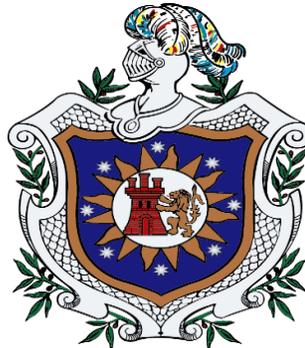


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA

UNAN- LEON

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

CARRERA DE FARMACIA



“Reacciones adversas de citostáticos administrados a mujeres mayores de 40 años con cáncer de mama, atendidas en el Hospital Bertha Calderón, Managua, junio 2016.”

Monografía para optar al título de Licenciado Químico-Farmacéutico.

Autores:

- Br. Jordi Jen Espinoza Montoya.
- Br. América Lucia Méndez Fletes.
- Br. María José Reyes Pichardo.

Tutor:

MSc. Saura Mendoza Marín

Fecha: Septiembre, 2016

“A la libertad por la Universidad”

Agradecimientos

Agradecemos primeramente a Dios nuestro Padre Celestial, por bendecirnos día a día con el don de la vida, por brindarnos la sabiduría y fortaleza necesaria y por habernos acompañado a lo largo de nuestra carrera permitiéndonos culminarla satisfactoriamente.

A nuestros padres consejeros por excelencia que han sabido guiarnos y se han encargado de formar los profesionales que hoy en día somos, son ellos los que nos dieron en todo este trayecto amor, confianza, apoyo y motivación incondicional.

A nuestros hermanos, familiares y amigos por creer en nosotros y estar siempre a nuestro lado apoyándonos y compartiendo nuestro éxito.

A nuestros ilustres maestros que fueron los mejores en la formación académica-profesional, especialmente a nuestra tutora Lic. Saura Mendoza Marín por su valioso tiempo, ayuda y dedicación para la realización de esta tesis.

Al Hospital Bertha Calderón Managua, que representa la atención integral a la mujer, por permitirnos realizar nuestro estudio en dicho lugar y por brindar la oportunidad de adquirir nuevos conocimientos científicos a los futuros profesionales al servicio de la población.

A todos ellos nuestros más sinceros agradecimientos.

Dedicatoria

La vida se encuentra plagada de retos, y uno de ellos es la universidad. Tras vernos dentro de ella, nos hemos dado cuenta que más allá de ser un reto, es una base no solo para nuestro entendimiento, sino para lo que concierne a la vida y a nuestro futuro.

Esta tesis es dedicada a Dios todo poderoso, por ser fuente de inspiración, de sabiduría, de fortaleza y valentía para hacer de este sueño una realidad.

A nuestros padres por ser los pilares más importantes en el ejemplo de lucha y dedicación, por creer en nosotros y darnos la oportunidad de culminar una carrera para forjar nuestro futuro. Nuestro triunfo es el de ustedes.

A nuestros hermanos, familiares y amigos, quienes nos apoyaron y enseñaron a luchar para lograr lo que solo con esfuerzo se alcanza.

A todas aquellas mujeres con cáncer de mama que día a día luchan contra de esta enfermedad, con optimismo y fortaleza.

Contenido

I. Introducción	2
II. Planteamiento del Problema	6
III. Objetivos	7
IV. Marco Teórico	8
V. Diseño Metodológico	63
VI. Resultados.....	68
VII. Análisis de resultados	91
VIII. Conclusión	93
IX. Recomendaciones.....	94
X. Referencias Bibliográficas.....	95
XI. Anexos	98

I. Introducción

El cáncer es una de las primeras causas de muerte a nivel mundial; en 2012 se le atribuyeron 8,2 millones de muertes. Siendo el cáncer de pulmón, hígado, estómago, colon y mama los que provocan mayor número de decesos anuales. El 70% de todas las muertes registradas producto de cáncer se dieron en África, Asia, América Central y Sudamérica. Se prevé que los casos anuales de cáncer aumentarán de 14 millones en 2012 a 22 en las próximas dos décadas ⁽⁹⁾.

En las América, en el año 2012, más de 408.000 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de mama, y 92.000 fallecieron a causa de esta enfermedad. Las proyecciones indican que el número de mujeres diagnosticadas en las Américas aumentará en un 46% en el 2030. Es el tipo de cáncer más frecuente en las mujeres de América Latina y el Caribe, tanto en número de casos nuevos como en número de muertes. La proporción de mujeres fallecidas con menos de 65 años es más alta en ALCA (57%) que en Norteamérica (41%) ⁽⁵⁾.

El cáncer de mama junto con el cáncer uterino, es la principal causa de muerte en mujeres entre los 35 y 64 años en América Latina. En México, ocupa en la actualidad el primer lugar en incidencia de las neoplasias malignas en las mujeres, representa 11.3% de todos los casos de cáncer, hay un incremento global de aproximadamente 1.5% anual. Sin embargo en los países de economía emergente este incremento es alrededor de 5%. El grupo de edad más afectado se encuentra entre los 40 y los 59 años de edad ⁽¹⁾.

En Nicaragua, es la segunda causa de muerte en las mujeres entre 40 y 44 años de edad, siendo la tasa de letalidad del 23%, lo que implica que por cada 100 mujeres diagnosticadas 23 pierden la vida a causa de esta enfermedad ⁽⁴⁾.

Actualmente, la quimioterapia con agentes citostáticos constituye una de las armas de la medicina, junto con otros tratamientos, para combatir los casos de cáncer mama. El tratamiento incluye una serie de procedimientos terapéuticos encaminados a conseguir el control de la enfermedad neoplásica, mediante una reducción de la masa tumoral, de forma

más o menos completa, lo que se traduce en la curación del proceso o en un significativo aumento de supervivencia ⁽¹⁹⁾.

El efecto citotóxico de estos medicamentos no es selectivo para las células tumorales, sino que afecta a todas las células del organismo, en particular aquellas células normales de tejidos de rápida renovación, resultando en efectos secundarios indeseables y efectos tóxicos adversos. Las acciones tóxicas de estos medicamentos incluyen: Acción teratógena, citostática, carcinógena, mutágena, alteración corneal, cardiopélica, hepatopélica, nefropélica, hemorrágica, vesicante, irritante de piel y mucosas, emetogénico, hematopélica, entre otras. Estos efectos secundarios que se derivan del mecanismo de acción de los citostáticos, pueden manifestarse clínicamente o no manifestarse en lo absoluto y pueden variar mucho de un paciente a otro ⁽¹⁴⁾.

El margen de seguridad que presentan los citostáticos es muy estrecho por su alto grado de toxicidad sobre el resto de células normales en el organismo, limitando el uso de altas dosis de quimioterapia en el tratamiento del cáncer. Los efectos agudos de los antineoplásicos con frecuencia incluyen náuseas y vómitos, algunas veces extremadamente severos. Asimismo, muchos de estos compuestos son irritantes o vesicantes, y producen dolor local, irritación e inflamación en el sitio de administración y la extravasación puede conducir a ulceración y necrosis. También pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad ⁽¹⁵⁾.

Un estudio de farmacovigilancia intensiva realizado por la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia en el Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle (2013), identificó 43 tipos de reacciones adversas del tratamiento quimioterápico con citostáticos en pacientes diagnosticados con cáncer de mama. La mayoría de las reacciones adversas se identificaron con los esquemas ciclofosfamida doxorubicina/epirrubicina - fluorouracilo (CAF/CEF) y doxorubicina/epirrubicina - paclitaxel/docetaxel (AT/ET), que fueron los esquemas más prescritos. El mayor porcentaje de las reacciones adversas a la medicación se relacionan con efectos en el tracto gastrointestinal, incluyendo náuseas y vómitos. En mayor porcentaje se encuentran también las reacciones de toxicidad hematopélica y los efectos en piel y uñas. La toxicidad

hematológica se observó en todas las pacientes del estudio, siendo de mayor severidad la neutropenia ⁽²¹⁾.

Al igual que todos los medicamentos, los agentes citostáticos sufren un proceso de investigación y desarrollo, en el cual son sometido a ensayos preclínicos y clínicos, para evaluar su eficacia y seguridad. Al concluir satisfactoriamente dichas pruebas, el medicamento se comercializa para ser utilizado en la práctica clínica. Aunque, en los ensayos clínicos, se seleccionan un número limitados de pacientes, las condiciones de uso difieren de las de la práctica médica habitual y la duración de los ensayos es limitada. Es por ello que la información proporcionada por los ensayos clínicos sobre reacciones adversas graves e infrecuentes, toxicidad crónica, uso en grupos especiales e interacciones farmacológicas en una población particular de pacientes suele ser incompleta o no estar disponible.

Debido a su estrecho margen terapéutico, los agentes citostáticos constituyen un grupo particular de sustancias, y a medida que evoluciona el cáncer, conducen a una aceptación importante del riesgo, aunque el beneficio sea modesto.

Generalmente, la información sobre reacciones adversas a medicamentos citostáticos es obtenida en países ajenos al nuestro que difieren significativamente en el estilo de vida y raza. Dicha información tiene un valor más orientativo y educativo, pero poca relevancia clínica, por tal razón, es fundamental conocer la eficacia y seguridad que presentan los medicamentos citostáticos en la práctica clínica habitual y en poblaciones específicas de pacientes, como en la población Nicaragüense. Los datos obtenidos del propio país o región tienen una mayor relevancia y valor clínico, y pueden estimular la toma de decisiones reguladoras en el ámbito nacional.

En Nicaragua, a causa de la difícil disponibilidad de información, no se conocen ampliamente los problemas relacionados con la medicación que resultan del tratamiento de quimioterapia en oncología, siendo importantes de documentar puesto que implican en el aumento de las hospitalizaciones y prolongación de la estancia hospitalaria, un costo socio-sanitario y, en algunos casos, provocan la muerte.

De lo señalado anteriormente, surgió la necesidad de realizar el presente trabajo de investigación para establecer la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas de los citostáticos empleados en el tratamiento de quimioterapia en las mujeres mayores de 40 años con cáncer de mama invasivo tratadas en el Hospital Bertha Calderón, Managua.

II. Planteamiento del Problema

El tratamiento de quimioterapia con agentes citostáticos se ha caracterizado por presentar un alto porcentaje de reacciones adversas más o menos intensas, debido a la acción inespecífica de estos medicamentos sobre células normales y anormales.

En base a lo anterior, este trabajo pretende responder la siguiente interrogante:

¿Cuáles son las Reacciones Adversas de los medicamentos citostáticos que se presentan con mayor frecuencia en el tratamiento de cáncer de mama invasivo administrado a mujeres mayores de 40 años atendidas en el Hospital Bertha Calderón de Managua en el mes de junio de 2016?

III. Objetivos

Objetivo General

Estudiar las reacciones adversas de citostáticos administrados a mujeres mayores de 40 años con cáncer de mama invasivo, atendidas en el Hospital Bertha Calderón, Managua, junio 2016.

Objetivos Específicos

- Describir las reacciones adversas de citostáticos administrados a mujeres mayores de 40 años con cáncer de mama invasivo, atendidas en el Hospital Bertha Calderón, Managua, junio 2016.
- Clasificar las reacciones adversas de los esquemas de tratamiento de citostáticos según su gravedad.
- Detallar las reacciones adversas de citostáticos según el sistema afectado en relación al esquema de tratamiento.
- Determinar la relación de las reacciones adversas en base a la dosis administrada de citostáticos.

IV. Marco Teórico

Cada una de las células de nuestro cuerpo tiene ciertas funciones. Las células normales se dividen de manera ordenada, estas mueren cuando se han desgastado o se dañan, y nuevas células toman su lugar. En cambio cuando hay un proceso patológico como el cáncer las células presentan un crecimiento anormal y desordenado, formando nuevas células que desplazan a las células normales. Esto causa problemas en el área del cuerpo en la que comenzó el cáncer⁽¹⁵⁾.

Puede originarse en el seno, en los pulmones, en el colon o hasta en la sangre. Los diferentes tipos de cáncer tienen algunas similitudes, pero son diferentes en la manera en que crecen y se propagan a otras partes del cuerpo⁽¹⁵⁾.

Algunos tipos de cáncer crecen y se propagan rápidamente mientras que otros crecen más lentamente y también responden al tratamiento de diferente manera. Hay algunos que se tratan mejor con cirugía mientras que otros responden mejor a los medicamentos, lo cual se conoce como quimioterapia. A menudo se administran dos o más tratamientos para obtener los mejores resultados⁽¹⁷⁾.

La mayoría de los cánceres forman una masa referida como tumor o crecimiento. Sin embargo, no todas las masas son cancerosas. Los médicos extraen un fragmento de la masa y la analizan para determinar si es cáncer. Las masas que no son cancerosas se denominan tumores benignos, y las cancerosas se denominan tumores malignos⁽¹⁷⁾.

Hay algunos tipos de cáncer, como la leucemia que no forman tumores. Estos tipos de cáncer se desarrollan en los glóbulos o en otras células del cuerpo⁽¹⁷⁾.

El cáncer de seno o cáncer de mama es un tumor maligno que se origina en las células del seno. Un tumor maligno es un grupo de células cancerosas que pueden crecer penetrando los tejidos circundantes o que pueden hacer metástasis a áreas distantes del cuerpo. Esta

enfermedad ocurre casi exclusivamente en las mujeres, pero los hombres también la pueden padecer ⁽⁶⁾.

El sistema linfático del seno

Es importante entender el sistema linfático, ya que el cáncer de seno se puede propagar a través de este sistema, que tiene varias partes. Los ganglios linfáticos son pequeñas agrupaciones en forma de frijol de células del sistema inmunológico que se interconectan mediante los vasos linfáticos. Los vasos linfáticos son similares a venas pequeñas, excepto que transportan fuera del seno un líquido claro llamado linfa en lugar de sangre ⁽⁶⁾.

La linfa contiene líquido intersticial y productos de desecho, así como células del sistema inmunológico. Las células del cáncer de seno pueden ingresar en los vasos linfáticos y comenzar a crecer en los ganglios linfáticos ⁽⁶⁾.

La mayoría de los vasos linfáticos del seno conduce a los ganglios linfáticos en las axilas (ganglios axilares). Algunos vasos linfáticos conducen a los ganglios linfáticos dentro del tórax (ganglios mamarios internos) y en la parte superior o inferior de la clavícula (ganglios supraclaviculares o infra claviculares) ⁽⁶⁾.

Si las células cancerosas se han propagado a los ganglios linfáticos, existe una probabilidad mayor de que las células también hayan alcanzado el torrente sanguíneo y se produzca una metástasis. Mientras más ganglios linfáticos haya con células cancerosas del seno, mayor es la probabilidad de que el cáncer también sea encontrado en otros órganos. Debido a esto, encontrar cáncer en uno o más ganglios linfáticos a menudo afecta el plan de tratamiento. Aun así, no todas las mujeres con células cancerosas en sus ganglios linfáticos presentan metástasis, y es posible que algunas mujeres no tengan células cancerosas en sus ganglios linfáticos y luego presenten metástasis ⁽⁶⁾.

Estadísticas del cáncer de mama

En cuanto a las tasas de incidencia de esta patología que aumento por más de dos décadas, comenzaron a disminuir en 2000 para luego descender aproximadamente en un 7% desde 2002 a 2003. Se cree que esta gran reducción se debe a un menor uso de terapia hormonal después de la menopausia que ocurrió después de los resultados de Women's Health Initiative publicados en 2002. Este estudio relacionó el uso de terapia hormonal con un riesgo aumentado de cáncer de seno y de enfermedades cardíacas. En los últimos años, las tasas de incidencia se han mantenido estables en las mujeres blancas, pero han aumentado ligeramente en las mujeres de la raza negra ⁽⁹⁾.

En cuanto a la mortalidad el cáncer de seno es la segunda causa principal de muerte por cáncer en las mujeres, siendo la primera el cáncer de pulmón. La probabilidad de que el cáncer de seno sea responsable de la muerte de una mujer es de aproximadamente 1 en 36 (alrededor de 3%). Las tasas de mortalidad del cáncer de seno han ido disminuyendo desde 1989, reportándose la mayor disminución en las mujeres menores de 50 años de edad. Se cree que estos descensos son el resultado de la detección más temprana mediante pruebas, un mejor acceso a la información y los avances en los tratamientos ⁽⁹⁾.

Tipos más comunes de cáncer de seno

La mayoría de los cánceres de seno son carcinomas, un tipo de cáncer que comienza en las células (células epiteliales) que revisten los órganos y los tejidos como el seno. De hecho, los cánceres de seno son a menudo un tipo de carcinoma llamado adenocarcinoma, que es el carcinoma que comienza en el tejido glandular. Otros tipos de cáncer también pueden ocurrir en el seno, como los sarcomas, que empiezan en las células del músculo, grasa o tejido conectivo ⁽⁶⁾.

En algunos casos, un solo tumor del seno puede ser una combinación de diferentes tipos o ser una mezcla de in situ y cáncer invasivo. Además es posible que en algunos tipos poco comunes de cáncer de seno, las células cancerosas no formen un tumor en absoluto ⁽⁶⁾.

El cáncer de seno también se puede clasificar en función de las proteínas que se encuentran sobre la superficie de las células cancerosas o dentro de ellas, en grupos como “receptor hormonal positivo” o “triple negativo” ⁽⁶⁾.

- **Carcinoma ductal in situ (o carcinoma intraductal)**

El carcinoma ductal in situ se considera un cáncer de seno no invasivo o pre invasivo. CDIS significa que las células que cubren los conductos han cambiado y lucen como células cancerosas. La diferencia entre el CDIS y el cáncer invasivo consiste en que las células no han presentado metástasis a través de las paredes de los conductos hacia el tejido que rodea el seno. Debido a que no se ha extendido, el CDIS no se puede propagar fuera del seno. El CDIS se considera un pre cáncer porque en algunos casos se puede convertir en un cáncer invasivo. Sin embargo, actualmente, no existe una buena manera de saber con certeza cuáles casos se convertirán en cánceres invasivos y cuáles no ⁽⁶⁾.

- **Carcinoma ductal invasivo (o infiltrante)**

El CDI es el tipo más común de cáncer de seno. Este cáncer comienza en un conducto lácteo del seno, penetra a través de la pared del conducto y crece en el tejido adiposo del seno. En este punto puede tener la capacidad de presentar metástasis hacia otras partes del cuerpo a través del sistema linfático y el torrente sanguíneo. Aproximadamente ocho de 10 de los cánceres invasivos del seno son carcinomas ductales infiltrantes ⁽⁶⁾.

- **Carcinoma lobular in situ (o carcinoma lobulillar)**

En el CLIS las células con aspecto de células cancerosas crecen en los lobulillos de las glándulas productoras de leche del seno, pero no atraviesan la pared de los lobulillos. Algunas veces, el CLIS (también llamado neoplasia lobulillar) y el CDIS son considerados un cáncer

no invasivo de seno. Sin embargo, a diferencia del CDIS, el CLIS no parece convertirse en cáncer invasivo si no se trata ⁽⁶⁾.

- **Carcinoma lobular/lobulillar invasivo (o infiltrante)**

El CLI comienza en los lobulillos. Al igual que el CDI, se puede propagar a otras partes del cuerpo. Aproximadamente uno de cada 10 de los cánceres invasivos del seno es un CLI. El carcinoma lobular invasivo puede ser más difícil de detectar por mamograma que el carcinoma ductal invasivo ⁽⁶⁾.

Tipos especiales de carcinoma invasivo del seno

Existen algunos tipos especiales de cáncer de seno que son subtipos de carcinoma invasivo. A menudo, reciben sus nombres de acuerdo con las características que muestran cuando son observados con un microscopio, como las maneras en que las células están agrupadas ⁽⁶⁾.

Algunos de éstos pueden tener un mejor pronóstico que el carcinoma ductal invasivo convencional. Entre estos se incluye ⁽⁶⁾:

- Carcinoma quístico adenoide (o adenoquístico)
- Carcinoma adenoescamoso de bajo grado (un tipo de carcinoma metaplásico)
- Carcinoma medular
- Carcinoma mucinoso (o coloide)
- Carcinoma papilar
- Carcinoma tubular

Algunos subtipos tienen un pronóstico igual o tal vez peor que el carcinoma ductal invasivo convencional. Entre estos se incluye ⁽⁶⁾:

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

En general, todos estos subtipos siguen siendo tratados como carcinoma ductal invasivo convencional ⁽⁶⁾.

Factores de riesgos

Los factores de riesgo no lo indican todo, si se tiene uno, o hasta varios factores de riesgo, no necesariamente significa que se padecerá la enfermedad. La mayoría de las mujeres que tienen uno o más factores de riesgo de cáncer de seno nunca padecen la enfermedad, mientras que muchas mujeres que la padecen no tienen factores de riesgos aparentes, excluyendo el ser mujer y de edad avanzada ⁽¹⁰⁾.

Aun cuando una mujer con factores de riesgo padezca ese cáncer, resulta difícil saber cuánto pudieron haber contribuido estos factores ⁽¹⁰⁾.

Factores de riesgo no modificables

Sexo: El simple hecho de ser mujer es el principal riesgo de padecer cáncer de seno. Los hombres pueden padecer cáncer de seno, pero esta enfermedad es aproximadamente 100 veces más común entre las mujeres que en los hombres. Esto probablemente se debe a que los hombres tienen menos de las hormonas femeninas estrógeno y progesterona, las cuales pueden promover el crecimiento de células cancerosas de seno ⁽¹⁰⁾.

Envejecimiento: Su riesgo de padecer cáncer de seno se incrementa conforme aumenta la edad. Aproximadamente uno de ocho cánceres de seno se detecta en mujeres menores de 40

años de edad, mientras que aproximadamente dos de tres cánceres invasivos del seno se encuentran en mujeres de 40 años o más ⁽¹⁰⁾.

Factores de riesgo genéticos

Se cree que alrededor del 5-10% de los casos de cáncer de seno son hereditarios, lo que significa que se originan directamente de defectos genéticos (llamados mutaciones) heredados de uno de los padres ⁽¹⁰⁾.

BRCA1 y BRCA2: La causa más común de cáncer de seno hereditario es una mutación hereditaria en los genes BRCA1 y BRCA2. En las células normales, estos genes ayudan a prevenir el cáncer al producir proteínas que evitan el crecimiento anormal de las células ⁽¹⁰⁾.

Aunque en algunas familias con mutaciones BRCA1 el riesgo de padecer cáncer de seno durante la vida es tan alto como 80%, en promedio este riesgo parece estar entre 55-65% ⁽¹⁰⁾.

Para las mutaciones BRCA2, el riesgo es menor, alrededor de 45%. Con frecuencia, los cánceres de seno asociados con estas mutaciones afectan ambos senos y se presentan en mujeres más jóvenes que en los cánceres que no están asociados con estas mutaciones. Las mujeres con estas mutaciones hereditarias también tienen un riesgo aumentado de padecer otros tipos de cánceres, particularmente cáncer de ovario ⁽¹⁰⁾.

Antecedentes familiares de cáncer de seno: El riesgo de cáncer de seno es mayor entre mujeres cuyos parientes consanguíneos cercanos desarrollaron esta enfermedad. Si un familiar de primer grado padece cáncer de seno, el riesgo de la mujer casi se duplica. El riesgo aumenta aproximadamente 3 veces, si dos familiares de primer grado padecen la enfermedad ⁽¹⁰⁾.

Se desconoce el riesgo exacto, aunque se sabe que las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de seno en el padre o un hermano también tienen un riesgo aumentado de padecer

esta enfermedad. En total, alrededor del 15% de las mujeres con cáncer de seno tiene un familiar con esta enfermedad. Esto significa que la mayoría, más de 85% de las mujeres que padecen cáncer de seno no tienen antecedentes familiares de esta enfermedad ⁽¹⁰⁾.

Antecedentes personales de cáncer de seno: Una mujer con cáncer en un seno tiene un mayor riesgo de padecer un nuevo cáncer en el otro seno o en otra parte del mismo seno. Esto es diferente a la recurrencia del primer cáncer. Este riesgo es aún mayor si el cáncer de seno fue diagnosticado a una edad más temprana ⁽¹⁰⁾.

Raza y origen étnico: En general, las mujeres de raza blanca tienen una probabilidad ligeramente mayor de padecer cáncer de seno que las mujeres de raza negra, aunque éstas últimas tienen una mayor probabilidad de morir de este cáncer. Sin embargo, en las mujeres menores de 45 años de edad, el cáncer de seno es más común en las mujeres de raza negra. Las mujeres asiáticas, hispanas e indoamericanas tienen un menor riesgo de padecer y morir de cáncer de seno ⁽¹⁰⁾.

Tejido mamario denso: Los senos están formados por tejido adiposo, tejido fibroso y tejido glandular. Se dice que una mujer tiene el tejido mamario denso cuando tiene más tejido glandular y fibroso y menos tejido adiposo. Las mujeres cuyos senos aparecen densos en los mamogramas tienen un riesgo de padecer cáncer de seno de 1.2 a 2 veces mayor que las mujeres con una densidad promedio en sus senos. El tejido mamario denso también puede causar que los mamogramas sean menos precisos ⁽¹⁰⁾.

Algunas afecciones benignas del seno: Las mujeres diagnosticadas con ciertas afecciones benignas podrían tener un riesgo aumentado de cáncer de seno. Algunas de estas afecciones están más asociadas al riesgo de cáncer de seno que otras. Los doctores a menudo dividen las afecciones benignas del seno en tres grupos generales, dependiendo de cómo ellas afectan este riesgo ⁽⁶⁾.

Carcinoma lobulillar in situ: El CLIS no se considera cáncer y, por lo general, es controlado por el médico. Constituye un factor de riesgo para el cáncer de mama ⁽⁶⁾.

Períodos menstruales: Las mujeres que han tenido más ciclos menstruales debido a que comenzaron a menstruar temprano (antes de los 12 años) y/o que experimentaron tarde la menopausia (después de los 55 años) tienen un riesgo ligeramente mayor de padecer cáncer de seno. Este aumento en el riesgo podría deberse a una exposición más prolongada a las hormonas estrógeno y progesterona durante la vida ⁽¹⁰⁾.

Antecedente de radiación al tórax: Las mujeres que siendo niñas o adultas jóvenes recibieron radiación en el área del tórax como tratamiento contra otro cáncer (tal como linfoma) tienen un riesgo significativamente mayor de padecer cáncer de seno. Esto varía con la edad de la paciente al momento de recibir la radiación. Si también se administró quimioterapia, esto pudo haber detenido por un tiempo la producción de hormonas ováricas, reduciendo el riesgo ⁽¹⁰⁾.

El riesgo de padecer un cáncer de seno debido a radiación administrada al tórax es mayor si la radiación se recibió durante la adolescencia, cuando los senos aún estaban en desarrollo. La radioterapia después de los 40 años no parece aumentar el riesgo de padecer cáncer de seno ⁽¹⁰⁾.

Exposición a dietilestilbestrol: El dietilestilbestrol se administraba a algunas mujeres embarazadas desde los años 40 hasta los 60, ya que se pensaba que éste disminuía las probabilidades de perder el bebé. Estas mujeres tienen un riesgo ligeramente mayor de padecer cáncer de seno. Las mujeres cuyas madres tomaron dietilestilbestrol durante el embarazo también pudieran tener un riesgo ligeramente mayor de cáncer de seno ⁽¹⁰⁾.

Factores de riesgo relacionados con el estilo de vida

Tener hijos: Las mujeres que no han tenido hijos o que tuvieron su primer hijo después de los 30 años tienen en general un riesgo ligeramente mayor de padecer cáncer de seno. Los embarazos múltiples y quedar embarazada cuando la mujer es joven reducen el riesgo del cáncer de seno en general. Aun así, el efecto del embarazo es diferente para los distintos tipos

de cáncer de seno. Para cierto tipo de cáncer de seno conocido como triple negativo, el embarazo parece aumentar el riesgo ⁽¹⁰⁾.

Píldoras anticonceptivas: Los estudios han reportado que las mujeres que usan anticonceptivos orales tienen un riesgo ligeramente mayor de tener cáncer de seno que aquellas mujeres que nunca los han usado. El riesgo parece bajar a lo normal con el paso del tiempo una vez se dejan de tomar las pastillas anticonceptivas. Las mujeres que dejaron de usar los anticonceptivos orales hace más de 10 años no parecen tener aumento del riesgo de padecer cáncer de seno. Al considerar el uso de anticonceptivos orales, las mujeres deben examinar sus otros factores de riesgo de cáncer de seno con los especialistas de la salud que las atienden ⁽¹⁰⁾.

Acetato de medroxiprogesterona de depósito: Es una forma inyectable de progesterona que se administra una vez cada 3 meses como método anticonceptivo. Unos pocos estudios han estudiado el efecto del AMPD sobre el riesgo de cáncer de seno. Las mujeres que actualmente usan el AMPD parecen tener un aumento en el riesgo, pero el riesgo no parece aumentado si este medicamento se usó hace más de 5 años ⁽¹⁰⁾.

Terapia hormonal después de la menopausia: Existen dos tipos principales de terapia hormonal. Para las mujeres a quienes no se les ha extirpado el útero, los doctores generalmente recetan estrógeno y progesterona (conocida como terapia hormonal combinada o HT). La progesterona es necesaria ya que el estrógeno solo puede aumentar el riesgo de padecer cáncer de seno. Por otro lado, a las mujeres a quienes se les extirpó el útero se les puede recetar sólo estrógeno. Comúnmente esto se conoce como terapia de restitución de estrógenos o simplemente terapia de estrógenos ⁽¹⁰⁾.

Los estudios han demostrado que el uso de la terapia hormonal combinada después de la menopausia aumenta el riesgo de padecer cáncer de seno. Además, es posible que aumente las probabilidades de morir de cáncer de seno ⁽¹⁰⁾.

Consumo de bebidas alcohólicas: El consumo de bebidas alcohólicas está claramente asociado a un aumento en el riesgo de padecer cáncer de seno. El riesgo aumenta con la cantidad de alcohol consumido. En comparación con las mujeres que no ingieren alcohol, las que consumen una bebida alcohólica diaria tienen un aumento muy ligero en el riesgo. Aquéllas que toman de dos a cinco bebidas al día tienen alrededor de 1 ½ veces más riesgo que las mujeres que no toman alcohol. Se sabe también que el consumo excesivo de bebidas que contienen alcohol incrementa el riesgo de desarrollar otros varios tipos de cáncer ⁽¹¹⁾.

Sobrepeso u obesidad: El sobrepeso o la obesidad después de la menopausia aumentan el riesgo de cáncer de seno. Antes de la menopausia, sus ovarios producen la mayor cantidad de estrógeno, y el tejido adiposo produce una pequeña cantidad de estrógeno. Por otro lado, después de la menopausia la mayor parte del estrógeno de una mujer proviene del tejido adiposo. Un exceso de tejido adiposo después de la menopausia puede aumentar su probabilidad de padecer cáncer de seno al aumentar los niveles de estrógeno. Además, las mujeres que tienen sobrepeso tienden a presentar niveles de insulina en la sangre más elevados. Los niveles de insulina más elevados también están asociados a algunos tipos de cánceres, incluyendo el cáncer de seno ⁽¹⁰⁾.

Signos y síntomas del cáncer de mama: El síntoma más común del cáncer de seno es una masa o protuberancia, una masa no dolorosa, dura y con bordes irregulares tiene más probabilidades de ser cáncer, aunque los tumores cancerosos del seno pueden ser sensibles a la palpación, blandos y de forma redondeada, incluso pueden causar dolor. Por este motivo, es importante que un médico con experiencia en las enfermedades de los senos examine cualquier masa o protuberancia nueva, o cualquier cambio en los senos ⁽⁶⁾.

Otros posibles síntomas de cáncer de mama incluyen ⁽⁶⁾:

- Hinchazón en una parte o de todo el seno (aunque no se sienta una protuberancia definida).
- Irritación o hendiduras en la piel.
- Dolor en el seno o en el pezón.

- Retracción (contracción) de los pezones.
- Enrojecimiento, descamación o engrosamiento de la piel del seno o del pezón.
- Secreción del pezón que no sea leche materna.

Algunas veces el cáncer de mama se puede propagar a los ganglios linfáticos de las axilas o alrededor de la clavícula y causar una protuberancia o inflamación ahí, aun antes de que el tumor original en el tejido del seno sea lo suficientemente grande como para poderlo palpar. Al doctor también se le debe notificar cualquier inflamación de los ganglios linfáticos ⁽⁶⁾.

Diagnostico

Algunas veces el cáncer de seno se encuentra después de que aparecen síntomas, pero muchas mujeres en etapa inicial no presentan síntomas ⁽⁶⁾.

Si se encuentra algo sospechoso durante el examen de detección o aparece cualquiera de los síntomas de cáncer de seno, el médico usará uno o más métodos para averiguar si la enfermedad está presente. De ser positivo, se realizarán otras pruebas para determinar la etapa del mismo ⁽⁶⁾.

Si los síntomas y/o los resultados del examen físico sugieren la presencia de cáncer de seno, probablemente se realizarán más pruebas. Éstas pueden incluir estudios por imágenes o realizar biopsias de las áreas sospechosas ⁽⁶⁾.

- **Exploración física de la mama**

Es una cuidadosa exploración manual de las mamas que realiza un médico u otro profesional de la salud. Este examen puede ayudar a descubrir bultos que hayan pasado desapercibidos en las autoexploraciones de las mujeres ⁽⁶⁾.

Si bien es cierto que la mayoría de los bultos son descubiertos por las mismas mujeres, puede que la anomalía en una mama sea muy difícil de palpar, entonces solo alguien con experiencia

podría reconocerlo. Bultos, engrosamientos, asimetrías; pueden ser detectados por un profesional de la salud que examina mamas habitualmente. Alrededor del 20 % de las veces, los casos de cáncer de mama son descubiertos únicamente en la exploración física y no aparecen en una mamografía ⁽⁶⁾.

La Sociedad Americana del Cáncer recomienda que las mujeres de entre 20 y 40 años se sometán a una exploración física mamas como parte de su examen de salud periódico realizado por un profesional de la salud, preferentemente cada 3 años. A partir de los 40 años, las mujeres se deben someter a un examen de mamas realizado por un profesional de la salud todos los años ⁽⁶⁾.

- **Estudios por imágenes**

Los estudios por imágenes utilizan ondas sonoras, rayos X, campos magnéticos o sustancias radiactivas para obtener imágenes del interior del cuerpo. Los estudios por imágenes se pueden hacer por un número de razones, incluyendo ayudar a determinar si un área sospechosa es cancerosa, saber cuán lejos se ha propagado el cáncer y ayudar a determinar si el tratamiento es eficaz ⁽⁶⁾.

- **Mamogramas**

Un mamograma es una radiografía del seno. Los mamogramas de detección se usan para encontrar la enfermedad de los senos en mujeres que no presentan signos ni síntomas de un problema en los senos. Por lo general, en los se toman dos radiografías, tomadas de ángulos diferentes de cada seno ⁽⁶⁾.

Para el mamograma, el seno se somete a presión entre dos placas para aplanar y dispersar el tejido. Puede que esto resulte incómodo por un momento, pero es necesario para producir una buena lectura. Esta presión ejercida es por sólo unos cuantos segundos ⁽⁶⁾.

Si se presentan síntomas en los senos o un resultado anormal en un mamograma de detección, el paciente tendrá que someterse a un mamograma de diagnóstico. Esto conllevará obtener más imágenes del área que ocasiona preocupación. Si la mamografía de diagnóstico muestra que el área anormal causa más sospecha de cáncer, será necesario realizar una biopsia para determinar si se trata de cáncer ⁽⁶⁾.

Aun cuando los mamogramas no muestren un tumor, si el paciente o su doctor pueden palpar una protuberancia, se necesitará, por lo general, una biopsia para asegurarse de que no se trate de cáncer. Una excepción a esto sería si un examen de ecografía encuentra que la protuberancia es un simple quiste que es poco probable que sea canceroso ⁽⁶⁾.

Si se descubre cáncer, a menudo se realiza un mamograma de diagnóstico para obtener vistas más detalladas de ambos senos. Esto se hace para examinar cualquier otra área anormal que también pudieran ser cáncer ⁽⁶⁾.

- **Ecografía de los senos**

La ecografía, también conocida como sonografía o ultrasonido, utiliza ondas sonoras para delinear una parte del cuerpo. En esta prueba, se coloca un pequeño instrumento en la piel llamado transductor (a menudo se lubrica primero con gel para ecografía) que emite las ondas sonoras y detecta los ecos a medida que rebotan de los tejidos del cuerpo. Una computadora convierte los ecos en una imagen en blanco y negro que aparece en una pantalla. Este estudio no causa dolor ni le expone a radiación ⁽⁶⁾.

Se ha convertido en un recurso valioso para usarse con mamografía, ya que está disponible ampliamente y es menos costosa que las otras opciones, como la Imagen de resonancia magnética. Por lo general, la ecografía del seno se usa en un área específica del seno que causa preocupación y que se encontró gracias al mamograma ⁽⁶⁾.

Ayuda a distinguir entre los quistes y las masas sólidas, y algunas veces puede ayudar a indicar la diferencia entre los tumores benignos y los cancerosos. También se puede emplear en alguien con un tumor del seno para examinar ganglios linfáticos agrandados que se encuentren debajo del brazo ⁽⁶⁾.

No se recomienda el uso de ecografía en lugar de la mamografía para la detección del cáncer de seno. Sin embargo, los estudios clínicos están evaluando los beneficios y los riesgos de añadir la ecografía del seno a los mamogramas de detección en las mujeres que tienen senos densos y un mayor riesgo de cáncer de seno ⁽⁶⁾.

- **Imágenes de resonancia magnética del seno**

Las IRM utilizan ondas de radio e imanes potentes en lugar de rayos X. Se absorbe la energía de las ondas radiales y luego se libera en un patrón formado por el tipo de tejido corporal y por ciertas enfermedades. Una computadora traduce el patrón en una imagen muy detallada de las partes del cuerpo. Para realizarla con el fin de detectar cáncer, se inyecta un líquido de contraste, llamado gadolinio, en una vena antes o durante el estudio para mostrar mejor los detalles ⁽⁶⁾.

Las IRM toman mucho tiempo (hasta 1h), el paciente tendrá que permanecer recostado dentro de un tubo estrecho, boca abajo en una plataforma especialmente diseñada para este procedimiento. La plataforma tiene aberturas para cada seno que permiten tomar las imágenes sin necesidad de compresión y contiene sensores necesarios para captar la IRM. Es importante que el paciente no se mueva durante todo el estudio ⁽⁶⁾.

Puede usarse con la mamografía con fines de detección en las mujeres con un alto riesgo de cáncer de seno, o puede usarse para examinar mejor las áreas sospechosas que se encuentran mediante una mamografía. Además, a veces se usa en las mujeres que han sido diagnosticadas con cáncer de seno para determinar mejor el tamaño real del cáncer y para

buscar cualquier otro cáncer en el seno. Aún no está claro cuán útil es esto en la planificación de la cirugía en alguien que se sabe tiene cáncer de seno ⁽⁶⁾.

Si se encuentra un área anormal en el seno, a menudo se puede hacer una biopsia usando una IRM como guía ⁽⁶⁾.

- **Biopsia**

Cuando se encuentra una anomalía en el seno a través de pruebas por imágenes o examen físico, se realiza una biopsia que es la única manera de indicar la presencia real de un cáncer ⁽⁶⁾.

Durante una biopsia, se extrae un área sospechosa para que sea examinada con un microscopio por un patólogo. El patólogo envía al médico un informe que provee un diagnóstico para cada muestra tomada. La información en este informe será usada para ayudar a manejar la atención del paciente ⁽⁶⁾.

Hay varios tipos, la biopsia por aspiración con aguja fina, la biopsia por punción con aguja gruesa, biopsia asistida por vacío y la biopsia quirúrgica. Cada tipo tiene ventajas y desventajas. La elección de cuál se vaya a utilizar depende de una situación específica. Algunos de los factores que el doctor considerará incluyen: qué tan sospechosa parece la lesión, su tamaño, en qué parte del seno se ubica, cuántas lesiones hay, otros problemas médicos que podría tener y las preferencias personales ⁽⁶⁾.

A menudo, después de extraer la muestra de tejido, el médico colocará una diminuta grapa de metal o marcador dentro del seno en el lugar de la biopsia. La grapa no se puede sentir y no debe causar ningún problema, pero resulta útil para localizar el área nuevamente en mamogramas futuros y para cirugías ⁽⁶⁾.

La grapa se puede usar para dirigir al cirujano al área donde se encontraba el tumor de manera que se pueda extraer el área correcta en el seno ⁽⁶⁾.

Pruebas para clasificar el cáncer de seno

Después de una biopsia del seno, las muestras de tejido se observan en un laboratorio para determinar si hay cáncer, y de ser así, de qué tipo. Se pueden hacer ciertas pruebas de laboratorio para ayudar a determinar cuán rápidamente es probable que crezca el cáncer y qué tratamientos probablemente sean eficaces. Algunas veces estas pruebas no se hacen sino hasta que se remueve el tumor mediante cirugía con conservación del seno o mastectomía ⁽⁶⁾.

El tejido extirpado durante la biopsia o durante la cirugía se examina primero con un microscopio para determinar si hay cáncer y para ver si se trata de un carcinoma o algún otro tipo de cáncer. Si hay suficiente tejido, es posible que el patólogo pueda determinar si el cáncer es in situ o invasivo. La biopsia también se usa también para determinar el tipo de cáncer, tal como carcinoma ductal invasivo o carcinoma lobulillar invasivo ⁽⁶⁾.

Las pruebas que más se utilizan para clasificar el cáncer de seno son ⁽⁶⁾:

- **Receptores de estrógeno (RE) y receptores de progesterona (RP)**

Un paso importante en la evaluación de un cáncer de seno es analizar el cáncer extirpado durante la biopsia para ver si tiene receptores de estrógeno y progesterona. Las células cancerosas pueden contener uno o ambos receptores. Los cánceres de seno que contienen receptores de estrógeno son referidos a menudo como cánceres positivos para receptores de estrógeno (RE positivo o RE+), mientras que aquéllos con receptores de progesterona se les denominan cánceres positivos para receptores de progesterona (RP positivo o RP+) ⁽⁶⁾.

A todos los cánceres invasivos de seno, se les debe realizar estas pruebas de ambos receptores hormonales ya sea en la muestra de la biopsia o al momento de extraerlos mediante la cirugía. Alrededor de 2 de cada 3 cánceres de seno tienen al menos uno de estos receptores. Este porcentaje es mayor en las mujeres de más edad que en las mujeres más jóvenes. A los CDIS también se les deben hacer pruebas de receptores de estrógeno ⁽⁶⁾.

- **Prueba HER2/neu**

Aproximadamente 1 de cada 5 cánceres de seno contiene una cantidad muy elevada de una proteína promotora del crecimiento llamada HER2/neu. El gen HER2/neu instruye a las células a producir esta proteína. A los tumores con niveles aumentados de HER2/neu se les conoce como positivos para HER2 ⁽⁶⁾.

Los cánceres que son positivos para HER2 tienen demasiadas copias del gen HER2/neu, lo que resulta en mayores cantidades de proteína HER2/neu de lo normal. Estos cánceres tienden a ser más agresivos, es decir, crecen y se propagan con más rapidez que los otros cánceres de seno ⁽⁶⁾.

Se deben hacer las pruebas de HER2/neu a todos los cánceres de seno invasivos recién diagnosticados, ya que los cánceres HER2 positivo tienen una probabilidad mucho mayor de beneficiarse del tratamiento con medicamentos dirigidos a la proteína HER2/neu. El CDIS no se trata con estos medicamentos y por lo tanto no se realizan pruebas de HER2 ⁽⁶⁾.

Clasificación según los receptores hormonales y condición de HER2

A menudo, los doctores dividen los cánceres de seno en grupos basándose en la presencia de receptores hormonales (RE y RP) y si el cáncer tiene demasiada HER2 ⁽⁶⁾.

Receptor hormonal positivo: Si las células cancerosas del seno contienen receptores de estrógeno o de progesterona, este cáncer se llama cáncer con receptores de hormonas positivos. Se pueden tratar con medicamentos de terapia hormonal que reducen los niveles de estrógeno o bloquean los receptores de estrógeno. Esto incluye a los cánceres que son negativos para estrógeno, pero positivos para progesterona. Los cánceres que con receptores hormonales positivos suelen crecer más lentamente que los cánceres con receptores hormonales negativos (y no tienen receptores de estrógeno ni de progesterona). Las mujeres con estos cánceres suelen tener un mejor pronóstico a corto plazo, pero a veces pueden

regresar muchos años después del tratamiento y son más comunes en mujeres después de la menopausia ⁽⁶⁾.

Receptor hormonal negativo: Si las células cancerosas del seno no contienen receptores de estrógeno ni de progesterona, el cáncer se identifica como negativo para receptores hormonales (o con receptores de hormonas negativos). El tratamiento con los medicamentos de terapia hormonal no es útil para estos cánceres. Estos cánceres tienden a crecer más rápidamente que los cánceres con receptores hormonales positivos. Si regresan después del tratamiento, esto con más frecuencia ocurre durante los primeros años. Los cánceres con receptores hormonales negativos son más comunes en mujeres que aún no han pasado por la menopausia ⁽⁶⁾.

HER2 positivo: A los cánceres que tienen demasiada cantidad de proteína HER2 o copias adicionales del gen HER2 se les llama HER2 positivos. Estos cánceres se pueden tratar con medicamentos que se dirigen a HER2 ⁽⁶⁾.

HER2 negativo: A los cánceres que no tienen exceso de HER2 se les llama HER2 negativos. Estos cánceres no responden a tratamiento con medicamentos que se dirigen a HER2 ⁽⁶⁾.

Triple negativo: Si las células cancerosas del seno no contienen receptores de estrógeno ni de progesterona y no tienen exceso de HER2, se les llama triple negativos. Estos cánceres tienden a presentarse con más frecuencia en mujeres más jóvenes y en mujeres hispanas o de la raza negra. El cáncer de seno triple negativo tiende a crecer y a propagarse más rápidamente que la mayoría de los otros tipos de cáncer de seno. Debido a que las células tumorales no tienen receptores hormonales, la terapia hormonal no es útil en el tratamiento de estos cánceres ⁽⁶⁾.

Tampoco son útiles los medicamentos dirigidos a HER2, pues estos cánceres no tienen exceso de HER2. No obstante, la quimioterapia sigue siendo útil ⁽⁶⁾.

Determinación de la etapa del Cáncer

La etapa describe la extensión del cáncer en el cuerpo. Se basa en si el cáncer es invasivo o no invasivo, el tamaño del tumor, cuántos ganglios linfáticos están afectados, y si hay propagación a otras partes del cuerpo. La etapa de un cáncer es uno de los factores más importantes para determinar el pronóstico y las opciones de tratamiento ⁽³⁾.

La determinación de la etapa es un proceso cuyo objetivo es determinar qué tan propagado se encuentra un cáncer al momento del diagnóstico ⁽³⁾.

Un sistema de estadificación es una manera estandarizada utilizada por los especialistas en el tratamiento del cáncer para informar en forma resumida cuánto se ha propagado un cáncer. El sistema más comúnmente usado para describir las etapas del cáncer de seno es el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer ⁽³⁾.

La etapa de un cáncer de seno puede determinarse a base de los resultados del examen físico, de la biopsia y de los estudios por imágenes (etapa clínica) o añadiendo también los resultados de la cirugía (etapa patológica). Las etapas descritas aquí son las etapas patológicas, las cuales incluyen los hallazgos después de la cirugía, cuando el patólogo examinó la masa en el seno y los ganglios linfáticos adyacentes. Las etapas patológicas son probablemente más precisas que las etapas clínicas, ya que permiten al médico obtener una impresión directa de la extensión de su cáncer ⁽³⁾.

Sistema TNM ⁽³⁾

Tumor Primario	
TX	Tumor primario no puede ser evaluado
TO	No hay evidencia de tumor primario
Tis	CDIS Carcinoma ductal in situ
	CLIS Carcinoma lobulillar in situ

	Enfermedad de Paget del pezón
T1	Tumor \leq 20 mm
T1mi	Tumor \leq 1 mm en su diámetro mayor
T1a	Tumor $>$ 1 mm pero \leq 5 mm en su diámetro mayor
T1b	Tumor $>$ 5 mm pero \leq 10 mm en su diámetro mayor
T1c	Tumor $>$ 10 mm pero \leq 20 mm en su diámetro mayor
T2	Tumor $>$ 20 mm pero \leq 50 mm en su diámetro mayor
T3	Tumor $>$ 50 mm en su diámetro mayor
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o dermis (ulceración o nódulos cutáneos)
	La invasión a la dermis no se considera como T4
T4a	Extensión a la pared torácica, no incluye solo la adherencia a invencional musculo pectoral
T4b	Ulceración y/o nódulos satélites y/o edemas (incluye piel de naranja) de la piel, que no cumple criterios de un carcinoma inflamatorio
T4c	T4a y T4b combinados
T4d	Carcinoma inflamatorio

Ganglios	
Nx	Los ganglios regionales no pueden ser evaluados
No	No ha metástasis en los ganglios regionales
N1	Metástasis móviles en ganglios ipsilaterales, del nivel I o II de la axila
N2	Metástasis en ganglios ipsilaterales en el nivel I o II de la axila que están fijos o en conglomerados. Ganglios positivos en la cadena mamaria interna, en ausencia de ganglios axilares clínicamente palpable
N2a	Metástasis a ganglios axilares del nivel I o II, fijos entre ellos o a otras estructuras
N2b	Metástasis en los ganglios de la cadena mamaria interna en ausencia de ganglios axilares clínicamente detectables.

N3	Metástasis a ganglios infraclaviculares (Nivel III) ipsilaterales con o sin involucro a ganglios de los Niveles I o II.
	Ganglios en la cadena mamaria interna con afección de los ganglios de nivel I o II axilar.
	Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales con o sin afección de los ganglios axilares o de la cadena mamaria interna
N3a	Metástasis a ganglios infraclaviculares ipsilaterales
N3b	Metástasis a ganglios ipsilaterales de la cadena mamaria interna
N3c	Metástasis a ganglios supraclaviculares ipsilaterales
Metástasis	
M0	No hay evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia
cM0 (i+)	No hay evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia, pero existe depósitos moleculares o microscópicos detectados por células tumorales circulantes en sangre, medula ósea o ganglios regionales menores a 0.2 mm en un paciente sin síntomas de metástasis
M1	Metástasis a distancia detectable

Agrupación TNM ⁽³⁾

Estadio	T	N	M
0	Tix	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1M1	M0
	T1	N1M1	
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	
	T2	N0	
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	

IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	
	T2	N2	
	T3	N1	
	T3	N1	
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	
	T4	N2	
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tratamiento de Cáncer de Seno

La etapa es un factor importante para tomar la decisión sobre el tratamiento. En general, entre más se haya extendido el cáncer de seno, más tratamiento se necesitará. Sin embargo, otros factores pueden afectar las opciones de su tratamiento, tal como las preferencias personales. La etapa del cáncer de seno es un factor importante para determinar las mejores opciones de tratamiento entre las cuales están ⁽¹⁵⁾:

Terapia local: La terapia local tiene como objetivo tratar un tumor en un sitio específico, sin afectar el resto del cuerpo. La cirugía y la radioterapia son ejemplos de terapias locales ⁽¹⁵⁾.

Terapia sistémica: La terapia sistémica se refiere a medicamentos que se administran por vía oral o directamente en el torrente sanguíneo para llegar a las células cancerosas en cualquier lugar del cuerpo. La quimioterapia, la terapia hormonal y la terapia dirigida son terapias sistémicas ⁽¹⁵⁾.

Terapia Adyuvante: A las pacientes a quienes no se les detecta cáncer después de la cirugía a menudo se les administra tratamiento adicional para ayudar a evitar que el cáncer regrese. A esto se le conoce como terapia adyuvante ⁽¹⁵⁾.

Terapia Neoadyuvante: La meta de este tratamiento es reducir el tamaño del tumor con la esperanza de que esto permita una operación menos extensa. A esto se le llama terapia neoadyuvante. La terapia neoadyuvante también reduce la probabilidad de que el cáncer regrese en el futuro. Muchas pacientes que reciben terapia neoadyuvante no necesitarán terapia adyuvante, o no necesitarán mucha ⁽¹⁵⁾.

Cirugía: Su objetivo es la remoción completa del tumor primario en la mama con o sin el contenido axilar dependiendo de la etapa en la que los pacientes se encuentren. La tendencia actual definitivamente trata de ser más conservador en los tratamientos tanto en el tumor primario y en la axila ⁽¹⁵⁾.

Radioterapia: La radioterapia es el uso de rayos X, u otros tipos de radiación, para eliminar o reducir células tumorales en el área en la que se administra. Es un tratamiento local o locorregional ⁽¹⁵⁾.

Quimioterapia: La quimioterapia consiste en el uso de medicamentos para bloquear el crecimiento y eliminar a las células tumorales. Se usan más de 50 medicamentos para prevenir el crecimiento, multiplicación y diseminación de las células tumorales ⁽¹⁵⁾.

Se puede recibir tratamiento con un solo medicamento o con una combinación de dos o más. Existen varias vías de administración, pero las más frecuentes son la vía intravenosa y, en algunos casos, la vía oral. Se trata de un tratamiento sistémico, ya que el medicamento es introducido en el torrente sanguíneo, viaja a través del cuerpo y puede eliminar células tumorales fuera del área de la mama ⁽¹⁵⁾.

Los agentes más utilizados son en la actualidad los taxanos (paclitaxel y docetaxel), 5fluoruracilo, adriamicina, ciclofosfamida, epirrubicina, metotraxate, gemcitabina,

navelbine y otros más. Se realizan diversas combinaciones en adyuvancia o neoadyuvancia, considerando como primera, segunda o tercera línea ⁽¹⁵⁾.

- **Después de la cirugía (quimioterapia adyuvante):** Es cuando se administra terapia a pacientes sin evidencia de cáncer después de la cirugía. La cirugía se emplea para remover todo el cáncer que se pueda ver, pero la terapia adyuvante se usa para destruir cualquier célula cancerosa que haya quedado o se haya propagado, pero que no se puede ver ni siquiera mediante estudios por imágenes. La terapia adyuvante después de la cirugía con conservación del seno o de la mastectomía, reduce el riesgo de que regrese el cáncer de seno. La radiación, la quimioterapia, la terapia dirigida y la terapia hormonal se pueden usar todas como tratamientos adyuvantes ⁽¹⁵⁾.
- **Antes de la cirugía (quimioterapia neoadyuvante):** la terapia neoadyuvante es como la terapia adyuvante con la diferencia de que usted recibe los tratamientos (o al menos comienza los mismos) antes de la cirugía en lugar de después. La quimioterapia neoadyuvante provee dos beneficios: podría reducir el tamaño del tumor para que se pueda extirpar mediante una cirugía menos extensa y además, al administrar quimioterapia antes de extraer el tumor, los doctores pueden evaluar mejor cómo responde el cáncer. Si no se reduce el tamaño del tumor con el primer grupo de medicamentos, su médico sabrá que será necesario administrar otros medicamentos ⁽¹⁵⁾.
- **Quimioterapia Paliativa:** Es un tipo de quimioterapia que se administra específicamente para controlar los síntomas sin esperar que reduzca el cáncer de manera significativa, tumores que no se vayan a intervenir quirúrgicamente por existir metástasis a distancia y cuando la finalidad del tratamiento no sea curativa ⁽¹⁵⁾.

Para todas estas situaciones se suele utilizar una combinación de fármacos, lo cual se ha comprobado que es más efectivo que uno solo. Las combinaciones más frecuentemente usadas son ⁽¹⁵⁾:

CMF	Ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluoruracilo.
FAC	Ciclofosfamida, doxorubicina (adriamicina) y 5-fluoruracilo.
AC-T	Doxorubicina + ciclofosfamida seguida de paclitaxel.
TAC	Doxorubicina + ciclofosfamida + docetaxel.
AT	Doxorubicina (adriamicina) y paclitaxel (taxol).
AT	Doxorubicina (adriamicina) y docetaxel (taxotere).

Para recibir estos tratamientos no es necesaria la hospitalización; se puede hacer de forma ambulatoria. La quimioterapia se aplica en ciclos, en los que cada tratamiento es seguido por un período de descanso. El número total de ciclos oscila entre 4 y 8, según la pauta que se utilice ⁽¹⁵⁾.

Los efectos secundarios de la quimioterapia dependen del tipo de medicamentos utilizados, la dosis tomada y la duración del tratamiento ⁽¹⁵⁾.

Hormonoterapia: La hormonoterapia se emplea frecuentemente en el tratamiento de algunos tipos de cáncer, mediante un conjunto de medidas, principalmente la utilización de fármacos dirigidos a anular la función de determinadas hormonas. Su eficacia se basa en que ciertos tumores son hormono dependientes, pues las hormonas sexuales favorecen su crecimiento, tanto los estrógenos en el caso de la mujer como los andrógenos en el varón. La importancia de la hormonoterapia en el tratamiento del cáncer viene dada porque mejora la supervivencia y produce menos efectos secundarios que la quimioterapia. Sus limitaciones derivan del hecho de que solo es útil aplicada a determinados tumores sensibles a la misma, sobre todo los constituidos por tejidos hormono dependientes: cáncer de mama, cáncer de endometrio y cáncer de próstata ⁽¹⁵⁾.

Medicamentos Utilizados en la Quimioterapia para tratar el Cáncer de mama

La quimioterapia se puede definir como un procedimiento terapéutico farmacológico, que permite la destrucción de la masa tumoral mediante la administración de fármacos que

impiden la reproducción celular, paralizando su crecimiento bien lesionando los ácidos nucleicos, o bien interfiriendo en funciones biológicas vitales para el crecimiento y desarrollo celular. Por ello reciben los nombres de fármacos citolíticos, citóxicos o citostáticos ⁽²⁾.

Las células paralizan su actividad en determinadas fases del ciclo celular, impidiéndose la división mitótica por bloqueo en la síntesis de los ácidos nucleicos o por lesión en las estructuras moleculares de los mismos, con pérdida de su capacidad de replicación y transcripción ⁽²⁾.

En el grupo de los metabolitos, se producen interpolaciones de moléculas con similitud química que impide un correcto metabolismo celular. En los alquilantes, se modifican enlaces covalentes esenciales para los ensamblajes moleculares ⁽²⁾.

De una u otra manera, las implicaciones finales conducen a modificaciones irreversibles de los sistemas de reparación con descodificación de oncogenes implicados en la apoptosis ⁽²⁾.

Las drogas se administran en general por perfusión de duración variable, desde bolo intravenoso a perfusión continua de larga duración, pudiendo utilizarse la vía oral, subcutánea, intramuscular, intra-arterial o intracavitaria en períodos de tiempo variables cada 7, 15, 21 o 28 días, o en pautas continuas, dependiendo de los protocolos utilizados. A lo largo de su aplicación, se intercalan pausas de descanso entre las sucesivas aplicaciones, para permitir la recuperación de la toxicidad general y la de la médula ósea en particular. Estos periodos de tiempo no son elegidos al azar, estando relacionados con diversos parámetros basados en los estudios farmacodinámicos de la droga considerada, así como en su toxicidad, previamente conocida por estudios clínicos y experimentales ⁽²⁾.

Durante el tratamiento, va disminuyendo la masa tumoral en base a la muerte celular de una parte más o menos importante de la fracción activa del tumor, lo que ocurre de forma progresiva con cada una de las aplicaciones hasta conseguir la regresión de la masa tumoral. La respuesta puede ser total, llamada respuesta completa, mientras que en otros casos es solo

parcial, dependiendo de la sensibilidad del tumor a las drogas utilizadas, estadio evolutivo, intensidad de dosis y otros parámetros de cinética celular ⁽²⁾.

A lo largo de los programas de quimioterapia, se precisa de una adecuada y permanente vigilancia clínica, analítica y de imagen, al objeto de evaluar y detectar los posibles efectos secundarios de las drogas utilizadas ⁽²⁾.

Para ello, se dispone de sistemas establecidos de cuantificación para la toxicidad en forma de tablas en las que vienen especificadas las posibles toxicidades y su intensidad, lo que permite en cada momento tomar decisiones en cuanto a modificaciones terapéuticas ⁽²⁾.

Actualmente la quimioterapia es uno de los métodos terapéuticos más empleados en el tratamiento del cáncer, usando para ello una amplia variedad de fármacos antineoplásicos que a continuación se detallan ⁽⁷⁾:

1. Etopósido ⁽⁷⁾

Categoría Terapéutica: Derivados de la Podofilotoxina

Farmacodinamia y Mecanismo de Acción: Interactúa con la topoisomerasa II para formar un complejo covalente (topoisomerasa II-fármaco-ADN) y provocar la rotura de la cadena de ADN. Las células que están en las fases S y G2 del ciclo son las más sensibles al etopósido.

Farmacocinética: Biodisponibilidad del 50%, no presenta fenómeno de primer paso hepático. Presenta un Vd 7-17 L/m² en adultos y de 10 L/m² en niños. Unión a las proteínas plasmáticas en un 96%. Con la inyección IV se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 30 µg/mL, se metaboliza en hígado. Es eliminado a través de la bilis en un 10-15% y por la orina 30-40% sin modificar. Su t_{1/2} terminal es de 6-8 h en niños y de 4-15 h en adultos con función hepática y renal normal.

Contraindicaciones:

a) Absolutas:

- Hipersensibilidad al etopósido o algunos de sus componentes.

b) Relativas:

- Deberá administrarse con precaución en aquellos pacientes con función hepática y/o renal alterada y con mielosupresión.

Efectos Adversos:

- **Cardiovasculares:** Hipotensión, taquicardia, rubor facial.
- **Dermatológicos:** Alopecia, Rash cutáneo, urticaria, angioedema.
- **Gastrointestinales:** Náuseas, vómitos, diarreas, mucositis, anorexia, estreñimiento
- **Hematológicos:** Mielosupresión.
- **Hepáticos:** Hiperbilirrubinemia.
- **Neurológicos:** Neuropatía periférica, somnolencia, fatiga, dolor de cabeza.
- **Reacciones alérgicas:** escalofríos, fiebre, taquicardia, broncoespasmo, disnea y/o hipotensión.
- **Respiratorios:** Broncoespasmo.
- **Otros:** Hiperuricemia.

Interacciones:

- Warfarina, ciclosporina y cisplatino.

2. Ciclofosfamida ⁽⁷⁾

Categoría Terapéutica: Agentes alquilantes. Antineoplásico que pertenece al grupo de las mostazas nitrogenadas.

Farmacodinamia y Mecanismo de Acción: Antineoplásico sintético relacionado químicamente con las mostazas nitrogenadas. Es un profármaco que se activa en el hígado por el citocromo P-450. Actúa como agente alquilante inhibiendo la síntesis de ADN, ARN y proteínas. No presenta las reacciones adversas sobre el SNC que poseen las mostazas nitrogenadas y provoca menos trombocitopenias.

Al ser un profármaco no es irritante de los tejidos. Presenta propiedades inmunosupresoras actuando principalmente sobre los linfocitos B. Es un agente electrofílico que actúa específicamente en la fase S del ciclo celular.

Farmacocinética: Tras la administración oral, se absorbe bien en el tubo digestivo, con una biodisponibilidad > 75%. Se distribuye ampliamente en los tejidos y atraviesa la barrera hematoencefálica. Se activa por el sistema de oxidasas de función mixta en el hígado. Se excreta principalmente por la orina en forma de metabolitos y como fármaco inalterado. Atraviesa la barrera placentaria y se distribuye en la leche materna.

Contraindicaciones:

a) Absolutas:

- Porfiria

b) Relativas:

- Contraindicado en pacientes con cistitis hemorrágica y depresión medular

Efectos Adversos:

- **Hematológicos:** Dosis-limitante, mielosupresión reversible. Frecuentemente puede aparecer leucopenia, ocasionalmente anemia y trombocitopenia.
- **Digestivos:** Náuseas, vómitos, mucositis, diarrea, estomatitis y dolor abdominal.
- **Respiratorios:** Ocasionalmente puede dar fibrosis pulmonar.
- **Genitourinarios:** Cistitis, hemorrágica o no.

- **Dermatológicos:** Alopecia frecuente, aunque reversible, pigmentación de piel y uñas.
- **Otros:** Inmunosupresión, amenorrea y azoospermia son frecuentes.

Interacciones:

- Cloramfenicol, Prednisona, Alopurino, Barbitúricos, Benzodiazepinas, Indometacina, Pentostatina, Ciprofloxacina, Ofloxacina, Tamoxifeno, Suxametonio, Warfarina, Cardiotóxicos, Citarabina, Adriamicina, Actimonicina, Metotrexato, Fluorouracilo, Digoxina, Insulina.

3. Cisplatino ⁽⁷⁾

Categoría Terapéutica: otros antineoplásicos.

Farmacodinamia y Mecanismo de Acción: Es un complejo que contiene platino y puede actuar de forma similar a los alquilantes, formando puentes inter e intracatenarios con el DNA (Castro Núñez. 2005). Sus acciones antineoplásicas no son específicas del ciclo celular y dependen de su configuración cis. Aunque causa inmunodepresión, se ha sugerido que la estimulación de la respuesta inmunitaria del huésped contra el tumor contribuye a la acción antineoplásica.

Farmacocinética: Después de la administración intravenosa, se elimina del plasma de manera bifásica, con una semivida de eliminación de 25 a 49 min y de 3 a 4 días para el platino total. Más del 90% del platino se une a las proteínas plasmáticas en 2 a 4 h; solamente la fracción libre tiene actividad antineoplásica significativa. Se concentra en el hígado, riñones e intestinos delgado y grueso. Se excreta principalmente por la orina, pero de forma incompleta y prolongada, la fracción libre se elimina más rápidamente. Se absorbe bien por vía intraperitoneal.

Contraindicaciones:

a) Absolutas:

- Alergia al cisplatino, a otros compuestos que contengan platino o manitol
- Insuficiencia renal grave
- Mielosupresión grave
- Neurotoxicidad grave

b) Relativas:

- Mielosupresión
- Disminución de la capacidad auditiva
- Insuficiencia renal moderada
- Embarazo

Efectos Adversos:

- **Renales:** Nefrotoxicidad (necrosis tubular) dosis-dependiente, dosis altas acumuladas pueden producir insuficiencia renal irreversible.
- **Digestivos:** Náuseas y vómitos severos, ligera elevación de las transaminasas y bilirrubina.
- **Óticos:** Ototoxicidad dosis-dependiente, se manifiesta como tinnitus y/o pérdida de audición.
- **Nerviosos:** Neuropatía periférica.
- **Hematológicos:** Depresión medular moderada y reversible.
- **Hipersensibilidad:** Reacciones anafilactoides, rinorrea, conjuntivitis, eritema.
- **Oculares:** Neuritis óptica, papiledema y ceguera cortical.
- **Cardiovasculares:** Bradicardia, insuficiencia cardiaca congestiva, hipotensión postural y fibrilación auricular.
- **Locales:** Flebitis, extravasación raramente produce necrosis.

- **Otros:** Hiperuricemia, alopecia, mialgias, secreción inadecuada de ADH.

Interacciones:

- Aminoglucosidos, Diuréticos, Ifosfamida , Bleomicina, Metotrexato, Doxorubicina, Docetaxel, Paclitaxel, Topotecan, Vinorelbina, Rituximab, Tacrolimus, Fenitoina, carbamacepina, Alopurinol, Colchicina, Probenecid, Litio, Antihistamínicos, Tacrolimus, Etopósido.

4. Docetaxel ⁽⁷⁾

Categoría Terapéutica: Antineoplásicos taxoides. Anti-microtúbulos.

Farmacodinamia y Mecanismo de Acción: Promueve la formación de microtúbulos celulares anómalos y estabiliza la estructura de éstos. Así, es capaz de inhibir la formación del huso mitótico durante la división celular, bloqueando el proceso de mitosis. Específico de fase (G2/M).

Farmacocinética: Distribución: Importante unión a proteínas plasmáticas (95%), con una semivida de eliminación de 80-90 l/m2. Posee un importante metabolismo hepático (90%).

Contraindicaciones:

a) Absolutas:

- Lactancia
- Hipersensibilidad al docetaxel o al Cremofor

b) Relativas:

- Enfermedad hepática grave, mielosupresión
- Uso no recomendado en niños

- Pacientes con alteraciones cardiacas y pacientes que consumen elevadas cantidades de alcohol

Efectos Adversos:

- **Dermatológicos:** Alopecia, Rash, dermatitis tóxica (toxicidad específica).
- **Hematológicos:** Anemia, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia.
- **Hepatobiliares:** Alteraciones de los enzimas hepáticos.
- **Neurológicos (TLD):** Neuropatía periférica.
- **Alérgicos:** Angioedema, fiebre, urticaria.
- **Cardiovasculares:** Arritmia cardiaca, bradicardia, hipotensión, taquicardia, hipertensión.
- **Gastrointestinales:** Anorexia, diarrea, estreñimiento, estomatitis, náuseas, vómitos
- **Osteomusculares:** Artralgias y mialgia.
- **Constitucionales:** Astenia, fiebre, ganancia de peso, retención hídrica y edema periférico, generalmente a partir del 3°-4° ciclo.

Interacciones:

- Adriamicina, Cisplatino, Epirrubicina, Etopósido, Ifosfamida, Inductores enzimáticos, Inhibidores enzimáticos.

5. Doxorrubicina ⁽⁷⁾

Categoría Terapéutico: Agente antineoplásico antibiótico; Agente antineoplásico antracíclico.

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

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

Contraindicaciones:

a) Absolutas:

- Hipersensibilidad al medicamento, pacientes con elevada mielosupresión inducida por quimioterapia o radioterapia.
- No debe ser utilizado en pacientes con factores de riesgo de cardiomiopatía asociada a doxorubicina o pacientes que hayan recibido dosis acumulativas máximas de otras antraciclinas (daunorrubicina, epirubicina).

b) Relativas:

- Embarazo y lactancia. Administrar con precaución en pacientes con riesgo de presentar cardiopatías, trastorno mieloide o hepático

Efectos Adversos:

- **Hematológicos:** Toxicidad limitante de la dosis. Depresión medular dosis dependiente. Leucopenia, trombocitopenia y anemia.
- **Gastrointestinales:** Náuseas y vómitos. Diarrea, mucositis (estomatitis y esofagitis).
- **Cardiotoxicidad:** Toxicidad limitante de la dosis.
Crónica: Fallo cardíaco congestivo que no responde a digitálicos.
Aguda, subaguda (leve y transitoria): Cambios en ECG, arritmias (sobre todo taquicardia sinusal).

- **Dermatológicos:** Alopecia, ruborización, onicosis, hiperpigmentación, eritema con vesículas, descamación y dolor en zonas de la piel previamente expuestas a radiaciones.
- **Renales:** Hiperuricemia, disuria, aumento de la frecuencia urinaria, espasmos vesicales y cistitis química.
- **Locales:** Dolor, sensación de quemazón, flebitis.
- **Otros:** Conjuntivitis y lacrimeo, reacciones anafilactoides raras.

Interacciones:

- Trastuzumab, Verapamilo, Ciclosporina, Vacunas vivas, Fenitoina, Carbamazepina Valproato, Rifampicina, Cimetidina, Ciclofosfamida, Mercaptopurina, Amsacrina, Interferón.

6. Epirubicina ⁽⁷⁾

Categoría Terapéutica: Agente antineoplásico antibiótico; Agente antineoplásico antracíclico.

Farmacodinamia y Mecanismo de Acción: Es un antibiótico antineoplásico del grupo de las antraciclina, derivado de doxorubicina. El mecanismo de acción es similar al de doxorubicina, aunque epirubicina tiene un índice terapéutico más favorable con menor toxicidad cardíaca y hematológica a dosis equimolares. Como doxorubicina, interfiere en la síntesis y función del DNA a través de su acción sobre la topoisomerasa H, y es activa en especial durante la fase S del ciclo celular.

Farmacocinética: Se distribuye ampliamente en el organismo (hígado, riñón, bazo, intestino delgado). Unión a proteínas 77%. Volumen de distribución 23 L/kg tras una dosis de 120 mg/m². Es metabolizado en hígado: metabolitos activos (epirubicinol) e inactivos (glucuronidos). Eliminación hepatobiliar mayoritaria (40%) y eliminación renal (20-27%)

aparece en orina después de 4 días). Vida media terminal 30-38 horas (menor que doxorubicina).

Contraindicaciones:

a) Absolutas:

- Hipersensibilidad al medicamento o a doxorubicina, pacientes con elevada mielosupresión inducida por quimioterapia o radioterapia, pacientes con insuficiencia cardíaca, que hayan recibido altas dosis de otras antraciclinas y pacientes con hiperbilirrubinemia.

b) Relativas:

- Embarazo y lactancia. Administrar con precaución en pacientes con riesgo de presentar cardiopatías, trastorno mieloide, o hepático.

Efectos Adversos:

- **Hematológicos:** Toxicidad limitante de dosis. Depresión medular dosis dependiente. Leucopenia y anemia.
- **Gastrointestinales:** Náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, úlcera y necrosis de colon.
- **Cardiotoxicidad:** Toxicidad limitante de la dosis. Crónica: fallo cardíaco congestivo que puede no responder al tratamiento convencional, apareciendo incluso varias semanas después de interrumpir el tratamiento. Aguda: insuficiencia ventricular izquierda limitante de la dosis, arritmias.
- **Dermatológicos:** Alopecia, ruborización, onicolisis, hiperpigmentación de uñas y pliegues.
- **Renales:** Hiperuricemia
- **Locales:** Dolor, sensación de quemazón, flebitis.

Interacciones:

- Trastuzumab, Verapamilo, Vacunas vivas, Cimetidina, Paclitaxel, Quinina.

7. Fluorouracilo ⁽⁷⁾

Categoría Terapéutico: Agente antineoplásico, antimetabolitos: Análogos de la pirimidina.

Farmacodinamia y Mecanismo de Acción: Análogo de la pirimidina uracilo, es un antineoplásico que actúa como un antimetabolito. Después de una conversión intracelular al desoxinucleótido activo, interfiere en la síntesis de ADN bloqueando la conversión del ácido desoxiuridílico a ácido timidílico mediante la enzima celular timidilato sintetasa. También puede interferir en la síntesis de ARN.

Farmacocinética: Tras la administración intravenosa, se aclara rápidamente del plasma con una semivida de eliminación media de unos 16 min. Se distribuye a través de los tejidos y líquidos corporales, y atraviesa la barrera hematoencefálica para aparecer en el líquido cefalorraquídeo; desaparece del plasma en 3 h. Aproximadamente 15% de la dosis se excreta inalterada por la orina en 6 h. El resto se inactiva, principalmente en el hígado. Una gran cantidad se excreta en forma de dióxido de carbono con la respiración; también se produce urea y otros metabolitos.

Contraindicaciones:

a) Absolutas:

- Hipersensibilidad al medicamento.

b) Relativas:

- Malnutrición, depresión medular, episodios graves de estomatitis, diarrea, hemorragia, aparición de neurotoxicidad grave o toxicidad cardiaca.

Efectos Adversos:

- **Dermatológicos:** alopecia, hiperpigmentación de la cara y las manos, eritema.

- **Cardiovasculares:** Angina de pecho, tromboflebitis, cardiomiopatía, cambios electrocardiográficos isquémicos y raramente muerte súbita. Isquemia miocárdica
- **Digestivos:** Náuseas, vómitos, diarreas, estomatitis, esófagofaringitis, anorexia.
- **Hematológicos:** Depresión medular que suele ser el factor limitante de la dosis.
- **Otros:** Neurotoxicidad (dolor de cabeza, ataxia, trastornos visuales), esclerosis biliar, colecistitis, alteraciones oculares.

Interacciones:

- Alopurinol, Diuréticos tiazídicos, Metronidazol, Vacunas de virus vivos, Tamoxifeno, Warfarina.

8. Gemcitabina ⁽⁷⁾

Categoría Terapéutica: Antimetabolitos análogos de la pirimidina.

Farmacodinamia y Mecanismo de Acción: El efecto antitumoral se considera desde dos mecanismos diferentes: inhibición de la ribonucleósido reductasa por el difosfato de gemcitabina, la cual reduce el nivel de desoxirribonucleósido trifosfatos requeridos para la síntesis de DNA, la incorporación del trifosfato de gemcitabina origina la inhibición de la síntesis y la función del DNA. Siguiendo la incorporación del nucleótido de gemcitabina, sólo un nucleótido adicional puede ser agregado a la cadena de DNA en crecimiento, quedando en terminación la cadena.

Farmacocinética: Tras la administración intravenosa circula con escasa unión a proteínas plasmáticas y se distribuye de forma limitada por el organismo. En el interior de las células es metabolizado a formas activas. En la sangre es rápidamente metabolizado por la citidin-deaminasa en hígado, riñón, sangre y tejidos periféricos, excretándose los metabolitos y el fármaco inalterado (inferior al 10%) por riñón. Semivida de eliminación 0,7-12 horas.

Efectos Adversos:

- **Dermatológicos:** Alopecia, dermatitis, erupciones exantemáticas, prurito.
- **Cardiovasculares:** Edema periférico y facial, arritmias, infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión.
- **Hematológicos:** Depresión medular, hemorragias leves y petequias.
- **Gastrointestinales:** Náuseas, vómitos, diarrea, constipación, elevación de las transaminasas.
- **Respiratorios:** Disnea, Raramente síndrome de distres respiratorio y neumonitis.
- **Otros:** Neuropatías, parestesias, somnolencia, síndrome hemolítico-urémico, cuadros pseudogripales (fiebre, mialgia, escalofríos, dolor de cabeza).

Contraindicaciones:

a) Absolutas:

- Hipersensibilidad al fármaco.

b) Relativas:

- Depresión medular, presencia de infección, embarazo.

Interacciones:

- Vacunas de microorganismos vivos, Warfarina.

9. Metotrexato ⁽⁷⁾

Categoría Terapéutica: Antimetabolitos análogos del ácido fólico.

Farmacodinamia y Mecanismo de Acción: Es un antineoplásico que actúa como un antimetabolito del ácido folínico. Inhibe competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa impidiendo la formación de tetrahidrofolato, necesario para la síntesis de purinas y

pirimidinas, y en consecuencia inhibe la formación de ADN y ARN. También tienen propiedades inmunodepresoras. Es más activo contra las células en fase S del ciclo celular.

Farmacocinética: Por vía oral, la absorción es saturable, por vía intramuscular la absorción es rápida y completa. Biodisponibilidad entre 17% (dosis altas) y 90% (dosis bajas). Biodisponibilidad IM 76-100%. Se distribuye ampliamente en todos los tejidos alcanzando concentraciones elevadas en riñón, vesícula biliar, bazo, hígado y piel.

Atraviesa la placenta pero no la barrera hematoencefálica, pero por administración intratecal pasa a circulación sistémica. Un 50% de la dosis se une a proteínas plasmáticas. Parte de la dosis es metabolizada intracelularmente y en el hígado y la mayor parte es eliminada por el riñón en forma inalterada. En pequeña proporción se excreta por heces y por vía biliar: t_{1/2}: 8-15 horas (dosis altas), 3-10 horas (dosis bajas).

Efectos Adversos:

- **Hematológicos:** Mielosupresión, leucopenia, trombocitopenia y anemia.
- **Digestivos:** Estomatitis, úlceras anastomóticas, diarreas sanguinolentas, náuseas y vómitos.
- **Renales:** Nefrotoxicidad.
- **Dermatológicas:** Eritema, prurito, urticaria, fotosensibilidad, alopecia.
- **Otros:** Toxicidad hepática con fibrosis con dosis bajas crónicas, hepatotoxicidad aguda, neumonitis intersticial.

Contraindicaciones:

a) Absolutas:

- Hipersensibilidad al medicamento.

b) Relativas:

- Insuficiencia renal avanzada y/o insuficiencia hepática, discrasias sanguíneas graves.

Interacciones:

- Salicilatos, Sulfonamidas, Fenitoina, Tetraciclinas, Cloranfenicol, Penicilinas, Salicilatos, Amiodarona, Cisplatino, Fenilbutazona, Pirimetamina, Fenitoina, Ácido fólico y derivados, Warfarina.

10. Paclitaxel ⁽⁷⁾

Categoría Terapéutica: Antineoplásicos taxoides, Anti-microtúbulos.

Farmacodinamia y Mecanismo de Acción: Es un taxano cuya acción antineoplásica se basa en inducir la formación y estabilización de los microtúbulos, con consiguiente interrupción de la división celular normal en las fases G2 y M del ciclo celular.

Farmacocinética: Tras la administración intravenosa, presenta una farmacocinética bifásica con una semivida de eliminación terminal media de 3-50 h. Presenta una extensa distribución extravascular con una amplia unión a los tejidos. Aproximadamente 1-12% de la dosis se elimina en forma inalterada en la orina. Es metabolizado en el hígado; los metabolitos se excretan con las heces por vía biliar

Efectos Adversos:

- **Reacciones de hipersensibilidad:** Anafilaxis, reacciones alérgicas.
- **Gastrointestinales:** Náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, pancreatitis.
- **Cardiovasculares:** Bradicardia, hipotensión, alteraciones ECG.
- **Otros:** Flebitis, eritema, discomfort, alopecia.
- **Hematológicos:** Mielosupresión, neutropenia, trombopenia y anemia

- **Musculares:** Mialgias, artralgias.
- **Hepáticas:** Alteraciones enzimas hepáticas, poco frecuente.
- **Neurológicos:** Neuropatía periférica.
- **Dermatológicos:** Alopecia

Contraindicaciones:

a) Absolutas:

- Hipersensibilidad al paclitaxel o al Cremofor.

b) Relativas:

- No administrar en pacientes con hepatopatía, epilepsia, alcoholismo o daños o lesiones cerebrales.
- Pacientes con un recuento de neutrófilos $\leq 1500/\text{mm}^3$ y el de plaquetas $\leq 100.000/\text{m}^3$.
- Embarazo y lactancia: Se recomienda no administrar en niños.

Interacciones:

- Cisplatino, Epirrubicina, Adriamicina, Inductores enzimáticos, Inhibidores enzimáticos, Ketoconazol.

Reacciones Adversas a Medicamentos

La mayoría de los fármacos producen diversos efectos, que pueden calificarse como indeseables, ya sean o no intrínsecamente perjudiciales. Por eso se tiene que tener claro su significado para evitar utilizarlos erróneamente ⁽¹⁴⁾. Estos efectos son:

- **Reacción adversa**

Es "una respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada, y que se produce con las dosis utilizadas normalmente en el hombre". En esta descripción es importante ver que se

involucra la respuesta del paciente, que los factores individuales pueden tener un papel importante y que el fenómeno es nocivo (una respuesta terapéutica inesperada, por ejemplo, puede ser un efecto colateral pero no ser una reacción adversa) ⁽¹⁴⁾.

- **Reacción adversa inesperada**

Es "una reacción adversa, cuya naturaleza o intensidad no es consistente con la información local o la autorización de comercialización, o bien no es esperable por las características farmacológicas del medicamento". El elemento predominante en este caso es que el fenómeno sea desconocido ⁽¹⁴⁾.

- **Efecto colateral**

Es "cualquier efecto no intencionado de un producto farmacéutico que se produzca con dosis normalmente utilizadas en el hombre, y que esté relacionado con las propiedades farmacológicas del medicamento". Los elementos esenciales en esta definición son la naturaleza farmacológica del efecto, que el fenómeno no es intencionado y que no existe sobredosis evidente ⁽¹⁴⁾.

- **Señal**

Se relaciona con "información notificada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, siendo la relación previamente desconocida o documentada incompletamente". Habitualmente se necesita más de una sola notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del evento y de la calidad de la información ⁽¹⁴⁾.

- **Acontecimiento o Experiencia adversa**

Se define como "cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento pero que no tiene necesariamente una relación causal con

dicho tratamiento". En este caso el punto básico es la coincidencia en el tiempo sin ninguna sospecha de una relación causal ⁽¹⁴⁾.

- **Efecto Primario**

Se produce sobre los receptores específicamente buscados al diseñar el fármaco, esto es, aquellos que son sus "objetivos" ⁽¹³⁾.

- **Efecto Secundario**

Un efecto secundario es el que se produce como consecuencia del efecto primario o bien, por un efecto colateral. Al igual que ocurre con el efecto colateral, también el efecto secundario puede tener o no tener trascendencia clínica. Su intensidad suele depender de la dosis y también puede presentarse tolerancia o haber saturación de receptores biológicos, y con ello más dosis no implica mayor efecto ⁽¹³⁾.

Clasificación de la gravedad de las reacciones adversas

Según los manuales MSD, no existe una escala universal para describir o medir la gravedad de una reacción adversa. La evaluación es, en gran medida, subjetiva y se han establecido 4 categorías según la información que se disponga en la notificación ⁽¹³⁾:

1. **Leves:** Con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesita antídoto, generalmente de corta duración, no interfieren sustancialmente en la vida normal del paciente, ni prolongan la hospitalización (nauseas, diarrea). La valoración de la gravedad requiere un estudio individualizado de cada notificación, de la duración e intensidad de la reacción ⁽¹³⁾.

2. **Moderadas:** La reacción interfiere con las actividades habituales, puede producir hospitalización, o ausencias escolares o laborales sin amenazar directamente la vida del paciente, (distonia aguda, hepatitis colestásica) ⁽¹³⁾.
3. **Graves:** La reacción amenaza directamente la vida del paciente, puede requerir hospitalización. (Trombo embolismo pulmonar, shock anafilactico) ⁽¹³⁾.
4. **Letales:** Contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente ⁽¹³⁾.

Clasificación y mecanismos de producción de las reacciones adversas

Se presentan algunos inconvenientes derivados del desconocimiento de todas las propiedades del fármaco administrado así como del mecanismo de producción de las reacciones adversas, la clasificación propuesta por Rawlins y Thompson es la más aceptada en la actualidad. Según estos autores las reacciones adversas se podrían dividir en 2 tipos ⁽¹³⁾:

1. **RAM tipo A- Dosis Dependientes:** son efectos farmacológicos aumentados o exagerados de un fármaco administrado a las dosis habituales. Pueden ser debidas a un efecto colateral, a una interacción farmacológica, a un efecto citotóxico o simplemente extensión de un efecto farmacológico por una sobredosis relativa debida a cambios farmacéuticos, alteraciones farmacocinéticas o alteraciones farmacodinámicas. El 75% de las reacciones adversas a medicamentos son dosis dependientes, las cuales son reproducibles en animales de experimentación, se pueden predecir, se pueden evitar ⁽¹³⁾.
2. **RAM tipo B - Dosis Independientes:** Son reacciones anómalas que no son de esperar a partir de las propiedades farmacológicas de un medicamento, administrado a las dosis habituales .Estas reacciones representan menos del 25% de los casos y se deben a un incremento de la susceptibilidad del paciente. Se pueden manifestar como un cambio cualitativo en la respuesta del paciente al medicamento y puede ser debido a variantes farmacogenéticas o inmunoalérgicas del paciente ⁽¹³⁾.

Las RAM de tipo B pueden ser ⁽¹³⁾:

- De causa desconocida o idiosincráticas
- Inmunoalérgicas

2.1 Idiosincráticas: El efecto farmacológico es cualitativamente diferente. Los fenómenos de idiosincrasia o de intolerancia a drogas se presentan en algunos pacientes en forma muy infrecuente. Estos fenómenos tienen una base genética en su origen ⁽¹³⁾.

2.2 Inmunoalérgicas: O de hipersensibilidad son siempre secundarias a la formación de anticuerpos por el sistema inmunitario. Son las reacciones dosis-independientes más frecuentes. Las RAM determinadas por factores alérgicos son mediadas por el sistema inmunológico, resultan de la sensibilización previa a un fármaco determinado o a otra sustancia de estructura semejante ⁽¹³⁾.

Pequeñas cantidades de un alérgeno pueden originar reacciones serias. Las consecuencias de la reacción se amplifican por la liberación de histamina, leucotrienes, prostaglandinas y otras sustancias relacionadas ⁽¹³⁾.

Clasificación de las reacciones adversas según Rawlins y Thompson		
Tipos de Efectos Adversos	Tipo A	Tipo B
Mecanismo	Conocido	Desconocido
Farmacológicamente predecible	Si	No
Dosis dependiente	Si	No
Incidencia y morbilidad	Alta	Baja
Mortalidad	Baja	Alta
Tratamiento	Ajustar la dosis	Suspender el fármaco

Confidencialidad

Mantenimiento de la privacidad de los pacientes, profesionales de la salud e instituciones, incluyendo la identidad de las personas y toda la información médica personal.

Reacciones Adversas de la Quimioterapia

Desgraciadamente, los fármacos citostáticos no distinguen las células y tejidos sanos respecto a aquellos otros afectados por tumor, por lo que provocan en los primeros una serie de efectos secundarios indeseables que pueden ser leves, severos o potencialmente mortales ⁽¹⁴⁾.

Afortunadamente, muchos de estos efectos tóxicos son infrecuentes, pueden ser previsibles, controlables y la mayoría reversibles. Además, se cuenta con un importante cantidad de fármacos y procedimientos para luchar contra estas situaciones, englobados en los llamados Tratamientos de Soporte entre los que se encuentran los Factores Estimulantes de Colonias, Eritropoyetina, transfusiones de sangre y derivados, potentes antieméticos, protectores de la toxicidad visceral como la Amifostina, reservorios subcutáneos, etc. gracias a los cuales se ha podido minimizar la toxicidad y aumentar la calidad de vida, junto a un control clínico y analítico de los pacientes ⁽¹⁴⁾.

Los efectos secundarios de la quimioterapia, están relacionados con el hecho, ya mencionado, de la ceguera farmacológica, afectando sobre todo las células normales que se reproducen de forma rápida, de manera similar a como lo hacen las células tumorales. En esta línea, se encuentran las células de la médula ósea, el epitelio de la cavidad oral y el tubo digestivo, los folículos pilosos y las células germinales. Otros tejidos y órganos como la piel, el riñón, pulmón, miocardio, nervios periféricos, etc., tienen toxicidades específicas a nivel enzimático o metabólico para drogas concretas, siempre dependiendo de la dosis y otras condiciones del paciente ⁽¹⁴⁾.

Cuando las toxicidades son severas conllevan a la modificación de los programas terapéuticos ⁽¹⁴⁾.

Estos incluso deben ser suspendidos, si después de poner en marcha las medidas de soporte a las que antes se hacía referencia no se consigue un adecuado control de la toxicidad, se pone en peligro la vida del paciente o existe amenaza de comprometer gravemente la función de un órgano. De forma esquemática se relacionan las toxicidades más frecuentes en la práctica y las drogas responsables ⁽¹⁴⁾.

Carcinogenicidad: Algunos antineoplásicos pueden ser carcinogénicos por sí mismos, lo cual es difícil de controlar debido a los posibles efectos en la neoplasia primaria, la combinación de quimioterapia y tratamiento combinado con radioterapia ⁽¹⁴⁾.

Efectos en la sangre (depresión de médula ósea): La depresión de la médula ósea o mielosupresión es común en la mayoría de antineoplásicos citotóxicos, y es probablemente el efecto adverso más importante que limita la dosis, aunque su significancia clínica se ha reducido recientemente debido a las mejoras en el cuidado de soporte del paciente. La formación y desarrollo de las células sanguíneas tiene lugar en la médula ósea (hematopoyesis). Todos los elementos celulares de la sangre pueden afectarse por la quimioterapia, lo que resulta en un cuadro clínico llamado pancitopenia ⁽¹⁴⁾.

Debido a que las células sanguíneas tienen diferentes vidas medias en la circulación, las manifestaciones más frecuentes son trombocitopenia y leucopenia; la anemia es menos frecuente y puede asociarse con cambios megaloblásticos en la médula ósea. Algunos antimetabolitos se asocian también con mielosupresión, y algunos pueden producir anemia megaloblástica en adición a leucopenia y trombocitopenia ⁽¹⁴⁾.

Efectos en el peso corporal: A pesar de que los efectos de los antineoplásicos en el tracto gastrointestinal pueden conducir a anorexia, mala absorción, mal nutrición y pérdida de peso, la terapia antineoplásica para el cáncer de mama se ha asociado con ganancia de peso, algunas

veces dramática. La ganancia de peso parece ser más frecuente en mujeres posmenopáusicas, en aquellas que reciben múltiples regímenes de drogas y en aquellas tratadas durante un largo período de tiempo⁽¹⁴⁾.

Efectos en huesos y articulaciones: La osteoporosis ocurre como una complicación aguda y crónica de la quimioterapia, pero debido a que se emplean regímenes de quimioterapia con varios componentes y a que la patogénesis de la osteoporosis es multifactorial, es difícil asegurar el impacto de cada uno de los fármacos antineoplásicos en el organismo. Sin embargo, la quimioterapia que causa hipogonadismo disminuye la densidad ósea del hueso en la mayoría de pacientes⁽¹⁴⁾.

Tromboembolismo: Los pacientes con cáncer poseen un alto riesgo de presentar enfermedad tromboembólica, y la trombosis puede considerarse un signo clínico temprano de la neoplasia⁽¹⁴⁾.

El riesgo de sufrir tromboembolismo se incrementa con el uso de antineoplásicos. Se han reportado trombosis de venas profundas y embolismo pulmonar con una gran variedad de regímenes de antineoplásicos. El mecanismo subyacente que se ha propuesto indica que los antineoplásicos pueden producir una activación de la coagulación, supresión de las proteínas anticoagulantes y fibrinólisis y un efecto tóxico directo en el endotelio vascular. Las complicaciones tromboembólicas también pueden asociarse con la demora de los catéteres empleados para proveer acceso vascular para administración de la quimioterapia⁽¹⁴⁾.

Efectos en los electrolitos: Los cambios en los electrolitos suelen ocurrir con frecuencia en pacientes con cáncer. Dichas alteraciones pueden ser causadas por el proceso neoplásico, por los efectos adversos del tratamiento, por la quimioterapia, antibacterianos y diuréticos. El mecanismo por el cual la quimioterapia produce alteraciones electrolíticas incluye la pérdida del apetito, absorción intestinal irregular debido a daño en la mucosa, nefrotoxicidad directa que causa pérdida renal de electrolitos y el síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética o una condición semejante a ésta. La liberación del contenido de las células que

son destruidas por la quimioterapia se asocia con hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipercalcemia e hipocalcemia. Dichos cambios en la homeostasis electrolítica se han reportado con el uso de cisplatino, ciclofosfamida y vinblastina ⁽¹⁴⁾.

Efectos en el tracto gastrointestinal: Además de la anorexia, las náuseas y vómitos, muchos antineoplásicos producen alteraciones gastrointestinales, que incluyen inflamación de la mucosa (mucositis), estomatitis y algunas veces proctitis, xerostomía, absorción intestinal irregular y diarrea. En algunos casos, el daño puede evolucionar hacia una ulceración, hemorragia y perforación. Asimismo, la neutropenia puede conducir a efectos gastrointestinales secundarios, como estomatitis e inflamación gastrointestinal, asociada con infección ⁽¹⁴⁾.

Infección por *clostridium difficile*: La terapia con antineoplásicos ha sido asociada ocasionalmente con el desarrollo de enfermedad gastrointestinal inducida por *clostridium difficile*, aún en ausencia de una terapia antibiótica concomitante ⁽¹⁴⁾.

Mucositis: El sufrimiento asociado a la mucositis oral es por mucho la peor parte del tratamiento para muchos pacientes que atraviesan la quimioterapia o trasplante de médula ósea, así como radioterapia oral. Aparte del dolor la disfagia, la mucosa ulcerada provee un portal de entrada para infecciones; la pérdida de peso y la malnutrición pueden ser factores coadyuvantes ⁽¹⁴⁾.

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

e incidencia, y pueden depender de la dosis, la vía y el horario de administración. El inicio y duración de los vómitos también varía de droga a droga ⁽¹⁴⁾.

Efectos en el corazón: La cardiotoxicidad es el factor más importante que limita la dosis de antraciclinas, como la doxorubicina y daunorubicina. Se manifiesta frecuentemente como cardiomiopatía inducida por fármacos. Se cree que se produce por el metabolismo de las antraciclinas que genera la formación de radicales libres cardiotóxicos. La cardiotoxicidad también ha sido asociada con otros antineoplásicos, pero de forma menos frecuente ⁽¹⁴⁾.

Efectos en la respuesta inmune: La mayoría de antineoplásicos poseen un efecto depresor de la médula ósea, y poseen propiedades inmunosupresoras, donde el grado de supresión varía considerablemente y puede depender de la dosis y el esquema de administración. La inmunosupresión disminuye la resistencia del paciente a las infecciones y se encuentra implicado en el desarrollo de neoplasias malignas ⁽¹⁴⁾.

Efectos en los riñones: La nefrotoxicidad es un efecto adverso bien conocido del cisplatino y el metotrexato, pero también puede ocurrir con otros fármacos, incluyendo las nitrosureas, mitomicina, azacitidina, gemcitabina y pentostatina ⁽¹⁴⁾.

Efectos en el hígado: Existen muchos reportes de hepatotoxicidad relacionados con el uso de antineoplásicos, como doxorubicina, metotrexato, entre otros; sin embargo, la relación del fármaco con el efecto adverso no siempre es fácil de establecer. La enfermedad veno-oclusiva hepática puede ocurrir después del uso de altas dosis de quimioterapia de ciertos regímenes antes del trasplante de médula ósea. La quimioterapia usada en combinación con radioterapia puede incrementar el riesgo de hepatotoxicidad ⁽¹⁴⁾.

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

El daño puede exacerbarse con el uso combinado de regímenes de quimioterapia y radioterapia, así como el oxígeno administrado durante años luego del uso de bleomicina, lo cual puede precipitar edema pulmonar. El daño pulmonar también se ha reportado con otros fármacos antineoplásicos: ciclofosfamida, busulfán, metotrexato, entre otros ⁽¹⁴⁾.

Efectos en la función mental: Algunas combinaciones de quimioterapia se han asociado con ansiedad, depresión y cambios del comportamiento, tanto en adultos como en niños. Se ha señalado que los pacientes que reciben quimioterapia, inevitablemente sufren estrés emocional, que se asocia en parte con los efectos adversos del tratamiento. Asimismo, la quimioterapia puede producir cambios cognitivos, afectando funciones como la memoria, razonamiento, concentración y habilidades de comunicación ⁽¹⁴⁾.

Los fármacos antineoplásicos pueden producir efectos neurológicos centrales tóxicos de forma directa o pueden afectar la función cerebral indirectamente mediante otros efectos adversos, como la anemia. Varios fármacos antineoplásicos han sido asociados de forma individual con síntomas mentales, incluyendo metotrexato y vinblastina ⁽¹⁴⁾.

Efectos en el sistema nervioso: Se han reportado efectos neurotóxicos con varios antineoplásicos, incluyendo carboplatino, cisplatino, etopósido, fluoruracilo, metotrexato, vinblastina y vincristina, entre otros. En algunos casos, estos efectos pueden asociarse con la vía de administración intratecal ⁽¹⁴⁾.

Efectos en la audición: Varios antineoplásicos han sido asociados con ototoxicidad, incluyendo la vincristina y vinblastina; el cisplatino se ha asociado en particular con pérdida de la audición de alta frecuencia y tinitus ⁽¹⁴⁾.

Efectos en Piel y uñas: La alopecia se presenta con la mayoría de antineoplásicos, y puede ser bastante severa con doxorubicina y otras antraciclinas, ciclofosfamida y taxanos. Los agentes alquilantes y algunos antibióticos antineoplásicos son asociados con frecuencia con hiperpigmentación, comúnmente de la piel, aunque también puede presentarse en uñas, cabello y dientes. La hipersensibilidad a algunos antineoplásicos puede producir reacciones

cutáneas que incluyen rash alérgico, angioedema y prurito. Adicionalmente, pueden producir reacciones locales frente a los fármacos irritantes y vesicantes luego de una extravasación. Algunos fármacos se asocian con reacciones dermatológicas específicas el fluoruracilo puede producir inflamación de la queratosis solar ⁽¹⁴⁾.

Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar: El síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar o síndrome mano-pie asociado con la quimioterapia se presenta usualmente como una sensación de hormigueo en las palmas y plantas de los pies, que en pocos días progresa a un dolor quemante, hinchazón y eritema ⁽¹⁴⁾.

En casos severos se presenta descamación, ulceración, ampollas y dolor severo. La reacción parece ser causada por un efecto tóxico directo dosis dependiente, determinado por la dosis total acumulada. Las drogas que se asocian frecuentemente con este síndrome son: citarabina, docetaxel, doxorubicina, fluoruracilo, cisplatino, ciclofosfamida y metotrexato ⁽¹⁴⁾.

Hiperuricemia: La sobreproducción de purinas es una complicación bien conocida de la quimioterapia y puede conducir al desarrollo de hiperuricemia. La hiperuricemia es característica también del síndrome de lisis tumoral ⁽¹⁴⁾.

Toxicidad local: La toxicidad local producida por quimioterapia intravenosa puede incluir irritación local, extravasación, necrosis e hipersensibilidad. La irritación venosa se presenta como un vaso espasmo y dolor o quemadura química endotelial del vaso, que puede conducir al desarrollo de flebitis, particularmente con fluoruracilo. Más del 6% de pacientes tratados con quimioterapia intravenosa experimentan extravasación, acompañada usualmente de dolor, eritema e hinchazón en el sitio de la inyección. La necrosis severa puede requerir intervención quirúrgica, particularmente con Doxorubicina. Las reacciones de hipersensibilidad local se distinguen de la extravasación puesto que no presentan hinchazón en el sitio de inyección, y el dolor se percibe como un dolor sordo a lo largo del curso de la vena ⁽¹⁴⁾.

Síndrome de lisis tumoral: El síndrome de lisis tumoral constituye una serie de cambios bioquímicos debidos a la liberación masiva de productos metabólicos celulares de las células tumorales sensibles. La cantidad de productos metabólicos celulares supera los mecanismos metabólicos de excreción normal. Las características esenciales son hipercalcemia, hiperuricemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia. Los síntomas clínicos incluyen nefropatía urinaria o nefrocalcinosis que conducen a deterioro renal, así como arritmias cardiacas asociadas con anormalidades en el potasio. Existe mayor riesgo de presentar este síndrome en aquellos pacientes con deterioro renal preexistente o hiperuricemia ⁽¹⁴⁾.

V. Diseño Metodológico

Tipo de estudio: Descriptivo, prospectivo.

Lugar: Hospital Bertha Calderón, Managua, Nicaragua. Área de Oncología: cuenta con 3 escritorios, 1 baño, 1 aire acondicionado, 2 televisores y 20 sillones para pacientes.

Periodo: Junio 2016.

Población de estudio: 124 pacientes mujeres con cáncer de mama que reciben quimioterapia en el Hospital Bertha Calderón en el mes de junio del 2016.

Muestra: 42 pacientes mujeres con cáncer de mama, mayores de 40 años que se les administra citostáticos en el Hospital Bertha Calderón.

Muestreo: no probabilístico por participantes voluntarios.

Criterios de Inclusión:

- Paciente diagnosticado cáncer de mama invasivo, tratado con quimioterapia en el Hospital Bertha Calderón.
- Paciente mayor de 40 años de sexo femenino.
- Paciente que recibe quimioterapia neoadyuvante, adyuvante o paliativa.
- Paciente que recibe tratamiento de quimioterapia a partir del segundo ciclo.

Criterios de Exclusión:

- Paciente tratada con quimioterapia en el Hospital con diagnóstico diferente de cáncer de mama invasivo.
- Paciente de sexo femenino menor de 40 años de edad.
- Paciente masculino con cáncer de mama.
- Paciente que recibe quimioterapia concomitante (tratado con otros métodos simultáneamente a la quimioterapia, por ejemplo radioterapia).

- Paciente con tratamiento de quimioterapia terminado al momento de inicio del estudio.
- Pacientes con tratamiento de quimioterapia que se encuentren en su primer ciclo.

Variables de estudio:

- Edad
- Procedencia
- Antecedentes Familiares
- Tipo de Cáncer
- Estadio del cáncer.
- Tipo de quimioterapia.
- Esquema de quimioterapia.
- Dosis de citostáticos
- Reacciones Adversas Medicamentosas
- Sistema Afectado

Acuerdo de Confidencialidad:

Como futuros profesionales de la salud nos comprometemos a mantener la privacidad de los pacientes, profesionales de la salud y del hospital, incluyendo su identidad y toda la información médica personal.

Método e instrumento para recolectar la información.

1. Recolección de Información.

Para poder realizar el trabajo investigativo se nos concedió un permiso de entrada al Hospital que nos permitió entrevistar a las pacientes de interés y tener acceso a sus expedientes clínicos.

La información fue recolectada con la ayuda de dos instrumentos: entrevista y ficha (ver anexos 1 y 2). La entrevista fue de preguntas cerradas la cual permitió obtener información objetiva de forma rápida sin incomodar al paciente. La ficha fue destinada para la obtención de información proveniente de los expedientes clínicos de las pacientes entrevistadas.

Métodos e instrumento para analizar la información.

A partir de la información que se obtuvo de los instrumentos utilizados, los datos fueron agrupados y tabulados en tablas simples mediante el uso del programa Microsoft office Excel 2013, ya que este nos permitió ingresar los datos y obtener los resultados y gráficas.

Las Reacciones Adversas Medicamentosas fueron clasificadas de acuerdo a su gravedad y según la relación con la dosis, clasificación propuesta por Rawlins y Thompson.

Tipo de fuente de información: Fuente primaria: entrevista a las pacientes.

Fuente Secundaria: expedientes clínicos

Operacionalización de las Variables

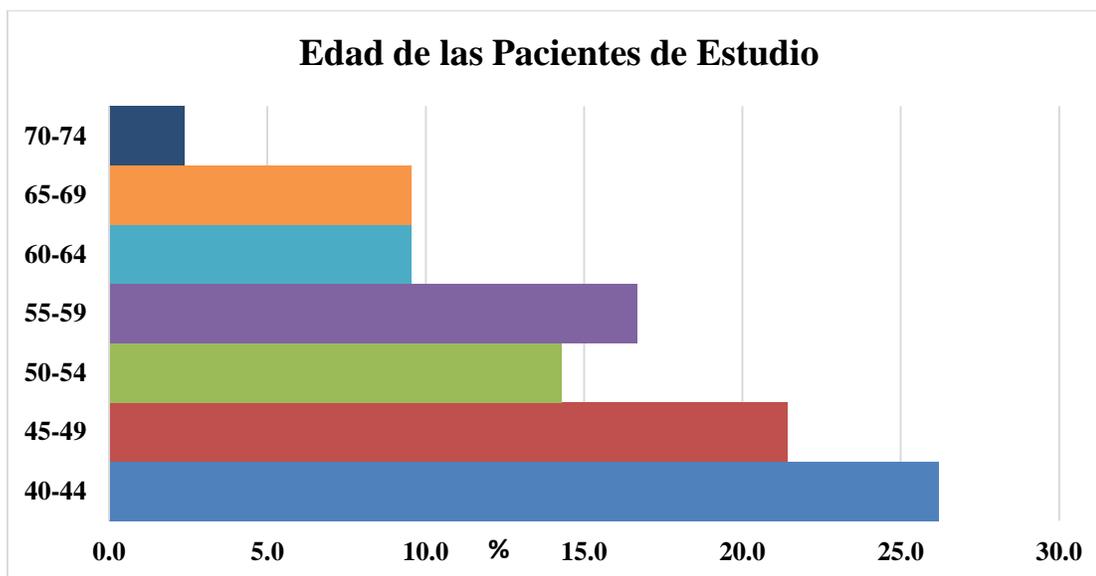
Variable	Definición Conceptual	Indicadores	Escala
Edad	Es un vocablo que permite hacer mención al tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo	40-44 45-49 50-54 55-59 60-64 65-69 70 mas	Porcentaje
Procedencia	Se emplea para designar el origen, el comienzo que ostenta algo, un objeto, una persona, y del cual entonces procede.	Ciudad donde viven las pacientes al momento de la entrevista. (Managua u otros departamentos)	Porcentaje
Antecedentes Familiares	Registro de las relaciones entre los miembros de una familia junto con sus antecedentes médicos.	Con Antecedentes Sin Antecedentes	Porcentaje
Tipo de Cáncer Carcinoma	Cáncer que comienza en las células (células epiteliales) que revisten los órganos y los tejidos como el seno.	Carcinoma ductal Carcinoma Lobulillar	Porcentaje
Estadio del cáncer	Describe gravedad del cáncer que aqueja a una persona basándose en el tamaño o extensión del tumor original y si el cáncer se ha diseminado o no.	Grado I, II, III, IV.	Porcentaje

Variable	Definición	Indicador	Escala
Tipo de Quimioterapia	Manejo de fármacos con capacidad de inhibir los procesos de proliferación y diferenciación de células maligna.	Neoadyuvante Adyuvante Paliativa	Porcentaje
Esquema de Tratamiento	Quimioterapia combinada con varios citostáticos entre sí formando esquemas de quimioterapia cuya eficacia y tolerancia varían según sus componentes.	CMF, FEC, FAC, AC, Otros.	Porcentaje
Dosis de citostáticos	Cantidad de principio activo de un citostáticos la cual se administra a una persona durante un periodo de tiempo.	Concentración	Porcentaje
Reacciones Adversas Medicamentosa	Cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico, o tratamiento.	Gravedad: Leve, moderada, grave, letal RAM Tipo A y B: Dosis dependiente Dosis independiente	Porcentaje
Sistema Afectado	Conjunto de órganos y estructuras similares que trabajan en relación para cumplir alguna función fisiológica en un ser vivo.	Hematológico Inmunológico Gastrointestinal Dermatológico Neurológico Hipersensibilidad Otros	Porcentaje

VI. Resultados

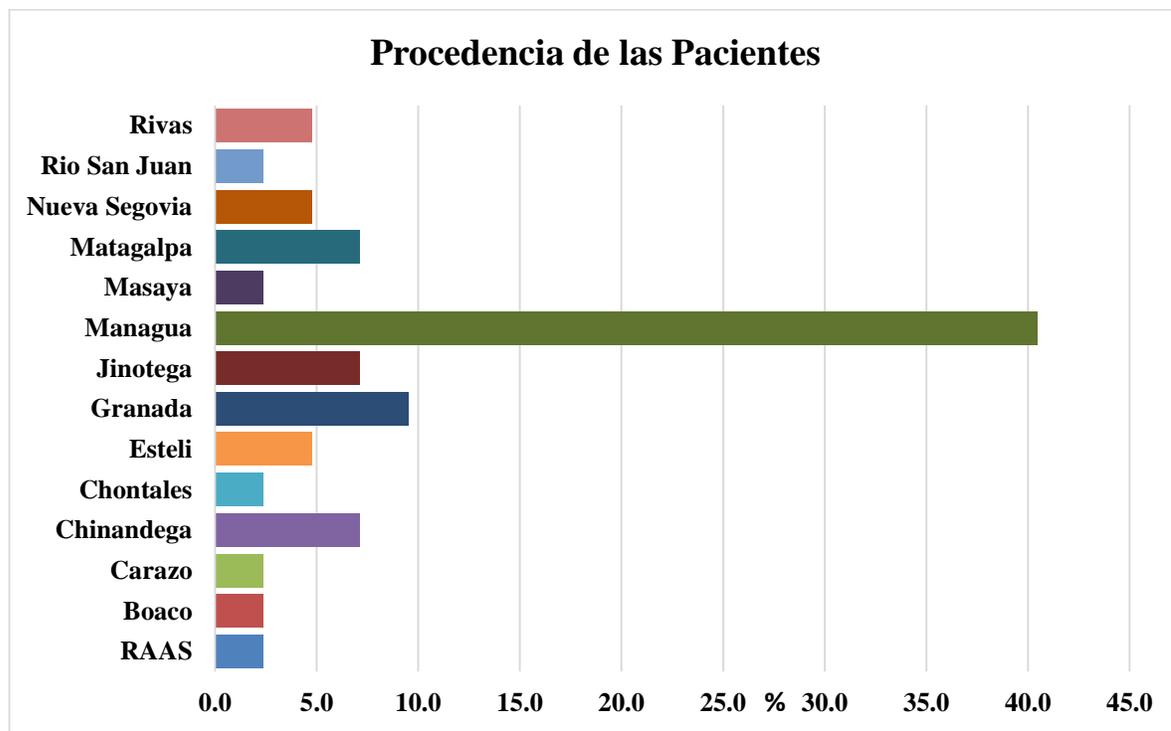
1. Características sociodemográficas de la muestra.

Grafico 1.1



El cáncer de mama es una patología multicausal, cuyo riesgo de padecimiento aumenta a medida que la mujer envejece y, en la mayoría de los casos, la enfermedad se desarrolla en mujeres de 40 años a más. Se observa que es entre las edades de 40 a 49 años donde se presenta el mayor porcentaje de mujeres con cáncer de mama invasivo con 47.6%, sugiriendo que en estas edades la mujer nicaragüense es más propensa a desarrollar este tipo de cáncer debido a distintos factores de riesgo entre ellos, el período de la menopausia.

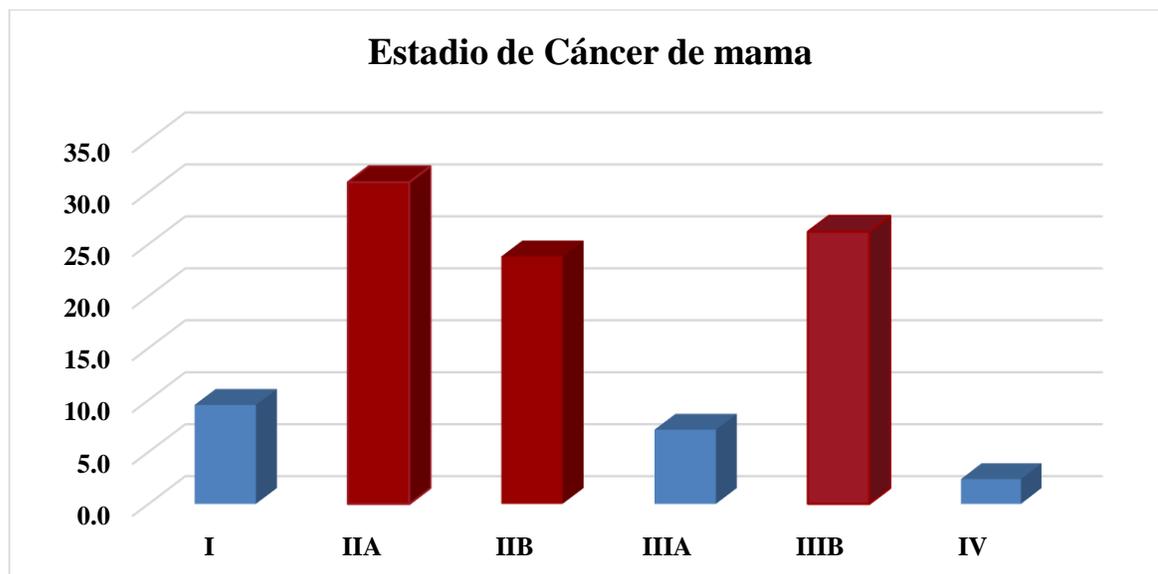
Grafico 1.2



La procedencia de las pacientes que forman parte de este estudio, es en su mayoría de la ciudad de Managua con 40.5%, ciudad donde se realizó el estudio. Sin embargo, se puede observar que mujeres del caribe, norte y occidente igual son propensas a padecer de cáncer de seno, siendo así casi todo el país el que asiste para una atención especializada en oncología al Hospital Bertha Calderón Roque.

2. Características clínicas de las pacientes de estudio.

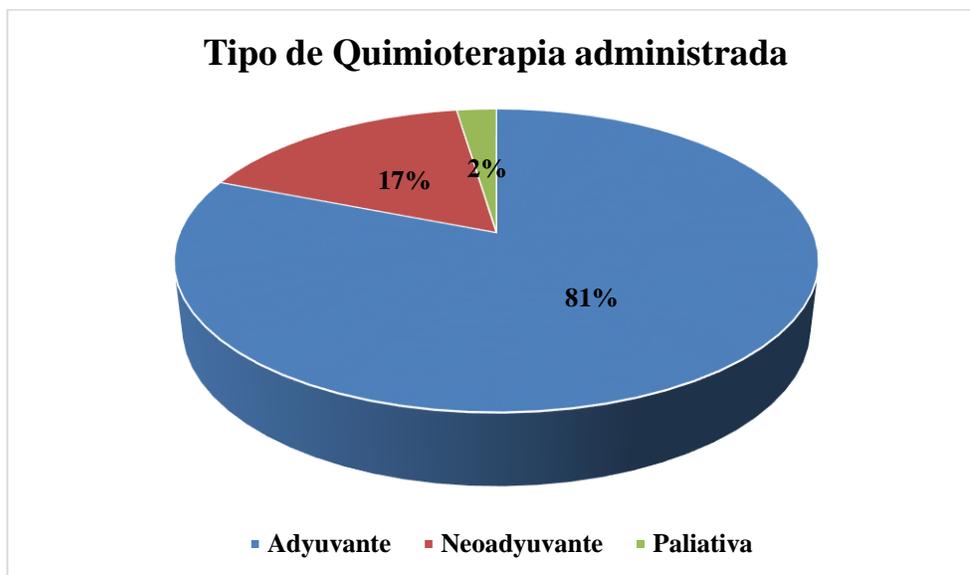
Grafico 2.1



El grafico 2.1 indica que los estadios II y IIIB del cáncer de mama invasivo son los que presentan un mayor porcentaje de recurrencia entre las mujeres estudiadas. Siendo el 54.8% recurrencia del estadio II (31.0% estadio IIA y 23.8% estadio IIB) y un 26.2% del estadio IIIB.

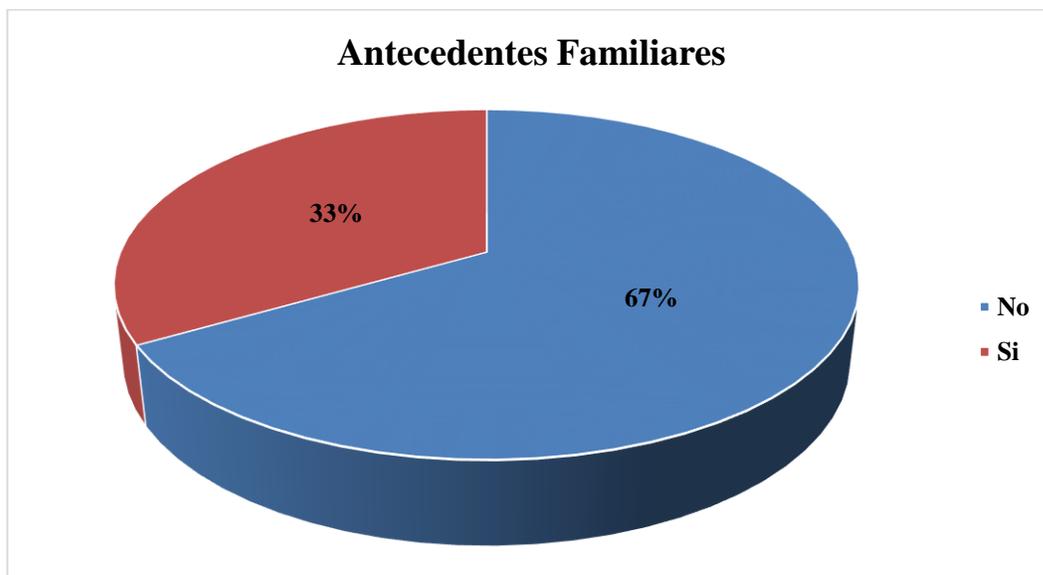
La determinación de la etapa (estadificación) es un proceso cuyo objetivo es determinar qué tan propagado se encuentra un cáncer al momento del diagnóstico y es el Sistema TNM del American Joint Committee on Cancer el utilizado más comúnmente para describir las etapas del cáncer de seno.⁽³⁾

Grafico 2.2



El grafico 2.2 muestra los tipos de quimioterapia que fueron empleadas en las pacientes al momento del estudio, siendo el tipo adyuvante el más frecuente con un 81.0%, esto sugiere que el tratamiento de primera línea para tratar el cáncer de mama invasivo es el quirúrgico que se emplea para remover todo el cáncer que se pueda ver, seguido por la terapia adyuvante que se usa para destruir cualquier célula cancerosa que haya quedado o se haya propagado pero que no se puede ver ni siquiera mediante estudios por imágenes.

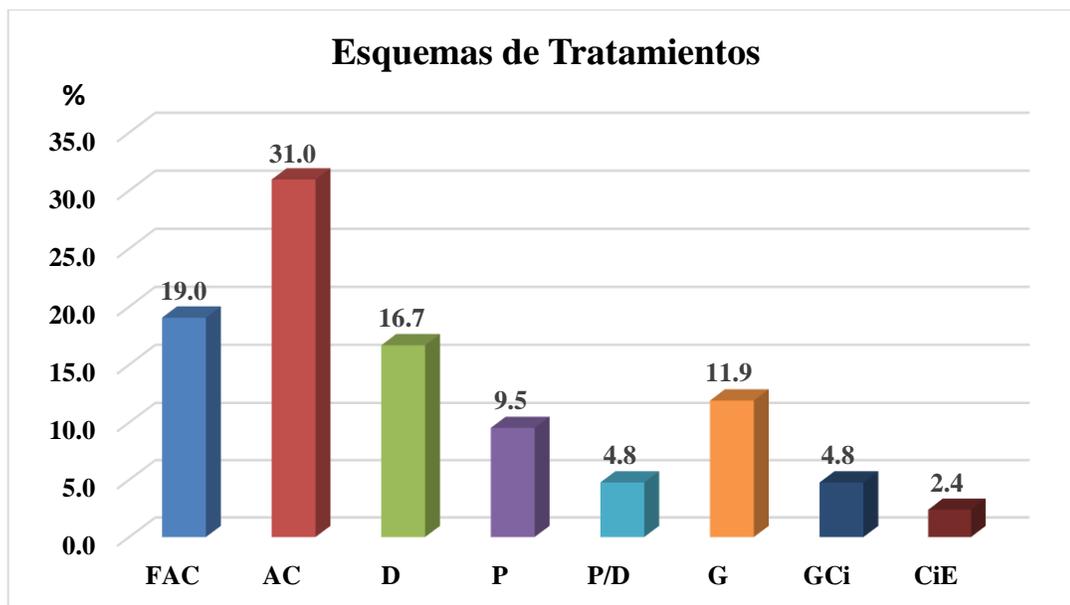
Grafico 2.3



Existen distintos factores de riesgo del cáncer de mama, entre ellos los antecedentes familiares, que se ve que afectan a un 33% de las pacientes en estudio, debido a que tienen algunos familiares en primero grado afectados por la enfermedad, esto quiere decir que presenta un peligro pero que no es un factor determinante en su totalidad. Y que existen otros factores más relevantes como el género, envejecimiento, problemas ambientales, entre otros.

3. Esquemas de tratamiento y reacciones adversas identificadas

Grafico 3.1



Los agentes citostáticos empleados en la quimioterapia por lo general se combinan en esquemas, cuya eficacia y tolerancia varían según sus componentes. Los esquemas se diseñan en base a principios de cinética celular, quimio sensibilidad del tumor y farmacodinamia de cada citostáticos. A través de este estudio se encontraron 8 esquemas, no obstante existen otros, uno de ellos es el CMF (Ciclofosfamida + Metotrexato + 5-Fluorouracilo) que no fue administrado a ninguno de los pacientes que formaron parte de la muestra. El grafico 3.1 muestra la distribución de los pacientes del estudio de acuerdo a cada esquema de tratamiento. Los esquemas de Tratamiento más utilizados son AC (adriamicina + ciclofosfamida), FAC (5-fluorouracilo + adriamicina + ciclofosfamida) y D (docetaxel).

Grafico 3.2

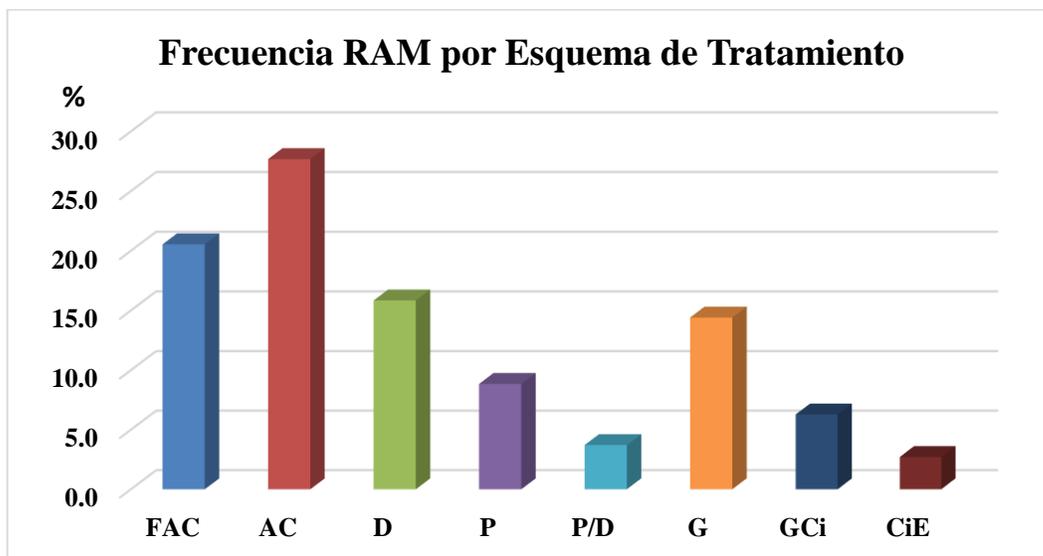
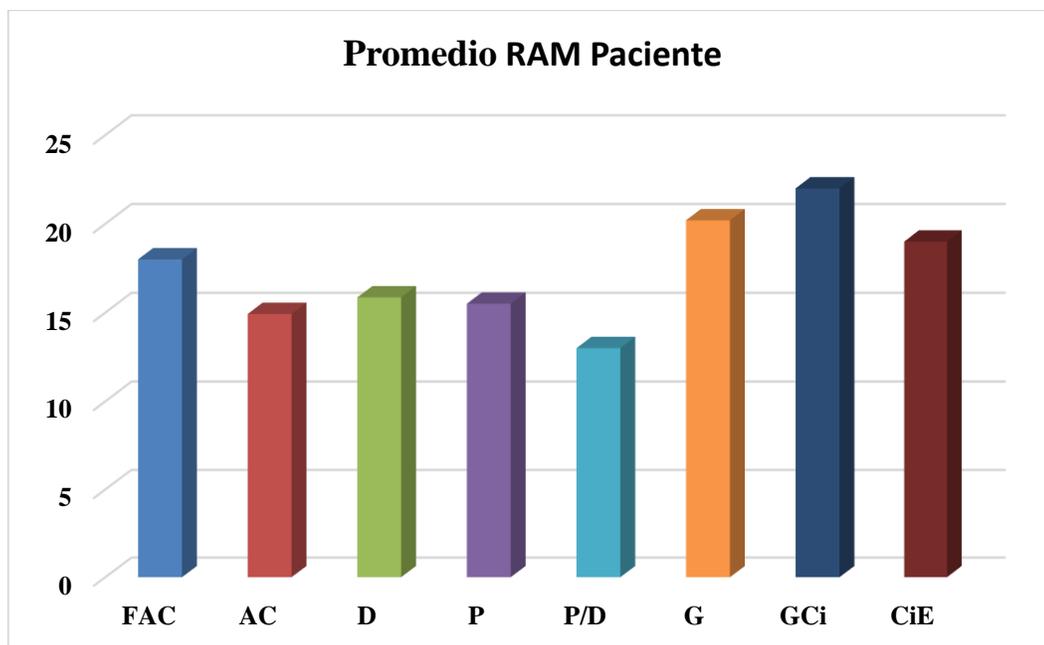


Grafico 3.2.1

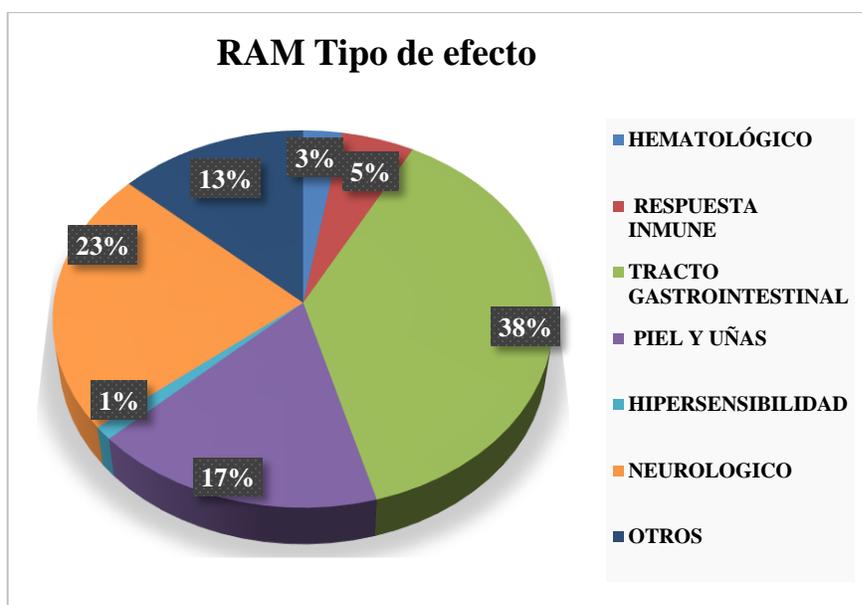


Al término del estudio, se identificó un total de 41 tipos de reacciones adversas de citostaticos, con una frecuencia total de 701.

Como lo muestra el grafico 3.2, las reacciones adversas a la medicación identificadas con mayor porcentaje corresponde a las pacientes que recibieron el esquema AC (27.7%), seguido por el esquema FAC (20.5%), y el esquema D (15.8%). Debido a que son los esquemas más utilizados.

Por otro lado los valores promedio de RAM presentados por cada esquema indican que el esquema GCi es el que mayor número de RAM provoca, es decir que un paciente al cual se le es administrado GCi presentara aproximadamente 22 RAM a lo largo del tratamiento.

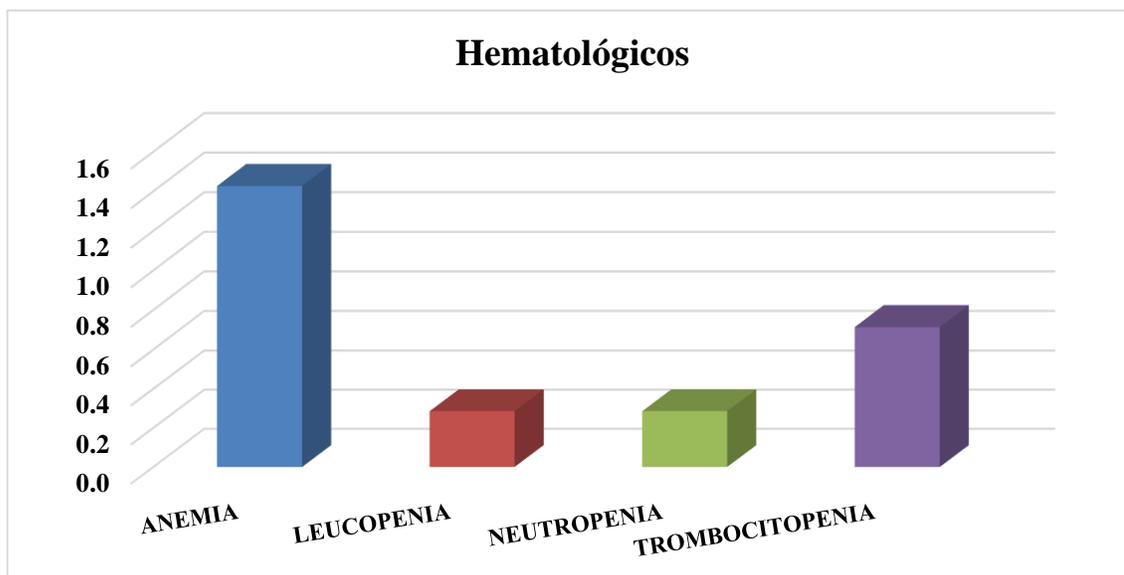
Grafico 3.3



Representando uno de los mayores inconvenientes del tratamiento, las RAM fueron agrupadas por el tipo de efecto causado, el grafico 3.3 muestra el porcentaje de recurrencia de RAM en los diferentes grupos, entre ellos los más afectados fueron el tracto gastrointestinal, el sistema neurológico y dermatológica, presentando mayor recurrencia de RAM el tracto gastrointestinal con 37.8%, posteriormente el sistema neurológico con 22.5% y por último el dermatológico con 17.4%.

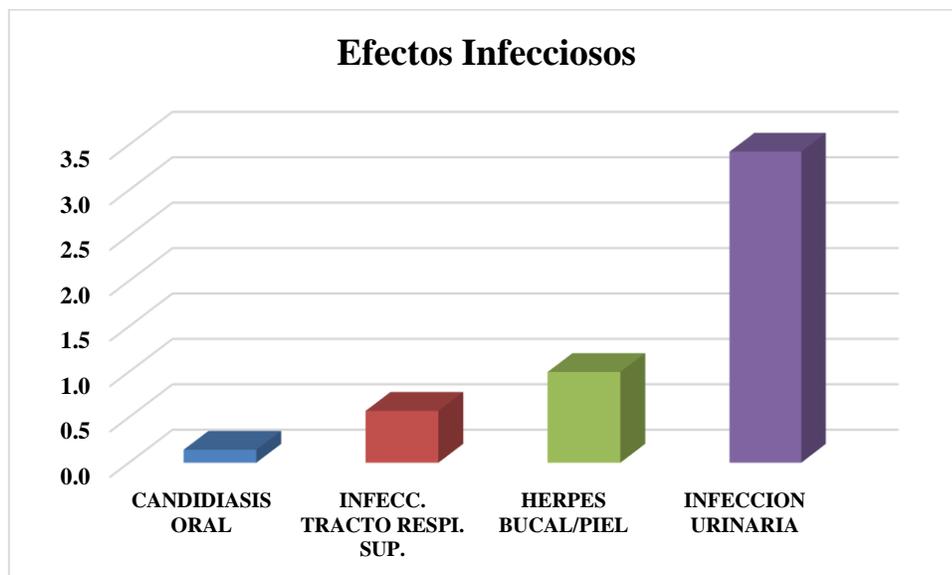
3.4 Descripción de RAM por efectos.

Grafico 3.4.1



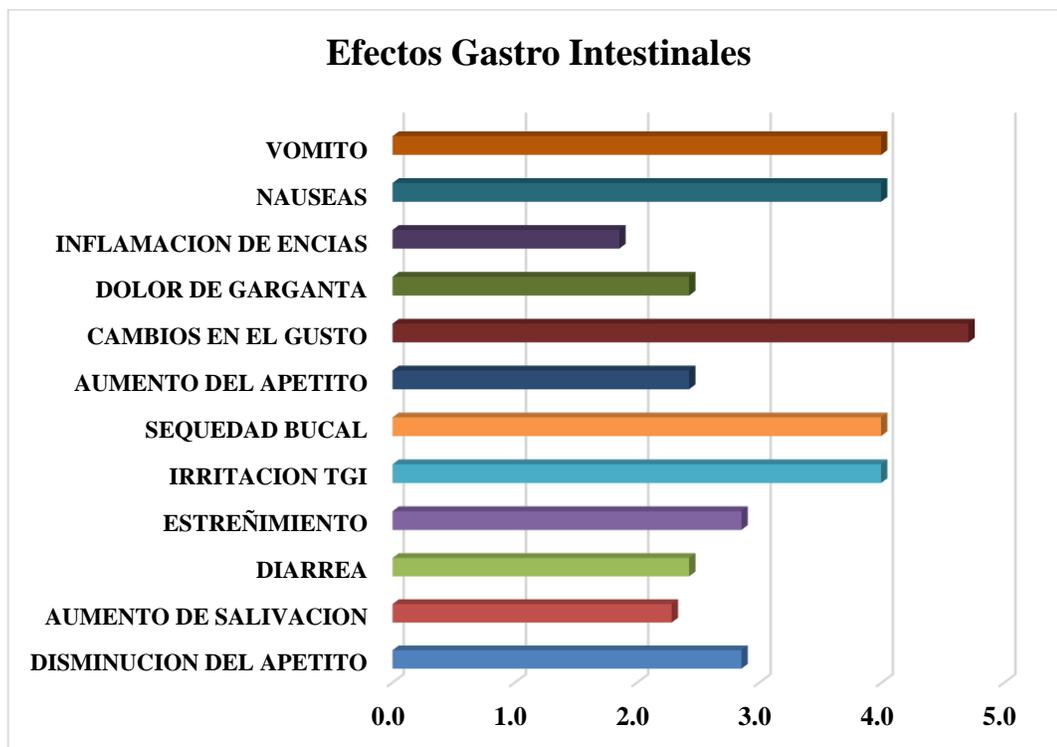
Las células sanguíneas son las más expuestas al daño producido por los citostáticos. El grafico 3.4.1 muestra que el efecto hematológico más frecuente es la anemia, es decir que los niveles de hemoglobina se ven afectados, debido a la depresión del sistema inmunológico, una de las principales reacciones adversas de los citostáticos.

Grafico 3.4.2



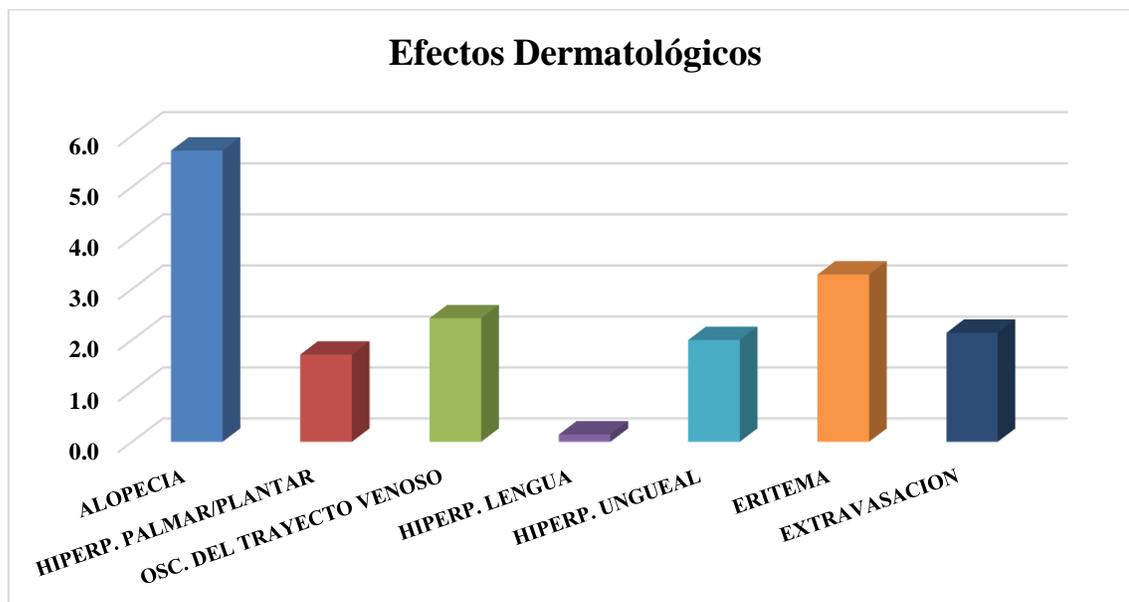
El grafico 3.4.2 muestra que el efecto infeccioso más frecuente es la infección urinaria, porque muchos de los citostáticos se eliminan total o parcialmente por vía renal, y pueden producir lesiones en cualquiera de las estructuras que componen esta vía, no solo al nivel renal sino también en las vías urinarias, especialmente en la vejiga.

Grafico 3.4.3



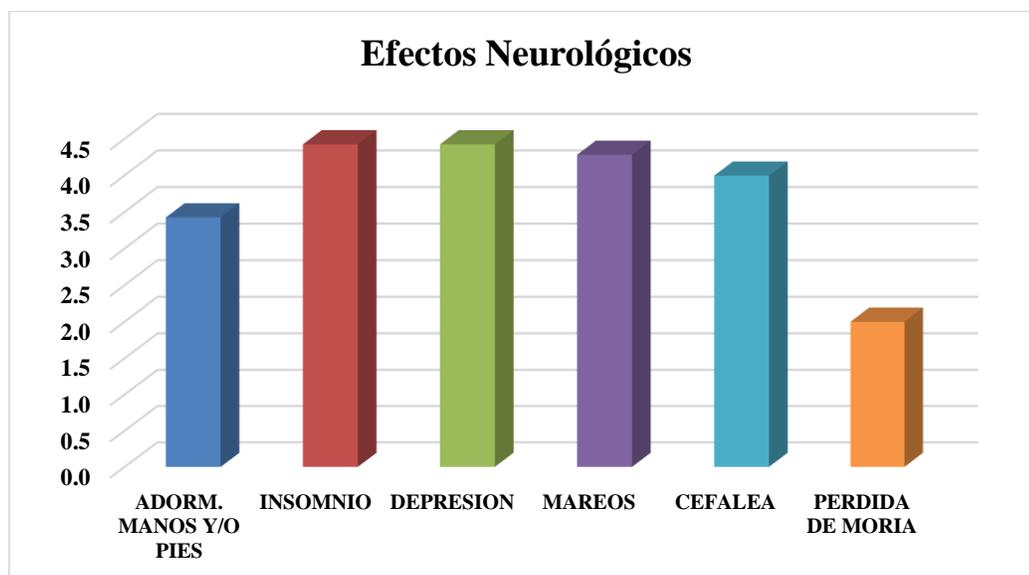
El grafico 3.4.3 muestra que los efectos gastrointestinales más frecuente son cambios en el gusto, vómitos, nauseas, sequedad bucal e irritación TGI presentándose en un porcentaje importante de pacientes. Algunos efectos gastrointestinales se encuentran entre las RAM que más ansiedad provocan en los pacientes, afectando su la calidad de vida y obligando, en algunos casos, a posponer, cambiar o suspender los tratamientos, debido a la aparición de complicaciones, como deshidratación, desequilibrio electrolítico, etc.

Grafico 3.4.4



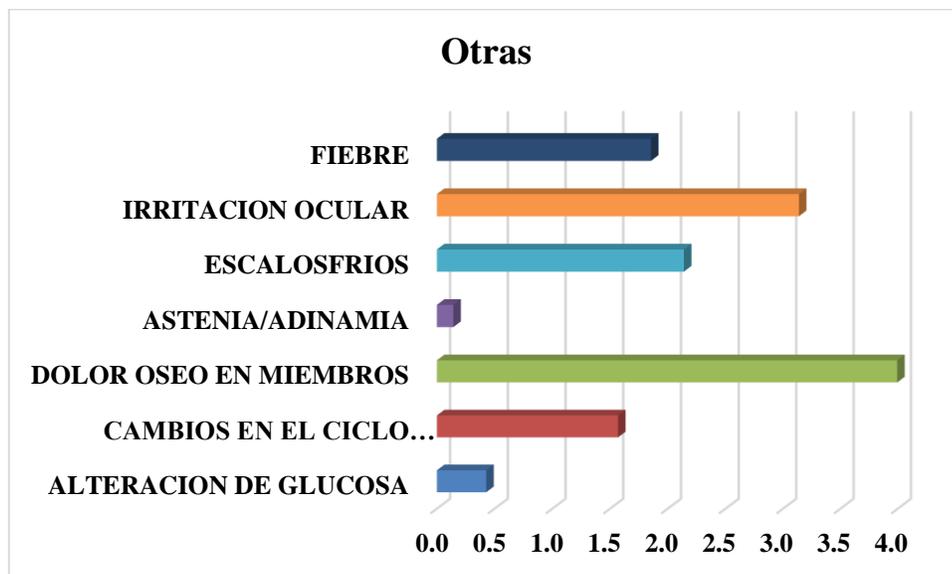
El grafico 3.4.4 muestra que el efecto dermatológico más frecuente es la alopecia, tratándose de un efecto generalmente reversible pero con gran afección en la autoestima de las pacientes.

Grafico 3.4.5



El gráfico 3.4.5 muestra que los efectos neurológicos son muy frecuentes en su mayoría, con mínimas diferencias en los resultados. El daño no solo depende del fármaco empleado, sino que también de la duración del tratamiento y la dosis acumulada del fármaco.

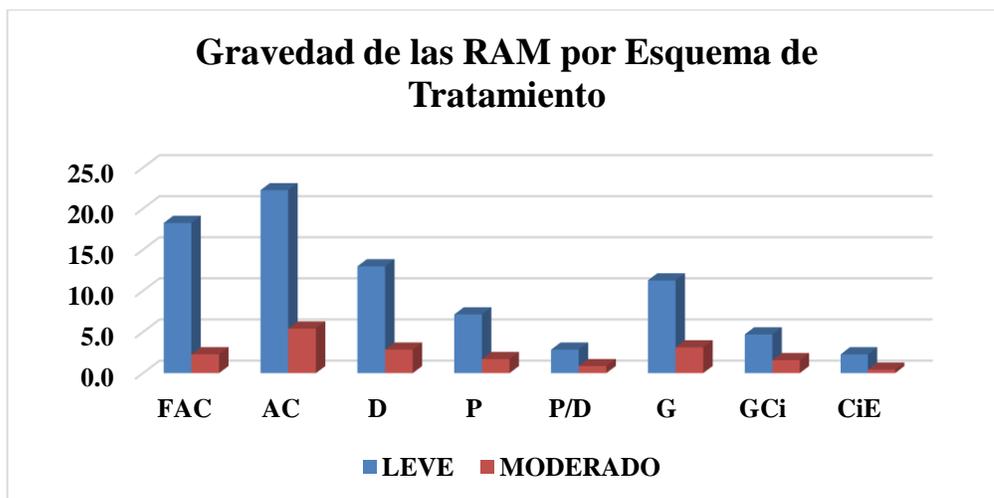
Gráfico 3.4.6



El gráfico 3.4.1 muestra que otros efectos más frecuente son dolor óseo en extremidades, irritación ocular, fiebre y escalofríos, indisponiendo al paciente en su vida cotidiana. Estos efectos se pueden presentar inmediatamente o días después del tratamiento.

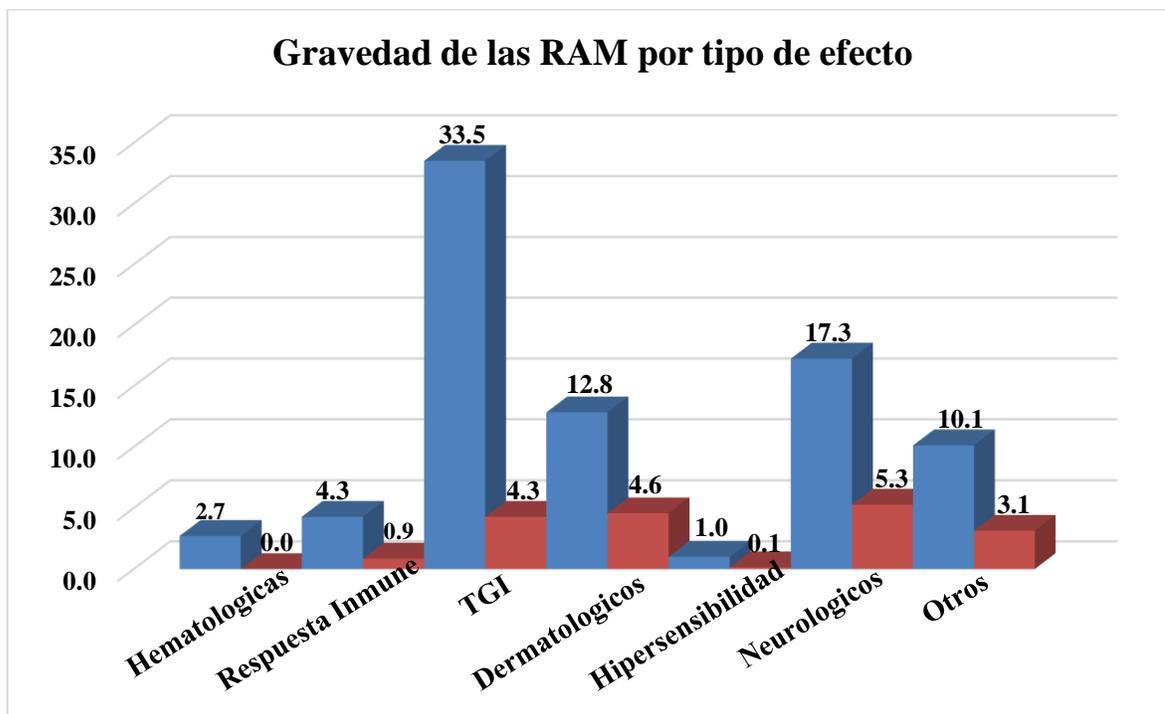
4. Gravedad de las RAM

Grafico 4.1



El grafico 4.1 muestra la gravedad de las reacciones adversas causadas por la administración de los diferentes esquemas de tratamiento con citostáticos, encontrándose únicamente RAM leves que no interfieren sustancialmente en la vida normal del paciente, ni prolongan la hospitalización y RAM moderadas que pueden producir hospitalización sin amenazar directamente la vida del paciente. Son las leves las más frecuentes en las pacientes de estudio con 81.7% presentadas por los esquemas AC, FAC y D los cuales son los más utilizados. Y las moderadas con 18.3% presentadas en su mayoría por el esquema AC. Cabe destacar que también las presenta el esquema G que es uno de los menos utilizados en el tratamiento de quimioterapia.

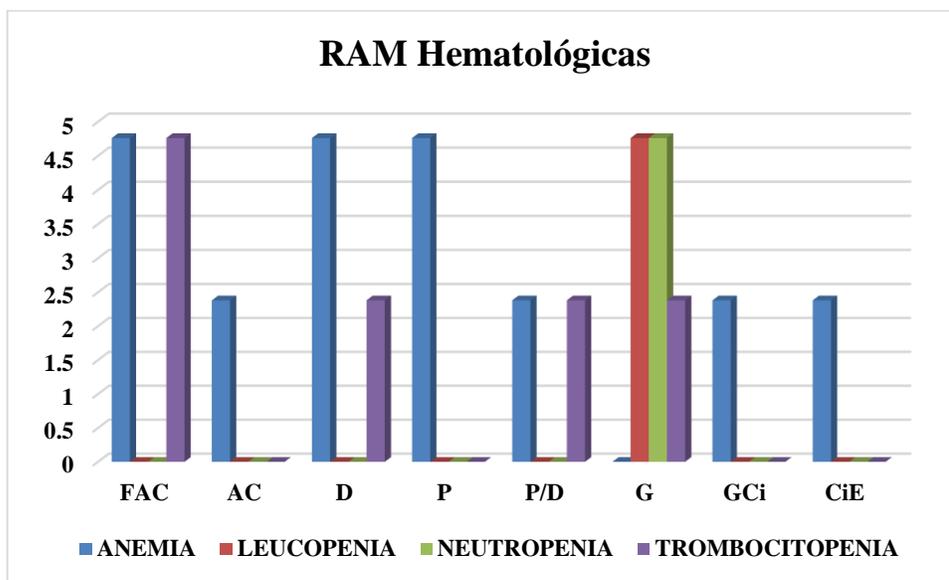
Grafico 4.2.



En el grafico 4.2. Se muestra la gravedad de las RAM por el tipo de efectos de citostáticos. Es en el área del TGI en el que se observó el mayor porcentaje de RAM leves con 33.5%, seguidos por los efectos de tipo neurológicos y dermatológicos mientras que las RAM moderadas se presentaron en mayor porcentaje en el área neurológica con 17.3%, seguidas del área dermatológica y del TGI. No obstante se observaron RAM como las hematológicas y la alteración de la glucosa, las cuales al ser presentadas por las pacientes postergan la administración del tratamiento hasta presentar valores normales.

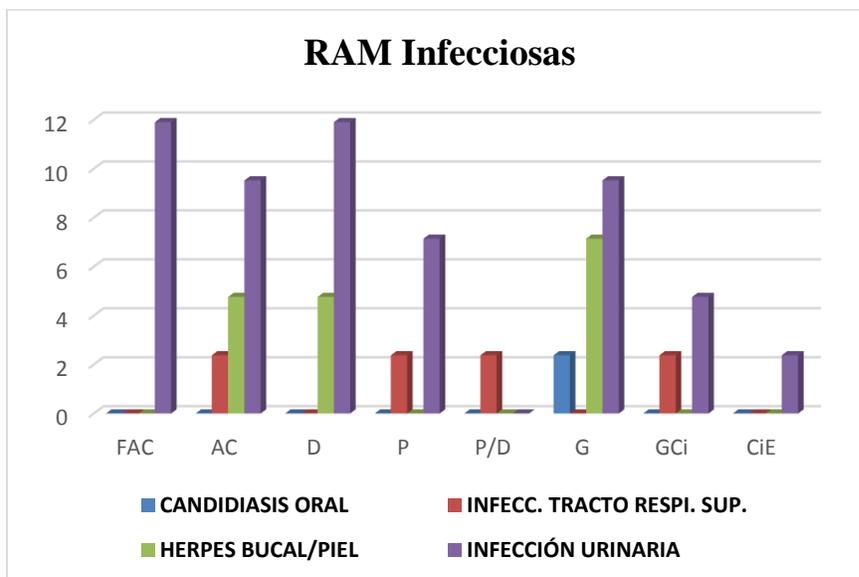
5. Reacciones adversas de citostáticos según el sistema afectado en relación al esquema de tratamiento.

Grafico 5.1



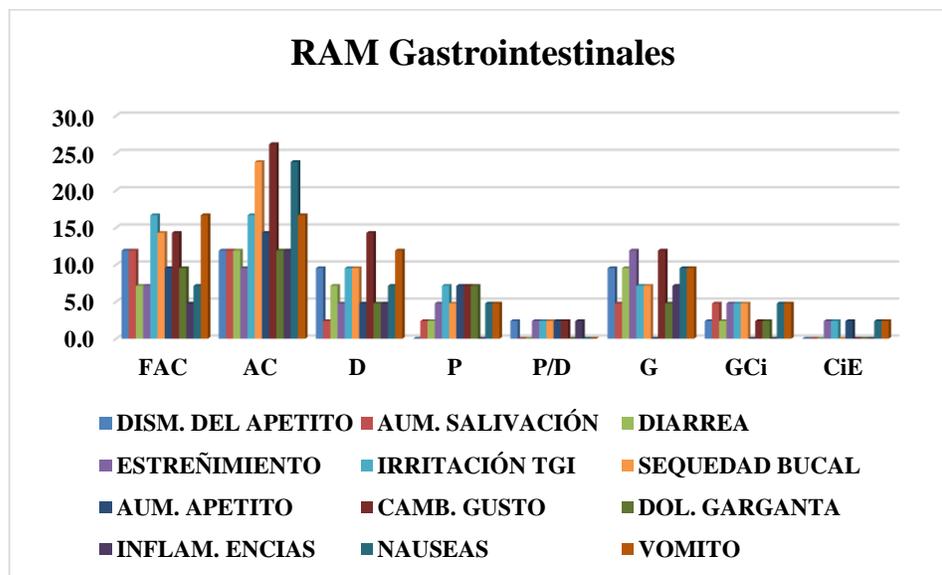
Los efectos hematológicos ocupan el 2.7% del total de RAM encontradas, siendo su frecuencia relativamente baja en el grupo de pacientes estudiado. El grafico 3.1 presenta las RAM identificadas en el sistema hematológico siendo la anemia el principal efecto observándose en el 23.8% de las pacientes, se presentó en los esquemas FAC, D, P principalmente, trombocitopenia se presentó en el 11.9% de las pacientes, con mayor porcentaje en el esquema FAC. Se destaca que leucopenia y neutropenia se presentaron únicamente con el esquema G.

Grafico 5.2



Los efectos sobre la respuesta inmune ocupan el 5.1% del total de RAM encontradas, siendo esta al igual que las hematológicas de frecuencia notablemente baja. El grafico 5.3 muestra las RAM causadas por cada esquema de tratamiento a través de los casos presentados. La infección urinaria se presentó en el 57.1% de las pacientes siendo el efecto de mayor frecuencia en este grupo de RAM, presentándose principalmente en los esquemas FAC, D, AC, G, herpes bucal/piel fue otra de las RAM de este tipo que se presentó en mayor frecuencia con un 16.7% de pacientes, especialmente en los esquemas G, AC y D, candidiasis se presentó únicamente con el esquema G.

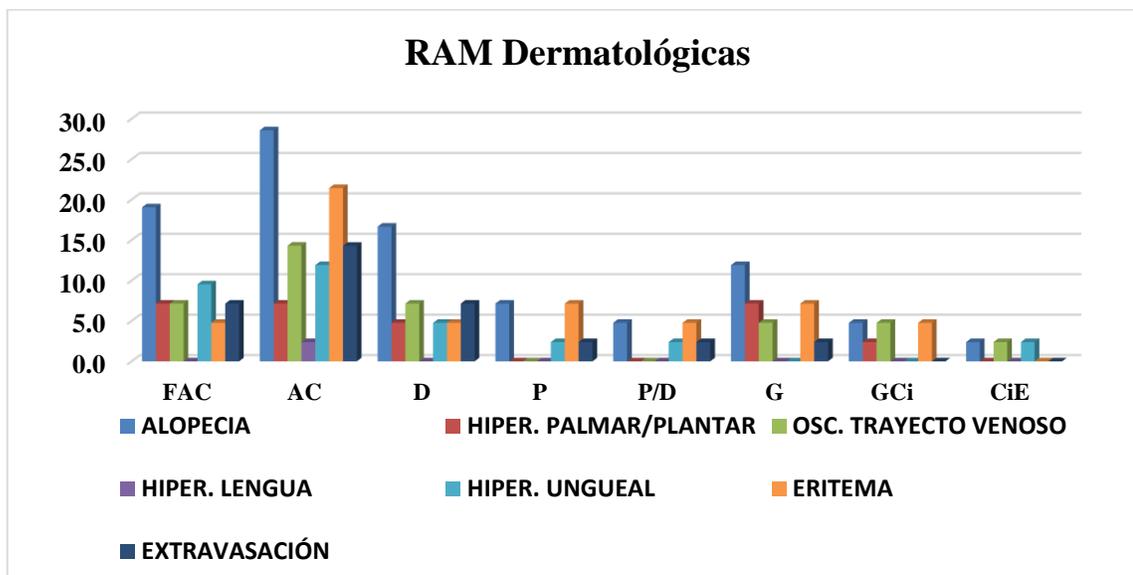
Grafico 5.3



Las complicaciones gastrointestinales son problemas comunes en pacientes con tratamiento quimioterápicos. Los efectos sobre el tracto gastrointestinal ocupan el 37.8% del total de RAM encontradas, siendo el más afectado por la administración de citostáticos y solamente 3 de los 8 esquemas presentan todos los efectos. Los principales fueron: cambio en el gusto, vomito, irritación del TGI, sequedad bucal, nauseas, estreñimiento y disminución de apetito, presentados en su mayoría en los esquemas AC, FAC y D.

Aunque este sistema es el más afectado la presencia de estos efectos raramente es causa de interrupción del tratamiento puesto que pueden ser soportados por el paciente y tratados eficazmente por la manera en que se presenten.

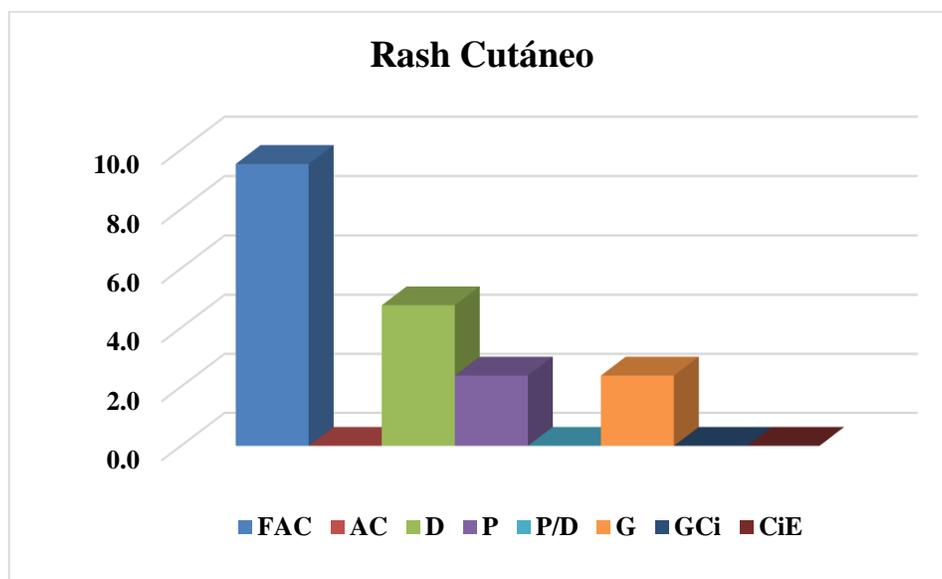
Grafico 5.4



Todas las estructuras de la piel pueden ser afectadas por los efectos adversos de la quimioterapia. Los efectos dermatológicos ocupan el 17.4% del total de RAM encontradas. Los descritos con mayor frecuencia comprometen anexos, como el cabello y las uñas, provocando su caída e hiperpigmentación respectivamente. Otros efectos adversos cutáneos son eritema, oscurecimiento del trayecto venoso y extravasación, presentándose en su mayoría en los esquemas AC, FAC y D.

En las pacientes de estudio se observa la Alopecia como la RAM dermatológica más frecuente con un 95.2%, posteriormente el eritema con 54.8%. Y por último el oscurecimiento del trayecto venoso se observó en el 40.5% de las pacientes, estos efectos se observan principalmente en el esquema AC, y cabe destacar que es el único que presenta hiperpigmentación en la lengua.

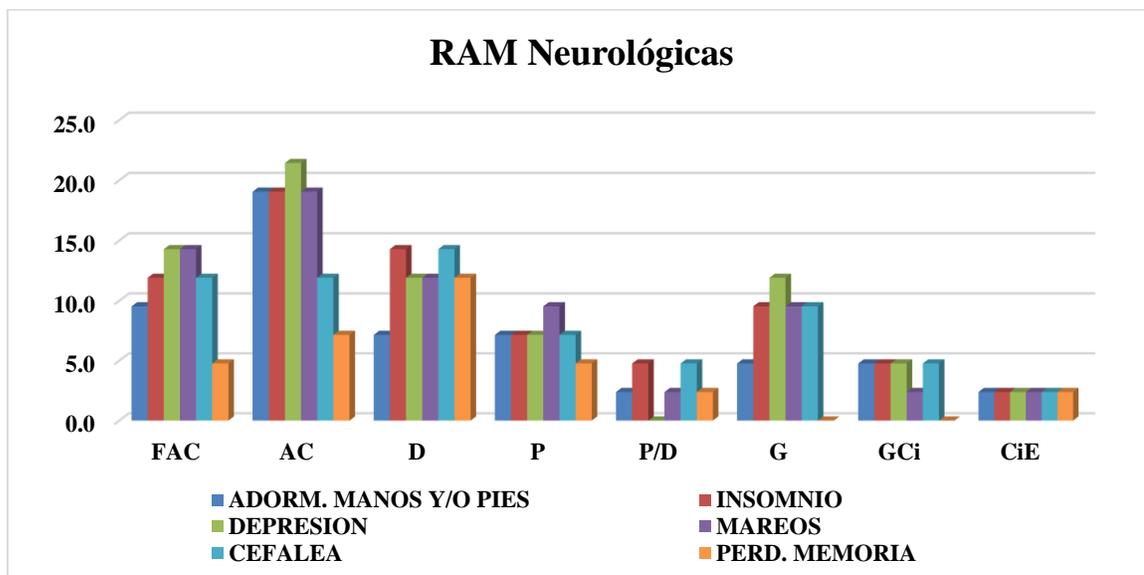
Grafico 5.5



Los efectos de hipersensibilidad son los menos comunes con 1.1% del total de RAM, el rash cutáneo fue el único efecto de hipersensibilidad identificado en las pacientes de estudio, es poco frecuente durante el tratamiento de quimioterapia en pacientes con cáncer de mama, puede ocurrir durante la infusión o unas horas después.

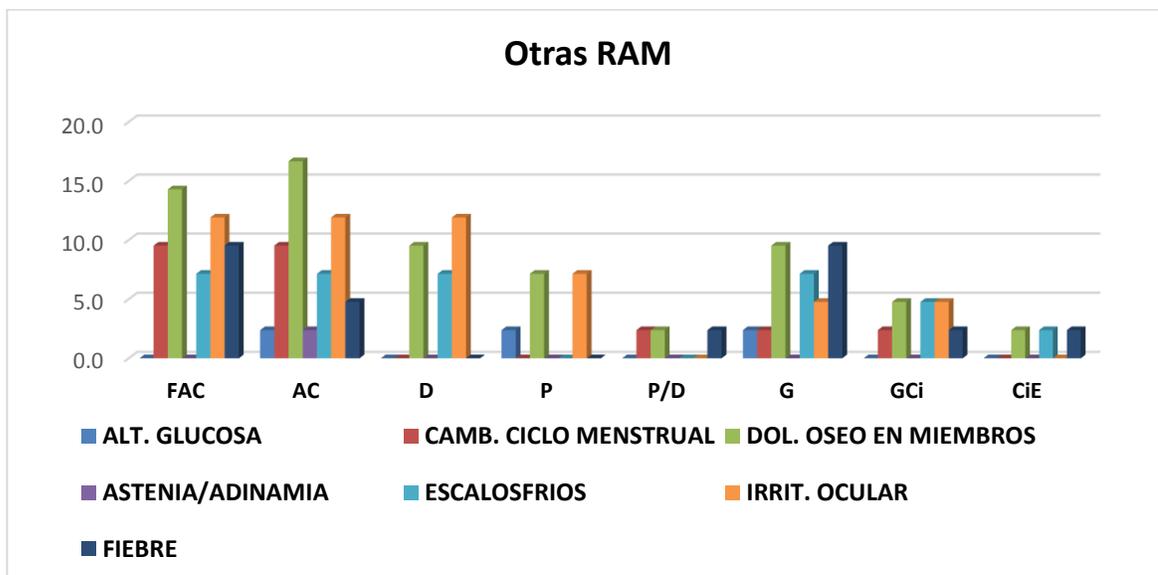
Se observó que el esquema FAC presento en mayor porcentaje este tipo de RAM con un 9.5%, debido a algunos de sus componentes, seguido con un 4.8% docetaxel y por ultimo paclitaxel y gemzitabina ambos con 2.4%.

Grafico 5.6



Los efectos neurológicos ocupan el 22.5% del total de RAM encontradas. El grafico 5.6 muestra las RAM causadas por cada esquema de tratamiento a través de los casos presentados. Todos los efectos identificados tienen una frecuencia muy alta, pero en menor cantidad la pérdida de memoria, estos son causados en su mayoría por los esquemas más utilizados AC, FAC y D, perjudicando psicológicamente a las pacientes y teniendo un gran impacto en la evolución del tratamiento.

Grafica 5.7

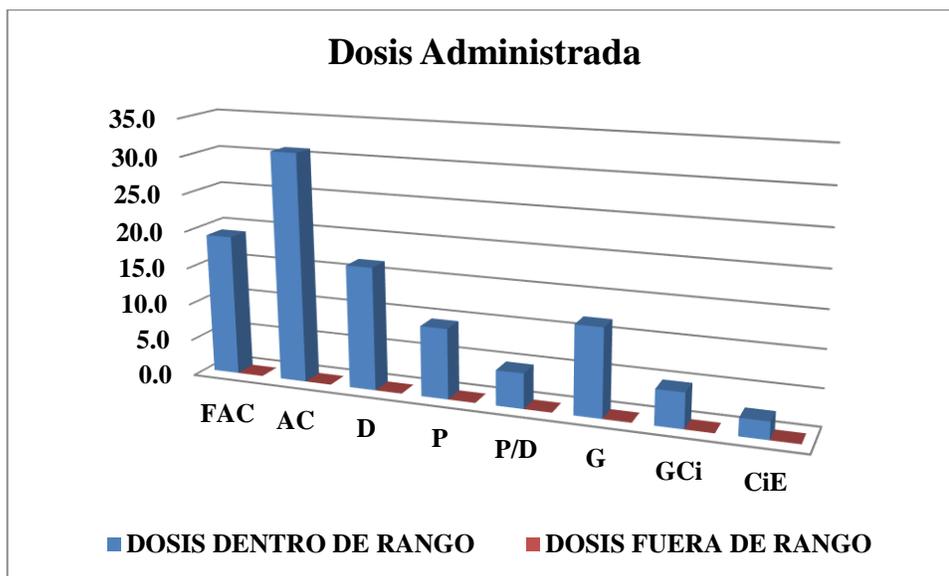


Otras RAM ocupan el 13.3% del total de RAM encontradas y entre los principales efectos identificados podemos mencionar dolor óseo en extremidades, irritación ocular y escalofríos. Además se destaca que el esquema AC es el único que presenta todos los efectos incluyendo astenia/adinamia, es uno de los esquemas más utilizados y uno de los que más reacciones adversas presentan.

Una de las RAM más frecuentes es el dolor óseo en extremidades y esta puede afectar a las pacientes en gran manera al momento de trasladarse de un lugar a otro, seguido de la irritación ocular y los escalofríos que son fácilmente tolerable.

6. Dosis administrada por esquema de tratamiento

Grafico 6



Las dosis administradas a las pacientes fue determinada a través del sistema de dosificación de área de superficie corporal (m^2) la cual se utiliza con el objetivo de dosificar con la mayor precisión posible utilizando el peso y la talla de la paciente. Por tanto no se encontró ningún caso de sobre dosis puesto que el sistema utilizado permite dosificar de manera eficiente, aun utilizándose la dosis correcta estos fármacos presentaron diversas RAM. No obstante las dosis pueden ser aumentadas si el medico así lo cree conveniente, si esto ocurre existe la posibilidad de que se presente una RAM de mayor gravedad debido al aumento del efecto citotóxico que estos fármacos presentan.

VII. Análisis de resultados

Las mujeres entre la edad de 40-49 años son las más propensas a padecer cáncer mama de tipo carcinoma ductal, puesto que entre estas edades se presentan desordenes hormonales que favorecen la aparición de esta enfermedad. Se diagnostica principalmente en el estadio II, debido a que en esta etapa se manifiestan algunos síntomas como la presencia de protuberancias acompañadas de dolor en el seno. Se utiliza con mayor frecuencia la quimioterapia adyuvante, terapia que se administra luego de una cirugía.

Los esquemas de tratamiento y dosis se definen en base a las características particulares de las pacientes y por el estadio del cáncer, tomando en cuenta estas consideraciones los esquemas utilizados con más frecuencia fueron los esquemas AC, FAC y D. Además se ser los más utilizados, son los que presentaron las RAM más comunes como la alopecia, cambios en el gusto, náuseas y vomito. Por otro lado el esquema G que fue uno de los menos utilizados es, el que presentó las RAM menos frecuentes como: leucopenia, neutropenia y candidiasis oral.

Las RAM son muy frecuentes en las pacientes a las cuales se les administran este tipo de fármaco, presentándose principalmente efectos gastrointestinales, neurológicos, y dermatológicos. En su mayoría los efectos causados por los citostáticos suelen ser leves pero muy frecuentes y molestos para las pacientes, afectando no solo su cuerpo sino también su estado anímico, e interfieren con sus actividades diarias. Su acción terapéutica no es selectiva para las células malignas, afecta también a los tejidos corporales con células de rápida división tales como: leucocitos, eritrocitos, plaquetas, folículos pilosos, células en la boca, tracto digestivo y órganos del sistema reproductor

Al concluir el estudio se determinaron 42 tipos de RAM, entre las cuales los efectos gastrointestinales presentaron mayor frecuencia, aunque no es causa suficiente para interrumpir el tratamiento como con los efectos hematológicas que no fueron frecuentes en el grupo de estudios, pero presentan grandes inconvenientes en la terapia postergando la administración de la misma.

Todas las RAM observadas se presentaron a dosis normales, causadas por el efecto Citotóxico de estos fármacos. Podemos afirmar que estas RAM son dosis dependiente tipo A excluyendo a las reacciones de hipersensibilidad que corresponden a tipo B.

VIII. Conclusión

Los estudios sobre las reacciones adversas medicamentosas constituyen una medida de acción que debe de asumir la comunidad farmacéutica y los organismos de salud con el objetivo de promover el bienestar de la población nicaragüense. Los citostáticos son fármacos muy utilizados en nuestro país como terapia contra el cáncer.

El estudio realizado sobre estos fármacos específicamente en la quimioterapia recibida por mujeres mayores de 40 años con cáncer de mama, atendidas en el Hospital Bertha Calderón de Managua en el mes de junio del corriente año, demostró que las pacientes presentan con gran frecuencia reacciones adversas relacionadas con la medicación, principalmente efectos gastrointestinales dentro de las cuales los cambios en el gusto, náuseas, vómitos se observan en más del 66% de las pacientes a las que se les administran estos fármacos. Se observa con gran frecuencia efectos neurológicos, siendo los más comunes la depresión, insomnio, mareos y cefalea. Otros de los efectos más comunes que presentan estas mujeres son los dermatológicos en los cuales se encuentran con mayor porcentaje la alopecia, eritema, oscurecimiento del trayecto venoso y extravasación.

Estos efectos se observan a lo largo de la terapia principalmente con el uso de los esquemas FAC, AC y D, siendo en su mayoría RAM leves aunque muy frecuentes y molestas para estas mujeres. Los esquema G y GCi que son de los menos utilizados en el hospital, demostraron causar mayor número de RAM por paciente, particularmente el esquema G presenta las RAM menos frecuentes como la leucopenia, neutropenia y candidiasis oral.

Estos fármacos a dosis normales producen RAM leves en todas las pacientes principalmente de tipo gastrointestinal durante o después de su administración. El aumento de la dosis implica la aparición de RAM de mayor gravedad como hematológicas y neurológicas, aunque de igual forma se presenten a dosis normales pero con una severidad menor. Por consiguiente las RAM encontradas se clasifican como tipo A, a excepción de los efectos de hipersensibilidad (Rash cutáneo) que corresponde a tipo B ya que depende de la idiosincrasia de cada persona.

IX. Recomendaciones

A nivel del MINSA:

- ✓ Reforzar las campañas de diagnóstico precoz de cáncer de mama.
- ✓ Garantizar el acceso de la población a toda la información necesaria sobre el tratamiento y las distintas opciones disponibles.
- ✓ Destinar un mayor porcentaje de fondos para investigación, desarrollo y aplicación de nuevos tratamientos que ayuden en la mejoría de calidad de vida de los pacientes.
- ✓ Implementar nuevos esquemas de tratamientos dirigidos a cada grupo etario para disminuir el riesgo de complicaciones de cada uno de estos.
- ✓ Realizar registros sobre las reacciones adversas más frecuentes para contrarrestarlas de manera dirigida.

A nivel hospitalario

- ✓ Implementar el programa de Farmacovigilancia para un mejor manejo de las reacciones adversas de la quimioterapia.
- ✓ Crear programas o grupos de apoyo para los pacientes y sus familiares que velen por su bienestar psicológico.
- ✓ Promover el uso de afiches que brinden información referente a los distintos centros hospitalarios en donde los pacientes puedan acudir en caso de falta de insumos médicos en su hospital de uso habitual.
- ✓ Construir sistemas de vigilancia para localizar aquellos pacientes que incumplen con sus sesiones de quimioterapia.

A nivel universitario

- ✓ Incluir en las prácticas comunitarias información de la prevención y tratamiento del cáncer de mama para educar a la población.
- ✓ Promover de manera íntegra información sobre los distintos esquemas de tratamiento.

X. Referencias Bibliográficas

1. Arce Claudia, Bargalló Enrique, Villaseñor Yolanda. *Agentes Citostáticos*. 2003
2. Bayo Calero Juan Lucas, García Mata Huelva Jesús, Lluch Hernández Orense Ana, Maganto Vicente Valentín. *Cáncer de mama, cuestiones más frecuentes*. Madrid, EDITORIAL ENTHEOS. 2007.
3. Bruce A. Chabner, Thomas J. Lynch, Jr, Dan L. Longo. 1era edición en español. *Harrison Manual de Oncología*. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. 2009.
4. *Cáncer de mama* [En red]. Obtenido el 8 de febrero de 2016. Disponible en <http://www.movicancer.org.ni/cancer-de-mama/>.
5. *Cáncer de mama* [En red]. Obtenido el 8 de febrero de 2016. Disponible en http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=3400&Itemid=3639&lang=es
6. *Cáncer de Seno (mama)*. American Cancer Society, octubre 2014 [En red]. Disponible en www.cancer.org. Acceso 8 de Febrero de 2016
7. Castro Núñez Inés, Echarri Arrieta Eduardo, Ferriols Lisart Francisco. *Medicamentos Citostáticos*. Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales, imprenta RAÍZ, TG., S.L. 2005.
8. Corriols, Marianela. *Metodología de Investigación en Salud aplicada a la elaboración de trabajos monográficos*. 2013.
9. *Datos y cifras sobre el cáncer* [En red]. Obtenido el 8 de febrero de 2016. Disponible en <http://www.who.int/cancer/about/facts/es/>

10. *Factores de Riesgo del Cáncer de mama.* [En red]. <http://www.breastcancer.org/es/riesgo/factores>. Acceso 28 febrero de 2016.
11. *Factores de Riesgo y Prevención del Cáncer de Mama.* 2014 [En red]. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=31837&Itemid=270&lang=es. Acceso 1 de marzo de 2016.
12. Hernández Sampieri Roberto, Fernández Collado Carlos, Baptista Lucio Pilar. *Metodología de la investigación*, 5ta edición. McGraw-Hill / Interamericana editores, S.A. México 2010.
13. Mabel Valsecia *Capítulo 13: Farmacovigilancia y Mecanismos de Reacciones Adversas a Medicamentos* [En red]. Disponible en http://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/13_farmacovi gi.pdf. Acceso 24 de febrero de 2016.
14. Martindale. *Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 3era edición en español. Pharmaceutical Press. The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. 2009.
15. Medina-Villaseñor, E.A., Martínez-Macías, R. 1era edición. *Fundamentos de oncología*. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, México, D.F., México. 2009.
16. *Protocolo de tratamiento del cáncer de mama* [En red]. Disponible en http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/hd_publicaciones/es_hd on/adjuntos/ProtocoloCancerMama.pdf. Acceso 1 de marzo de 2016.
17. *¿Qué es el cáncer? Una guía para pacientes y sus familias.* American Cancer Society, enero 2016 [En red]. Disponible en www.cancer.org. Acceso 8 de Febrero de 2016

18. *Quimioterapia Antineoplásica* [En red]. Obtenido el 8 de febrero de 2016. Disponible en <http://www.biocancer.com/journal/234/principios-de-quimioterapia-iquimioterapia-antineoplastica>
19. Rodríguez Martha C., Vacca Claudia P., Pérez Peña Julián, 2010. *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas*. Red PARF Documento Técnico No. 5 [En red]. Disponible en http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=%20doc_view&gid=19583&Itemid Acceso 10 de enero de 2016
20. *Una guía sobre quimioterapia*. American Cancer Society, agosto 2015 [En red]. Disponible en www.cancer.org. Acceso 8 de febrero de 2016
21. Wug, Anna Vittoria. *Farmacovigilancia intensiva del tratamiento quimioterápico de pacientes con cáncer de mama en el Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S. INCAN*. Guatemala 2013.

XI. Anexos

ANEXO N° 1: ENTREVISTA

Estimada Señora. La presente entrevista es realizada con el objetivo de recopilar información sobre las reacciones adversas a citostáticos que se presentan en la quimioterapia. Le agradeceríamos nos colabore, respondiendo a las siguientes preguntas que a continuación le haremos.

- 1. ¿Cuál es su nombre y qué edad tiene?**
- 2. ¿Ha presentado alguna vez una reacción adversa a medicamentos?**

Sí___ No___

- 3. ¿Durante el tratamiento a presentado algún tipo de afección(es)?**

Sí___ No___

- 4. ¿Cuál(es)? (valore su gravedad como leve, moderado, grave o letal) (ciclo en el que se presentó)**

Toxicidad Hematológica

Anemia_____

Neutropenia_____

Leucopenia_____

Trombocitopenia_____

Efectos En La Respuesta Inmune

Candidiasis oral_____

Herpes bucal/piel_____

Infección del tracto resp. sup. _____

Infección Urinaria_____

Efectos en el tracto Gastrointestinal

Anorexia_____

Aumento de apetito_____

Aumento en la salivación_____

Cambios en el gusto_____

Diarrea_____

Dolor de garganta_____

Estreñimiento_____

Inflamacion encias_____

Irritación TGI_____

Náuseas_____

Sequedad bucal_____

Vómitos_____

Efectos en piel y uñas

Alopecia_____

Hiperpigmentación lengua_____

Hiperpigmentación palmar/plantar_____

Hiperpigmentación ungueal_____

Oscurecimiento trayecto venoso_____

Extravasación_____

Eritema y calor En manos_____

Reacciones De Hipersensibilidad

Rash cutáneo_____

Broncoespasmo_____

Efectos Neurologicos

Adormecimiento manos y/o pies_____

Depresión _____

Insomnio_____

Mareos_____

Pérdida de Memoria_____

Cefalea_____

Otros

Alteración De glucosa_____

Astenia/adinamia_____

Cambios en Ciclo menstrual_____

Dolor óseo en Miembros inferiores_____

Escalofríos_____

Fiebre_____

Irritación ocular_____

Otros_____

5. ¿Cree usted que la afección(es) que presenta o presento esta relacionadas con el tratamiento?

Sí___ No___

ANEXO N° 2: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Numero de ficha: _____ Número de expediente: _____

Perfil del paciente

Edad: _____

Procedencia: _____

Antecedentes del cáncer de mama

Sí _____

No _____

Tipo de cáncer Invasivo

Carcinoma ductal invasivo _____

Carcinoma lobular invasivo _____

Etapas del Cáncer

Grado:

I _____

III _____

II _____

IV _____

Tipo de Quimioterapia

Neoadyuvante _____

Adyuvante _____

Paliativa _____

Esquema de tratamiento y dosis

CMF _____

FEC _____

FAC _____

AC _____

Otros _____

ANEXO N° 3: ABREVIATURAS

AC: Adriamicina, ciclofosfamida

AMPD: Acetato de Medroxiprogesterona de deposito

AT: adriamicina y taxol. **AT:** adriamicina y taxotere

CiE: Cisplatino y etoposido

CDI: Carcinoma Ductal Invasivo

CDIS: Carcinoma Ductal in Situ

CIS: Cáncer Inflamatorio del Seno

CLI: Carcinoma Lobular invasivo

CLIS: Carcinoma Lobular in situ

CMF: Ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluoruracilo

GCi: Gemzitabina y cisplatino

FAC: Ciclofosfamida, adriamicina y 5-fluoruracilo

HT: Hormonal Terapia

IMR: Imágenes por Resonancia Magnética

P/D: Paclitaxel/docetaxel

RAM: Reacción Adversa Medicamentosa

RE: Receptores de Estrógeno

RP: Receptores de Progesterona

TAC: Adriamicina, ciclofosfamida y docetaxel

TNM: Tumor, ganglios y metástasis

ANEXO N° 4: GLOSARIO

A

Agentes/Medicamentos Citostáticos: Sustancia capaz de inhibir o impedir la evolución de la neoplasia, restringiendo la maduración y proliferación de células malignas, actuando sobre fases específicas del ciclo celular y por ello son activas frente a células que se encuentran en proceso de división. Este mecanismo hace que, a su vez, sean por sí mismas carcinógenas, mutágenas y/o teratógenos.

Astenia/Adinamia: Debilidad o fatiga general que dificulta o impide a una persona realizar tareas que en condiciones normales hace fácilmente.

C

Cancerígeno: Que produce cáncer o favorece su aparición.

Canceroso: Que tiene las características o la naturaleza del cáncer.

Cistosarcoma: Sarcoma con cavidades quísticas.

E

Eritema: Enrojecimiento de la piel debido al aumento de la sangre contenida en los capilares.

Estroma: Tejido conjuntivo que constituye la matriz o sustancia fundamental de un órgano y sostiene los elementos celulares que lo conforman.

Extravasación: Corresponde al paso de un líquido por fuera de su canal (por lo general, de una vena) a los tejidos circundantes.

H

Hiperplasia: Aumento anormal de tamaño que sufre un órgano o un tejido orgánico debido al incremento del número de células normales que lo forman.

L

Leucopenia: Disminución del número de leucocitos en la sangre, por debajo de 4 000 por milímetro cúbico.

Lobulillos: Subdivisión de un lóbulo en el seno. Glándulas productoras de leche.

M

Mastitis: Es una infección mamaria que se da entre el 2 y el 33% de las mujeres en periodo de lactancia.

Metástasis: Reproducción o extensión de una enfermedad o de un tumor a otra parte del cuerpo.

Mutágeno: Que puede provocar mutaciones en los seres vivos.

N

Neutropenia: Enfermedad poco frecuente pero potencialmente grave (fatal en un 30%) caracterizada por una disminución del número de neutrófilos por debajo de 1,000 - 1,500 cel./mm³.

R

Rash Cutáneo: Erupción en la piel propia de muchas reacciones alérgicas y enfermedades eruptivas.

T

Teratógeno: Producto o medicamento que administrado a una mujer o un animal en estado de gestación puede ocasionar malformaciones en el feto.

Trombocitopenia: Cualquier situación de disminución de la cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo por debajo de los niveles normales, es decir, con un recuento plaquetario inferior a 100.000/mm³.

ANEXO N° 5

Otros esquemas de tratamiento

Esquema CMF	dosis	Esquema FEC	dosis
Ciclofosfamida	600 mg/m ²	Ciclofosfamida	600 mg/m ²
Methotrexate	40 mg/m ²	Epirubicina	75 mg/m ²
5- Fluorouracilo	600 mg/m ²	5- Fluorouracilo	600 mg/m ²

ANEXO N° 6

1. Características sociodemográficas de la muestra.

Tabla 1.1 Edad de las pacientes de estudio.

Edad	N° de Pacientes	Porcentaje
40-44	11	26.2
45-49	9	21.4
50-54	6	14.3
55-59	7	16.7
60-64	4	9.5
65-69	4	9.5
70-74	1	2.4
Total	42	100

Tabla 1.2 Procedencia de las pacientes

Procedencia	N° de Pacientes	Porcentaje
RAAS	1	2.4
Boaco	1	2.4
Carazo	1	2.4
Chinandega	3	7.1
Chontales	1	2.4
Estelí	2	4.8
Granada	4	9.5
Jinotega	3	7.1
Managua	17	40.5
Masaya	1	2.4
Matagalpa	3	7.1
Nueva Segovia	2	4.8
Rio San Juan	1	2.4
Rivas	2	4.8
Total	42	100

2. Características clínicas de las pacientes de estudio.

Tabla 2.1 Estadio del Cáncer.

Estadio del cáncer	N° de Pacientes	Porcentaje
I	4	9.5
IIA	13	31.0
IIB	10	23.8
IIIA	3	7.1
IIIB	11	26.2
IV	1	2.4
Total	42	100

Tabla 2.2 Tipo de Quimioterapia administradas a las pacientes

Tipo de Quimioterapia	N° de Pacientes	Porcentaje
Adyuvante	34	81.0
Neoadyuvante	7	16.7
Paliativa	1	2.4
Total	42	100.0

Tabla 2.3 Antecedentes familiares.

Antecedentes Familiares	N° de Pacientes	Porcentaje
No	28	66.7
Si	14	33.3
Total	42	100

3. Esquemas de tratamiento y reacciones adversas identificadas

Tabla 3.1 Esquemas de tratamiento

Esquemas	Descripción	N° de Pacientes	Porcentaje
FAC	Fluorouracilio-Adriamicina-Ciclofosfamida	8	19.0
AC	Adriamicina-Ciclofosfamida	13	31.0
D	Docetaxel	7	16.7
P	Paclitaxel	4	9.5
P/D	Paclitaxel/Docetaxel	2	4.8
G	Gemzitabina	5	11.9
GCI	Gemzitabina-Cisplastino	2	4.8
CiE	Cisplastino-Etoposido	1	2.4
Total		42	100.00

Tabla 3.2 Frecuencias de RAM por esquema de tratamiento

Esquemas	Frecuencia	Porcentaje	Promedio Frecuencia * Paciente
FAC	144	20.5	18
AC	194	27.7	15
D	111	15.8	16
P	62	8.8	16
P/D	26	3.7	13
G	101	14.4	20
GCI	44	6.3	22
CiE	19	2.7	19
Total	701	100.00	

Tabla 3.3 Frecuencia de RAM

Tipo de efecto	Frecuencia	Porcentaje
Hematológico	19	2.7
Infeccioso	36	5.1
Tracto gastrointestinal	265	37.8
Dermatológico	122	17.4
Hipersensibilidad	8	1.1
Neurológico	158	22.5
Otros	93	13.3
Total	701	100

Tabla 3.4 Descripción de RAM por efecto.

Tipo de efecto	RAM	Frecuencia	Porcentaje
Hematológico	Anemia	10	1.4
	Leucopenia	2	0.3
	Neutropenia	2	0.3
	Trombocitopenia	5	0.7
Infecioso	Candidiasis oral	1	0.1
	Infección Tracto respi. Sup.	4	0.6
	Herpes bucal/piel	7	1.0
	Infección urinaria	24	3.4
Gastrointestinal	Disminución del apetito	20	2.9
	Aumento de salivación	16	2.3
	Diarrea	17	2.4
	Estreñimiento	20	2.9
	Irritación TGI	28	4.0
	Sequedad bucal	28	4.0
	Aumento del apetito	17	2.4
	Cambios en el gusto	33	4.7
	Dolor de garganta	17	2.4
	Inflamación de encías	13	1.9
	Nauseas	28	4.0
	Vomito	28	4.0
	Dermatológico	Alopecia	40
Hiperpigmentación palmar/plantar		12	1.7
Oscurecimiento del trayecto venoso		17	2.4
Hiperpigmentación lengua		1	0.1
Hiperpigmentación ungueal		14	2.0
Eritema		23	3.3
Extravasación		15	2.1

Tipo de Efecto	RAM	Frecuencia	Porcentaje
Hipersensibilidad	Rash cutáneo	8	1.1
Neurológico	Adormecimiento manos y/o pies	24	3.4
	Insomnio	31	4.4
	Depresión	31	4.4
	Mareos	30	4.3
	Cefalea	28	4.0
	Pérdida de memoria	14	2.0
Otras	Alteración de glucosa	3	0.4
	Cambios en el ciclo menstrual	11	1.6
	Dolor óseo en miembros	28	4.0
	Astenia/adinamia	1	0.1
	Escalofríos	15	2.1
	Irritación ocular	22	3.1
	Fiebre	13	1.9
Total		701	100

4. Gravedad de las RAM

Tabla 4.1 Gravedad en función de esquemas de tratamiento

Esquemas	Leve		Moderado	
	Frec	%	Frec	%
FAC	128	18.3	16	2.3
AC	156	22.3	38	5.4
D	91	13.0	20	2.9
P	50	7.1	12	1.7
P/D	20	2.9	6	0.9
G	79	11.3	22	3.1
GCi	33	4.7	11	1.6
CiE	16	2.3	3	0.4
Total	573	81.7	128	18.3

Tabla 4.2 Frecuencia, gravedad de las RAM por esquema de tratamiento.

Esquemas	Hemato-lógico		Infecciosos		TGI		Dermato-lógico		Hiper-sensibilidad		Neuro-lógico		Otros	
	L	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L	M
FAC	4	0	4	1	53	5	20	3	4	0	25	3	18	4
AC	1	0	7	0	72	8	33	9	0	0	27	14	16	7
D	3	0	7	0	32	6	12	7	1	1	27	3	9	3
P	2	0	3	1	21	1	5	3	1	0	12	6	6	1
PD	2	0	1	0	7	0	3	3	0	0	5	2	2	1
G	5	0	6	2	31	8	10	4	1	0	14	5	12	3
GCI	1	0	2	1	14	2	5	2	0	0	5	4	6	2
CiE	1	0	0	1	5	0	2	1	0	0	6	0	2	1

Tabla 4.2.1 Porcentaje, gravedad de las RAM por esquema de tratamiento.

Esquema	Hemato-lógico		Infecciosos		TGI		Dermato-lógico		Hiper-sensibilidad		Neuro-lógico		Otros	
	L	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L	M
FAC	0.6	0.0	0.6	0.1	7.6	0.7	2.9	0.4	0.6	0.0	3.6	0.4	2.6	0.6
AC	0.1	0.0	1.0	0.0	10.3	1.1	4.7	1.3	0.0	0.0	3.9	2.0	2.3	1.0
D	0.4	0.0	1.0	0.0	4.6	0.9	1.7	1.0	0.1	0.1	3.9	0.4	1.3	0.4
P	0.3	0.0	0.4	0.1	3.0	0.1	0.7	0.4	0.1	0.0	1.7	0.9	0.9	0.1
PD	0.3	0.0	0.1	0.0	1.0	0.0	0.4	0.4	0.0	0.0	0.7	0.3	0.3	0.1
G	0.7	0.0	0.9	0.3	4.4	1.1	1.4	0.6	0.1	0.0	2.0	0.7	1.7	0.4
GCI	0.1	0.0	0.3	0.1	2.0	0.3	0.7	0.3	0.0	0.0	0.7	0.6	0.9	0.3
CiE	0.1	0.0	0.0	0.1	0.7	0.0	0.3	0.1	0.0	0.0	0.9	0.0	0.3	0.1
Total	2.7	0.0	4.3	0.9	33.5	4.3	12.8	4.6	1.0	0.1	17.3	5.3	10.1	3.1

5. Reacciones adversas de Citostáticos según el sistema afectado en relación al esquema de tratamiento.

Tabla 5.1 RAM Hematológicas

Hematológicas	Esquema de Tratamiento															Total		
RAM	FAC	%	AC	%	D	%	P	%	P/D	%	G	%	GCI	%	CiE	%	T	T%
Anemia	2	4.8	1	2.4	2	4.8	2	4.8	1	2.4	0	0.0	1	2.4	1	2.4	10	23.8
Leucopenia	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	4.8	0	0.0	0	0.0	2	4.8
Neutropenia	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	4.8	0	0.0	0	0.0	2	4.8
Trombocitopenia	2	4.8	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4	1	2.4	0	0.0	0	0.0	5	11.9

Tabla 5.2 RAM Infecciosas

Infecciosas	Esquema de Tratamiento															Total		
RAM	FAC	%	AC	%	D	%	P	%	P/D	%	G	%	GCI	%	CiE	%	T	T%
Candidiasis Oral	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4
Infección tracto Resp. Sup.	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4	1	2.4	0	0.0	1	2.4	0	0.0	4	9.5
Herpes Bucal/Piel	0	0.0	2	4.8	2	4.8	0	0.0	0	0.0	3	7.1	0	0.0	0	0.0	7	16.7
Infección Urinaria	5	12	4	9.5	5	11.9	3	7.1	0	0.0	4	9.5	2	4.8	1	2.4	24	57.1

Tabla 5.3 RAM del Tracto Gastrointestinal

TGI	Esquema de Tratamiento															TOTAL		
	FAC	%	AC	%	D	%	P	%	P/D	%	G	%	GCI	%	CiE	%	T	T%
Disminución de Apetito	5	11.9	5	11.9	4	9.5	0	0.0	1	2.4	4	9.5	1	2.4	0	0.0	20	47.6
Aumento de Salivación	5	11.9	5	11.9	1	2.4	1	2.4	0	0.0	2	4.8	2	4.8	0	0.0	16	38.1
Diarrea	3	7.1	5	11.9	3	7.1	1	2.4	0	0.0	4	9.5	1	2.4	0	0.0	17	40.5
Estreñimiento	3	7.1	4	9.5	2	4.8	2	4.8	1	2.4	5	11.9	2	4.8	1	2.4	20	47.6
Irritación TGI	7	16.7	7	16.7	4	9.5	3	7.1	1	2.4	3	7.1	2	4.8	1	2.4	28	66.7
Sequedad Bucal	6	14.3	10	23.8	4	9.5	2	4.8	1	2.4	3	7.1	2	4.8	0	0.0	28	66.7
Aumento de Apetito	4	9.5	6	14.3	2	4.8	3	7.1	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4	17	40.5
Cambios en el Gusto	6	14.3	11	26.2	6	14.3	3	7.1	1	2.4	5	11.9	1	2.4	0	0.0	33	78.6
Dolor de Garganta	4	9.5	5	11.9	2	4.8	3	7.1	0	0.0	2	4.8	1	2.4	0	0.0	17	40.5
Inflamación de Encías	2	4.8	5	11.9	2	4.8	0	0.0	1	2.4	3	7.1	0	0.0	0	0.0	13	31.0
Nauseas	3	7.1	10	23.8	3	7.1	2	4.8	0	0.0	4	9.5	2	4.8	1	2.4	25	59.5
Vomito	7	16.7	7	16.7	5	11.9	2	4.8	0	0.0	4	9.5	2	4.8	1	2.4	28	66.7

Tabla 5.5 RAM Dermatológicas

Dermatológicas	Esquema de Tratamiento															Total		
	FAC	%	AC	%	D	%	P	%	P/D	%	G	%	GCI	%	CiE	%	T	T%
Alopecia	8	19.0	12	28.6	7	16.7	3	7.1	2	4.8	5	11.9	2	4.8	1	2.4	40	95.2
Hiperpigmentación Plantar/Palmar	3	7.1	3	7.1	2	4.8	0	0.0	0	0.0	3	7.1	1	2.4	0	0.0	12	28.6
Oscurecimiento del trayecto venoso	3	7.1	6	14.3	3	7.1	0	0.0	0	0.0	2	4.8	2	4.8	1	2.4	17	40.5
Hiperpigmentación de Lengua	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4
Hiperpigmentación Ungueal	4	9.5	5	11.9	2	4.8	1	2.4	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4	14	33.3
Eritema y calor en manos	2	4.8	9	21.4	2	4.8	3	7.1	2	4.8	3	7.1	2	4.8	0	0.0	23	54.8
Extravasación	3	7.1	6	14.3	3	7.1	1	2.4	1	2.4	1	2.4	0	0.0	0	0.0	15	35.7

Tabla 5.6 RAM Hipersensibilidad

Hipersensibilidad	Esquema de Tratamiento															Total		
RAM	FAC	%	AC	%	D	%	P	%	P/D	%	G	%	GCI	%	CiE	%	T	T%
Rash Cutáneo	4	9.5	0	0.0	2	4.8	1	2.4	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	8	19.0

Tabla 5.7 RAM Neurológicas

Neurológico	Esquema de Tratamiento															Total		
RAM	FAC	%	AC	%	D	%	P	%	P/D	%	G	%	GCI	%	CiE	%	T	T%
Adormecimiento Manos y Pies	4	9.5	8	19.0	3	7.1	3	7.1	1	2.4	2	4.8	2	4.8	1	2.4	24	57.1
Insomnio	5	11.9	8	19.0	6	14.3	3	7.1	2	4.8	4	9.5	2	4.8	1	2.4	31	73.8
Depresión	6	14.3	9	21.4	5	11.9	3	7.1	0	0.0	5	11.9	2	4.8	1	2.4	31	73.8
Mareos	6	14.3	8	19.0	5	11.9	4	9.5	1	2.4	4	9.5	1	2.4	1	2.4	30	71.4
Cefalea	5	11.9	5	11.9	6	14.3	3	7.1	2	4.8	4	9.5	2	4.8	1	2.4	28	66.7
Pérdida de Memoria	2	4.8	3	7.1	5	11.9	2	4.8	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4	14	33.3

Tabla 5.8 Otras RAM

Otros	Esquema de Tratamiento															Total		
RAM	FAC	%	AC	%	D	%	P	%	P/D	%	G	%	GCI	%	CiE	%	T	T%
Alteración de la Glucosa	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	3	7.1
Cambios en el Ciclo Menstrual	4	9.5	4	9.5	0	0.0	0	0.0	1	2.4	1	2.4	1	2.4	0	0.0	11	26.2
Dolor en Extremidades	6	14.3	7	16.7	4	9.5	3	7.1	1	2.4	4	9.5	2	4.8	1	2.4	28	66.7
Astenia/Adinamia	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4
Escalofríos	3	7.1	3	7.1	3	7.1	0	0.0	0	0.0	3	7.1	2	4.8	1	2.4	15	35.7
Irritación Ocular	5	11.9	5	11.9	5	11.9	3	7.1	0	0.0	2	4.8	2	4.8	0	0.0	22	52.4
Fiebre	4	9.5	2	4.8	0	0.0	0	0.0	1	2.4	4	9.5	1	2.4	1	2.4	13	31.0

6. Dosis administrada por esquema de tratamiento

Tabla 6.1 Dosis utilizadas en el Hospital Bertha Calderón

Esquema	N° de dosis correctas	Citostáticos	Dosis m2
FAC	8	F	600-610 mg/m ²
		A	60-61 mg/m ²
		C	600-610 mg/m ²
AC	13	A	60-61 mg/m ²
		C	600-610 mg/m ²
D	7	D	25-90 mg/m ²
P	4	P	135-175 mg/m ²
P/D	2	P	135-175 mg/m ²
		D	25-90 mg/m ²
G	5	G	800 mg/m ²
G<i>Ci</i>	2	G	1000 mg/m ²
		Ci	75-90 mg/m ²
CiE	1	Ci	75-100 mg/m ²
		E	60-120 mg/m ²