que significa desarrollo anormal.

**Hapteno:** Sustancia no proteica que se combina con el anticuerpo en los puntos de unión de este con el anfitrión.

**Histerectomía:** Extirpación quirúrgica del útero indicada en los tumores fibrosos uterinos, en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria pélvica crónica, en las hiperplasias endometrial grave residivante, la hemorragia uterina y las lesiones precancerosas y cancerosas que afectan al útero.

**In situ:** Dícese de los carcinomas que no han rebasado la membrana basal.

**Linfoma:** Neoplasia del tejido linfóide, en algunos casos benignos, pero por lo general de naturaleza maligna.

**Melanoma:** Tumor perteneciente a un grupo de neoplasias malignas que asientan preferentemente en la piel, y que están compuestas por melanocitos.



**Melanocito:** Célula capaz de producir melanina.

**Metástasis:** Proceso por el que las células tumorales se diseminan hacia partes distantes del organismo.

**Mielosupresión:** Inhibición del proceso de producción de células sanguíneas y de plaquetas en la médula ósea.

**Neoplasia: Crecimiento** anormal de un tejido nuevo, benigno o maligno.

**Sarcoma:** neoplasma maligna poco frecuente del tejido blando, se desarrolla en los tejidos fibroso, graso, muscular, sinovial, vascular o nervioso.

**Síndrome de Fanconi:** Trastorno raro, generalmente congénito, que se caracteriza por anemia aplásica, anomalías óseas, pigmentaciones cutáneas de color pardo verdoso, microcefalia, hipogenitalismo, cistinosis, y anomalías de la función tubular renal como glicosuria, fosfaturia y pérdida de bicarbonato.

**Tumorigenicidad:** Proceso de desarrollo de un tumor.