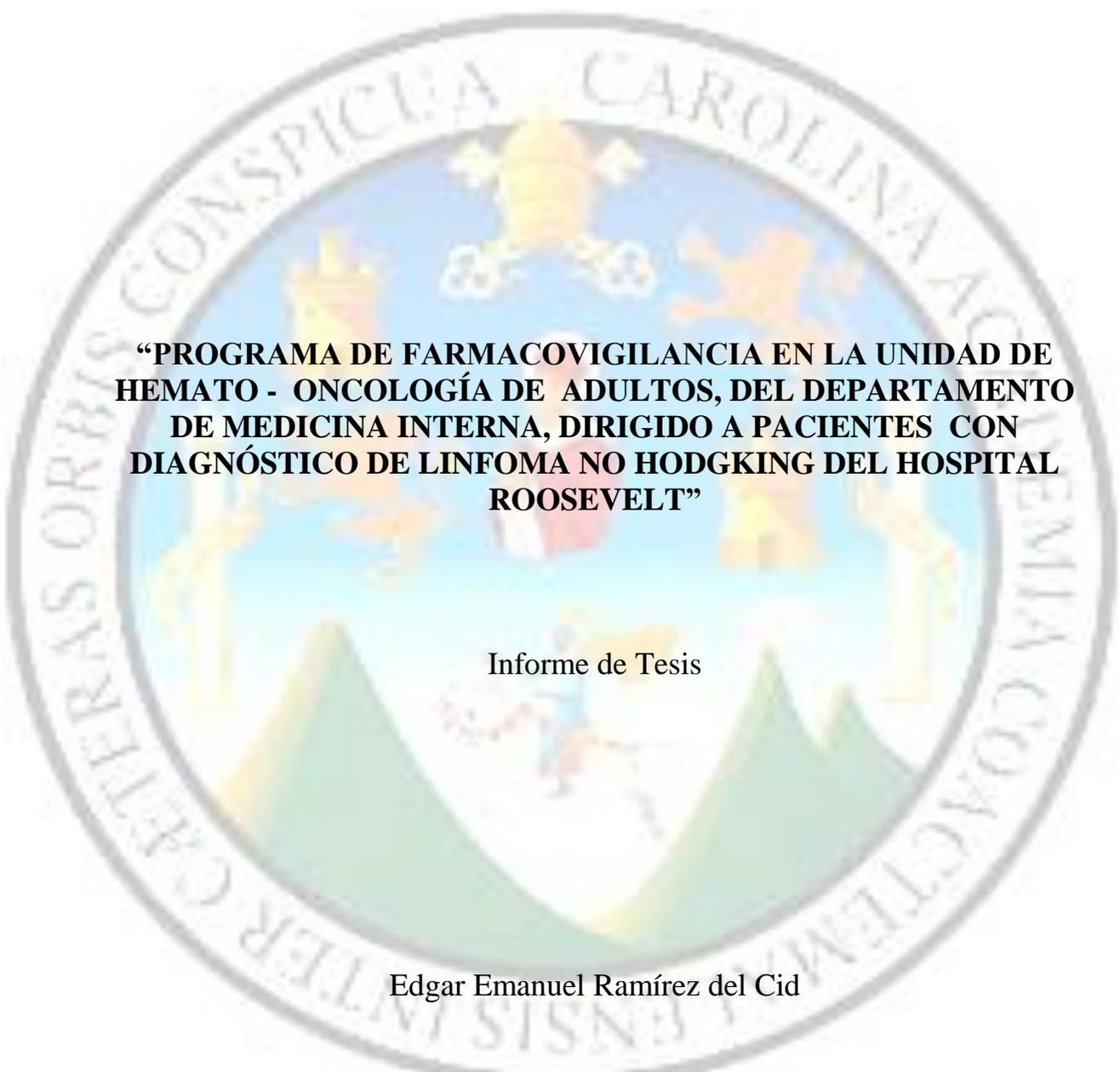


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central shield with a blue sky, a white sun, and a green landscape with mountains. The shield is surrounded by a circular border containing the Latin motto "ALTIUS DEUS INTER CÆTERAS ORBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEM".

**“PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA EN LA UNIDAD DE  
HEMATO - ONCOLOGÍA DE ADULTOS, DEL DEPARTAMENTO  
DE MEDICINA INTERNA, DIRIGIDO A PACIENTES CON  
DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NO HODGKING DEL HOSPITAL  
ROOSEVELT”**

Informe de Tesis

Edgar Emanuel Ramírez del Cid

Químico Farmacéutico

Guatemala, octubre del 2014

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central shield with a blue background, a red and white cross, and a golden crown above it. The shield is flanked by two golden lions. Below the shield are two green mountains. The entire emblem is surrounded by a circular border containing the Latin motto "SICUT ERAS ORBI CONSPICUA CAROLINA AD ACADEMIA COACTEM ALLEN SIS INTER".

**“PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA EN LA UNIDAD DE  
HEMATO - ONCOLOGÍA DE ADULTOS, DEL DEPARTAMENTO  
DE MEDICINA INTERNA, DIRIGIDO A PACIENTES CON  
DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NO HODGKING DEL HOSPITAL  
ROOSEVELT”**

Informe de Tesis

Presentado por

Edgar Emanuel Ramírez del Cid

Para optar al título de  
Químico Farmacéutico

Guatemala, octubre del 2014

## JUNTA DIRECTIVA

Oscar Cóbar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.	Secretario
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal I
Dr. Sergio Alejandro Melgar Valladares	Vocal II
Lic. José Rodrigo Vargas Rosales	Vocal III
Br. Lourdes Virginia Nuñez Portales	Vocal IV
Br. Julio Alberto Ramos Paz	Vocal V

## **ACTO QUE DEDICO**

**A Dios y a La Virgen María:** Por colmarme de infinitas bendiciones y otorgarme el privilegio de tener la familia que tengo, por darme la fuerza, perseverancia y sabiduría para culminar esta carrera universitaria.

**A mi Papá; Edgar Ramírez:** Quien físicamente ya no esta conmigo pero vive en mi corazón y con sus trascendentales enseñanzas me mostro que las cosas fáciles están echas y que las difíciles hay que hacerlas.

**A mi Mamá; Rosa del Cid:** Por ser un ejemplo de superación y perseverancia mostrándome que cuando las cosas parecen complicarse es cuando se tornan interesantes porque muchas de las caídas son inevitables pero siempre estará la mano de Dios para levantarme.

**A mi Hermana Magda y mis Hermanos Daniel y David:** Por mostrarme que cuento con ellos para todo desde travesuras hasta grandes proyectos y que su apoyo es incondicional aunque mis ideas parecieran descabelladas.

**A mi Tia Mery:** Por ser mi apoyo espiritual y enseñarme a pedir la ayuda de Dios.

**A los pacientes con Cáncer:** Porque a cualquiera de nosotros se nos podría presentar esta situación. La cual ellos me mostraron sobrellevarla de la mejor manera, viviendo el día a día.

## **AGRADECIMIENTOS**

Son muchas las personas, que forman parte importante en mi vida y en la carrera, pero quiero agradecer en particular a:

**Licda. Eleonora Gaitán:** Gracias por su dedicación, asesoría e incondicional apoyo que me brindo para realizar éste trabajo de investigación y por permitirme realizar mi EPS en el Servicio de Consulta Terapéutica y Toxicológica, SECOTT. Gracias por los momentos tan agradables en el Hospital Roosevelt que aportaron en mi crecimiento personal y en mi formación profesional.

**Dra. Silvana Torselli:** Gracias por el apoyo que brinda a los estudiantes y por permitirme realizar el trabajo de tesis, en la Unidad de Hemato-Oncología.

**Dra. Amarillis Saravia:** Por brindarme su apoyo y ayuda en el trabajo de tesis, pero sobre todo por sus enseñanzas.

**Universidad de San Carlos de Guatemala:** Mi casa de estudio por excelencia, por abrirme sus puertas y haberme brindado la mejor formación profesional. Y que en base a sus programas de prácticas con proyección social como lo es, el Ejercicio de Docencia con la Comunidad –EDC-y el Ejercicio Profesional Supervisado –EPS- pude compartir experiencias únicas, con la bella población guatemalteca, de la cual formo parte.

**A mis amigos:** Gracias por tantos momentos de alegría que aportan enriquecimiento a mi corazón, han sido y seguirán siendo parte de mi fortuna, me siento muy dichoso en coincidir en tiempo y espacio con ustedes. Gracias a Azucena quien me apoyo grandemente en mi EPS, gracias a Gabriela, Mildred, Jacky, Julia, Marc, Lucia, Gerber, Zulema, Wendy, Adriana, Alejandra, Marvin. Y a todos mis amigos que por cuestión de tiempo no hago mención, saben que les estoy siempre agradecido.

**A las empresas:** que me brindaron la oportunidad de crecer laboralmente y con esto ver hoy cumplido mí sueño; La Fragua, Instituto Guillermo Putzeys Álvarez, Instituto Evangélico América Latina, Laboratorios ICA, Laboratorio INFASA, Laboratorio INPROFAR.

## Índice

<b>1. RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>2. INTRODUCCION</b>	<b>3</b>
<b>3. ANTECEDENTES</b>	<b>4</b>
<b>3.1. Farmacovigilancia</b>	<b>4</b>
<b>3.2. Linfoma no Hodgking</b>	<b>18</b>
<b>3.3. Farmacovigilancia a nivel de Latinoamerica</b>	<b>50</b>
<b>4. JUSTIFICACION</b>	<b>55</b>
<b>5. OBJETIVOS</b>	<b>56</b>
<b>5.1. General</b>	<b>56</b>
<b>5.2. Específicos</b>	<b>56</b>
<b>6. HIPOTESIS</b>	<b>57</b>
<b>7. MATERIALES Y METODOS</b>	<b>58</b>
<b>8. RESULTADOS</b>	<b>61</b>
<b>8.1. Recursos Económicos</b>	<b>61</b>
<b>8.2 Recursos Institucionales</b>	<b>61</b>
<b>9. DISCUSIÓN</b>	<b>68</b>
<b>10. CONCLUSIONES</b>	<b>72</b>
<b>11. RECOMENDACIONES</b>	<b>74</b>
<b>12. REFERENCIAS</b>	<b>75</b>
<b>13. ANEXOS</b>	<b>79</b>

## 1. Resumen

La Farmacovigilancia es el conjunto de métodos, observaciones y disciplinas que permiten, durante la etapa de comercialización o uso extendido de un medicamento, detectar reacciones adversas y efectos farmacológicos o terapéuticos no previstos en las etapas previas de control y evaluación de los productos (OMS, 2004). Debido al uso de medicamentos tóxicos en la terapéutica de la enfermedad de Linfoma no Hodgkin (LNH) es de gran importancia realizar farmacovigilancia con la finalidad de obtener registros en la población que recibe tal medicación para seguir con la labor de actualización de los efectos adversos presentados en la población guatemalteca.

Es un cáncer del tejido linfoide, que abarca los ganglios linfáticos, el bazo y otros órganos del sistema inmunitario. Los linfomas constituyen nódulos que se pueden desarrollar en cualquier órgano. La mayoría de los casos empiezan con una infiltración en un ganglio linfático (nodal), pero subtipos específicos pueden estar restringidos a la piel, cerebro, bazo, corazón, riñón u otros órganos (extranodal). El diagnóstico del linfoma requiere una biopsia del tejido afectado. En el linfoma no-Hodgkin el tejido tumoral está constituido casi exclusivamente por las células neoplásicas; el estroma es muy escaso. En general, en cada linfoma hay un solo tipo de célula tumoral, la que corresponde a alguna etapa de diferenciación de las células linfoides.

La investigación se realizó con pacientes diagnosticados con LNH que asisten a la unidad de Hemato- Oncología del Hospital Roosevelt tomado como muestra a 20 pacientes en la unidad. El objetivo general de la investigación fue la detección de los efectos adversos mas frecuentes presentados debido a la terapéutica de dicha enfermedad mostrando así un 22% de anorexia como reacción adversa mayoritaria, en los cinco de los seis ciclos que se emplean en la medicación de LNH. Seguido de la reacción adversa diarrea que mostró 19% síntoma que se relacionó con la anorexia ya que la variación en los tiempos de comida en los pacientes limitan la absorción de los nutrientes en el organismo. Mostrando un 18% para náusea y un porcentaje de 14% de estreñimiento y dolor gastrointestinal quedando por último en menor proporción vómitos y aumento de peso con un 8 y 5 % respectivamente. Mientras que los porcentajes de síntomas que involucran piel y tejido

subcutáneo evidencian un 85% para la reacción alopecia en la totalidad de los pacientes atribuido a la ciclofosfamida y vincristina utilizados en el protocolo de tratamiento seguido por otras reacciones como acné y eritema con un 5 % cada uno. Los pacientes que reciben un tratamiento con quimioterapia fuerte suelen perder la mayor parte del cabello en pocas semanas la medicación hasta un 80 % de todo el vello.

Además se registraron reacciones adversas generales, de acuerdo al ciclo de tratamiento según protocolo mostrando un 30% para el insomnio, 25 % para escalofríos y 10% para las reacciones disnea y fiebre. Aunque cabe resaltar que los signos y síntomas generales reportados en la bibliografía para la afección de LNH son similares a los efectos adversos que se le adjudican a la medicación

Dichas reacciones adversas mostraron un 45 %, en los grados II, III y IV para las reacciones dermatológicas seguidas por un 30 % en cuanto al grado I y III respecto a reacciones gastrointestinales y un 25 % en grado III respecto a reacciones generales.

Auxiliándose del algoritmo de Karch y Lasagna se determinó que la Ciclofosfamida, Doxorubicina y Vincristina son causantes de los efectos gastrointestinales mientras que las reacciones dermatológicas se le atribuyen a la Ciclofosfamida, Doxorubicina y Prednisona determinando así también que es probable que los signos y síntomas generales se manifiesten debido a la administración de la totalidad de medicamentos que se administran en la quimioterapia.

Obteniéndose como conclusiones que la edad de mayor incidencia para los pacientes con diagnóstico de LNH que recibieron ciclos de quimioterapia en el periodo de Noviembre 2013 a Febrero del 2014 son pacientes mayores a 50 años, siendo mayoritaria para hombres que para mujeres mostrando un 20% y 10% respectivamente, además de la determinación de que los medicamentos Ciclofosfamida, Doxorubicina y Vincristina son causantes de los efectos gastrointestinales mientras que las reacciones dermatológicas se le atribuyen a la Ciclofosfamida, Doxorubicina y Prednisona y las reacciones generales es probable que se manifiesten debido a la administración de la totalidad de medicamentos que se administran en la quimioterapia esto de acuerdo al algoritmo de Karch y Lasagna. Y por último el registro de los efectos adversos que provocan los citostáticos en el tratamiento de LNH, dando continuidad a la Farmacovigilancia en la Unidad de Hemat- Oncología auxiliándose de la Boleta Amarilla empleada en Hospital Roosevelt

## 2. INTRODUCCIÓN

La farmacovigilancia es definida por la OMS como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos. De esta manera se contribuye al uso seguro y racional de los medicamentos vigilando la acción de los mismos sobre la población y aportando información validada que permita regular las políticas de su uso racional.

El uso de medicamentos conlleva al riesgo de aparición de efectos adversos aunque éstos sean utilizados correctamente, pueden causar problemas de seguridad en varios pacientes. Estos efectos adversos suelen ser muchas veces peligrosos para el paciente, lo cual obliga a la interrupción parcial o total de la administración del fármaco. En cuanto a los tratamientos contra el cáncer, la falta de conocimiento y comprensión, aumenta el riesgo de abandono de los mismos, esto por temor a los efectos adversos y a las complicaciones derivadas de la quimioterapia que los pacientes reciben por periodos prolongados ya que el objetivo primario del tratamiento es la destrucción o control del crecimiento de las células cancerosas que abarca los ganglios linfáticos, el bazo y otros órganos del sistema inmunitario que caracterizan la enfermedad de linfoma no Hodking.

Para mejorar la calidad de vida de los pacientes que presentan la enfermedad de Linfoma no Hodking es necesario brindar un seguimiento farmacoterapéutico individualizado haciendo uso de la hoja de farmacovigilancia, la cual proporcionará los datos generales del paciente, datos de laboratorio, fase de la enfermedad y el tratamiento administrado al paciente. Con esta información se realizó la clasificación y la notificación de las reacciones adversas que se presentaron en pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodking en la población guatemalteca que asiste al Hospital Roosevelt. Esto con el fin de identificar nueva información sobre los riesgos y asumir medidas orientadas a su control y prevención contribuyendo al uso seguro y racional de los medicamentos, a través de la detección precoz de las reacciones adversas a los mismos.

### 3. ANTECEDENTES

#### 3.1. Farmacovigilancia

##### 3.1.1. Definición

El término Farmacovigilancia, se refiere a la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos. Su objetivo general es el de contribuir al uso seguro y racional de los medicamentos, a través de la detección precoz de las reacciones adversas a los mismos.

Es una actividad de salud pública que tiene por objetivo la notificación, el registro y la evaluación sistemática de las reacciones adversas a los medicamentos (Programa Nacional de Farmacovigilancia, 2002; Impacto de Implementación, 1996). Es también el conjunto de métodos, observaciones y disciplinas que permiten, durante la etapa de comercialización o uso extendido de un medicamento, detectar reacciones adversas y efectos farmacológicos o terapéuticos no previstos en las etapas previas de control y evaluación de los productos (OMS, 2004).

Los medicamentos antes de su comercialización y dentro de los ensayos clínicos, se utilizan en un número muy limitado de pacientes, durante un tiempo corto y de manera muy controlada. Pero una vez comercializados se utilizan en colectivos mucho mas amplios como ancianos, niños, embarazadas y pacientes con otras patologías y otros tratamientos en los que pueden aparecer contraindicaciones y/o reacciones adversas, a veces graves, que no se descubrieron en las fases anteriores a la comercialización por su baja frecuencia o porque estos grupos de pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos.

De aquí la necesidad de que una vez introducido el fármaco en el mercado, se establezca un sistema de vigilancia especial. Entre los sistemas de vigilancia post-comercialización esta el Programa de Notificación Espontánea de sospechas de reacciones adversas, que utiliza como soporte de notificación la Tarjeta amarilla (Campos, 1997).

La farmacovigilancia permite detectar nuevos problemas asociados a los medicamentos o conocer su frecuencia real en la población, con la finalidad de mejorar el uso e indicaciones de los medicamentos por parte de los profesionales tratantes (Del Valle M. B., 2008).

### **3.1.2 Los objetivos de la farmacovigilancia**

- Mejorar la atención al paciente y su seguridad en relación con el uso de medicamentos, así como todas las intervenciones médicas y paramédicas.
- Mejorar la salud y seguridad públicas en lo tocante al uso de medicamentos.
- Contribuir a la evaluación de las ventajas, la nocividad, la eficacia y los riesgos que puedan presentar los medicamentos, alentando una utilización segura, racional y más eficaz (lo que incluye consideraciones de rentabilidad).
- Fomentar la comprensión y la enseñanza de la farmacovigilancia, así como la formación clínica en la materia y una comunicación eficaz dirigida a los profesionales de la salud y a la opinión pública (OMS, 2013).

### **3.1.3. Los profesionales sanitarios y la farmacovigilancia:**

Los profesionales que trabajan en la asistencia sanitaria son la fuente preferida de información en Farmacovigilancia, por ejemplo: Médicos, Farmacéuticos, Enfermeras Profesionales, Auxiliares y otros profesionales sanitarios (Velásquez, 2004).

### **3.1.4. Notificación espontánea de RAM:**

Es el método recomendado por la OMS, en su programa internacional con participación de 45 países, que deber ser utilizado por todos los profesionales sanitarios: médicos, farmacéuticos, veterinarios, enfermeros, etc.

Se desarrolla en cuatro fases:

- I. Recolección de la información enviada por los profesionales sanitarios.
- II. Procesamiento de la información en intercambio con los diversos centros de Farmacovigilancia.
- III. Evaluación y valoración de la información obtenida.
- IV. Retroinformación a los notificadores. (Velásquez, 2004)

#### **3.1.4.1. Boleta amarilla:**

La boleta amarilla de notificación es un instrumento sencillo y fácil de llenar, que le permite al profesional que notifica reportar fallos terapéuticos y reacciones adversas de los medicamentos. La notificación para ser de utilidad debe contener información completa que incluye:

- **Datos del paciente:**
  - Apellidos, nombres.
  - Género.
  - Edad.
  - Historia clínica.
- **Información sobre los Medicamentos:**
  - Nombre comercial.
  - Dosis diaria y vía de administración.
  - Fecha.
  - Motivo de prescripción.
- **Reacciones:**
  - Fecha.
  - Desenlace.

- **Datos del notificador:**

- Notificador(o servicio de salud, debido a que es muy importante informarle el seguimiento dado a su notificación)
- Centro de trabajo
- Profesión (Programa Nacional de Farmacovigilancia, 2002).

### **3.1.5. Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM):**

Se define como problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados.

#### **3.1.5.1. Necesidad:**

PRM 1: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de no recibir una medicación que necesita.

PRM 2: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de recibir un medicamento que no necesita.

#### **3.1.5.2.Efectividad:**

PRM 3: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad no cuantitativa de la medicación.

PRM 4: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad cuantitativa de la medicación.

#### **3.1.5.3.Seguridad:**

PRM 5: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.

PRM 6: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad cuantitativa de un medicamento (Programa Nacional de Farmacovigilancia, 2002).

Entendiéndose que:

- Un medicamento es necesario cuando ha sido prescrito o indicado para un problema de salud concreto que presenta el paciente.
- Un medicamento es inefectivo cuando no alcanza suficientemente los objetivos terapéuticos esperados.
- Un medicamento es inseguro cuando produce o empeora algún problema de salud.
- Un PRM se considera cuantitativo cuando depende de la magnitud de un efecto (The Uppsala Monitoring Centre, 2001).

### **3.1.6. Reacción adversa**

**3.1.6.1.** Se define reacción adversa como cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas (OMS, 2004).

Un evento adverso se diferencia de una reacción o efecto adverso en que no presupone causalidad. Los reportes de eventos adversos relatados por los pacientes al médico, requieren un exhaustivo interrogatorio con el objeto de obtener la mayor información posible que permita adjudicar causalidad y con ello decidir la imputabilidad o la responsabilidad ha determinado medicamento o medicamentos causales del evento adverso. Aplicando los criterios de imputabilidad se podrá transformar un evento adverso en efecto adverso (Valsecia, M., Pág. 139).

**3.1.6.2 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. Se trata de una respuesta esperada que depende de la naturaleza farmacológica del medicamento.

**3.1.6.3. Reacción adversa inesperada:** Se define como 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.

**3.1.6.4. Acontecimiento o experiencia adversa:** Es un suceso médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento pero que no tiene necesariamente una relación causal con dicho tratamiento

**3.1.6.5. Acontecimientos adversos graves:** Pueden ser definidos como aquellos que amenazan la vida o son mortales; causan o prolongan la hospitalización; causan incapacidad o discapacidad permanente; o están relacionadas con abuso o dependencia (The Uppsala Monitoring Centre, 2001).

**3.1.6.6 Tipos de reacciones adversas:** Entre los tipos de reacciones adversas, se tienen las de tipo A, aquellas reacciones adversas explicables por el mecanismo de acción farmacológica del medicamento y que, por tanto, tendrían una relación directa con la dosis. Las de tipo B, en cambio, no serían explicables por el mecanismo de acción del fármaco y aparecerían con independencia de las dosis administradas, siendo por lo tanto atribuibles a una respuesta idiosincrásica del organismo; sirvan como ejemplo las reacciones anafilácticas y, en general, las mediadas por mecanismos inmunológicos (The Uppsala Monitoring Centre, 2001).

**Tabla No.1****Clasificación de las reacciones adversas según Rawlins y Thompson (1991)**

<p><b>TIPO A</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Relacionadas con mecanismo de acción</li> <li>- Dosis- dependientes</li> <li>- Predecibles</li> <li>- No graves</li> <li>- Frecuentes</li> <li>- Conocidas antes de la autorización</li> </ul>	<p><b>TIPO B</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No relacionadas con mecanismo de acción sino que con la idiosincrasia del paciente</li> <li>- No dosis-dependiente</li> <li>- Impredecibles</li> <li>- Graves ( a veces mortales)</li> <li>- Infrecuentes</li> <li>- Suelen no ser conocidas antes de la autorización.</li> </ul>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**3.1.7. RAM tipo A- Dosis Dependientes:**

Son efectos farmacológicos aumentados o exagerados de un fármaco administrado a las dosis habituales. Por ejemplo la bradicardia producida por betabloqueantes, la hipoglucemia producida por insulina o la hemorragia gástrica producida por antiinflamatorios no esteroideos 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 debidos 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.

### **3.1.8. 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. Por ejemplo la hipertermia maligna por anestésicos y las reacciones de hipersensibilidad alérgica. Son difíciles de estudiar en animales de experimentación, son efectos independientes de la dosis como la idiosincrasia, la intolerancia, o la alergia. Casi siempre son impredecibles, se puede suponer que cierto porcentaje de pacientes son alérgicos a penicilina, pero no se sabe quién o cuándo se puede producir la reacción. Son difíciles de evitar. También pueden producirse, al igual que las de tipo A, por causas farmacéuticas, farmacocinéticas o farmacodinámicas. Las RAM de tipo B pueden ser: de causa desconocida o idiosincráticas –inmunoalérgicas(The Uppsala Monitoring Centre, 2001).

#### **3.1.8.1. 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. Así por ejemplo debido a alteraciones genéticas se suele observar en algunos niños y en adultos un déficit genético de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en los eritrocitos, alterándose de esta forma la concentración de la glucosa, disminuyendo al mismo tiempo el glutatión reducido en estas mismas células. Ambas sustancias son necesarias para mantener en condiciones normales la membrana celular eritrocitaria. En nuestro país y menos aún en nuestra región no hay un examen rutinario o tipificación de la población con éste déficit.

### **3.1.8.2. 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. Para que una sustancia de bajo peso molecular pueda originar una reacción alérgica es necesario que ella o alguno de sus metabolitos actúen como hapteno (sustancia química de pequeño tamaño capaz de unirse a un anticuerpo), uniéndose a una proteína endógena para formar un complejo antigénico. Dichos complejos inducen la formación de anticuerpos después de un período de latencia. Una ulterior exposición del organismo a la sustancia produce una interacción antígeno anticuerpo que desencadena las reacciones típicas de alergia. Pequeñas cantidades de un alérgeno pueden originar reacciones serias (OMS, 2004).

### **3.1.9. Según la gravedad de la reacción adversa, estos pueden clasificarse en:**

**3.1.9.1. Leves:** Son reacciones menores, no requieren hospitalización, cambio de terapéutica ni antídoto terapia. Los síntomas y signos son fácilmente tolerados.

**3.1.9.2. Moderadas:** Aquellas que provocan hospitalización o atención en servicio de urgencias. Requieren un cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente requieren la suspensión del medicamento causante de la reacción ni antídoto terapia. Hay malestar suficiente que interfiere con la actividad usual.

**3.1.9.3. Graves:** Aquellas que causan o prolongan la hospitalización del paciente por amenazar directamente su vida. Requieren la suspensión del fármaco causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para contrarrestar la

reacción adversa. Acción incapacitante con inhabilidad para trabajar o realizar actividades usuales.

**3.1.9.4. Letales:** Son las que conducen directa o indirectamente a la muerte del paciente(The Uppsala Monitoring Centre, 2001).

**3.1.10. Según el mecanismo de producción las reacciones adversas a medicamentos se clasifican en:**

**3.1.10.1. Sobredosis relativa:** El fármaco se administra a las dosis requeridas pero a pesar de ello sus concentraciones plasmáticas son superiores a las habituales. Alteraciones en los procesos farmacocinéticos suelen estar presentes en estas situaciones. Ej.: la mayor incidencia de sordera entre pacientes con insuficiencia renal tratados con aminoglucósidos, en comparación con pacientes que tienen una función renal normal (Programa Nacional de Farmacovigilancia, 2002).

**3.1.10.2 Efectos colaterales:** Forman parte de la propia acción farmacológica del medicamento, pero su aparición resulta indeseable en un momento determinado de su aplicación. Ej.: sequedad bucal (xerostomía) en el curso de un tratamiento con anticolinérgicos (OMS, 2004).

**3.1.10.3. Efectos secundarios:** Surgen como consecuencia de la acción fundamental, pero no forman parte inherente de ella. La reacción de hipersensibilidad que se pone en marcha en una RAM de tipo B puede a su vez ser de varios tipos según la clasificación de Gell y Coombs (The Uppsala Monitoring Centre, 2001).

**Tabla No. 2****Mecanismos de alergia medicamentosa**

Tipo de reacción alérgica	Características inmunológicas	Características clínicas
Tipo I	Hipersensibilidad inmediata mediada por IgE	Anafilaxia, urticaria, angioedema y broncos pasmo
TipoII	Reacciones citotóxicos, mediadas por IgG e IgM	Citopenia, vasculitis
Tipo III	Reacciones por inmunocomplejos, mediadas por IgG e IgM	vasculitis, enfermedad del suero
Tipo IV	Reacciones mediadas por inmunidad celular	Dermatitis de contacto.

**3.1.11. Factores de riesgo para presentar reacciones adversas a medicamentos (RAM).**

No todas las personas tienen la misma predisposición para presentar RAM. Pueden existir factores de riesgo que puedan hacer pensar en dicha probabilidad. Entre los factores de riesgo están los siguientes:

**3.1.11.1. Edad:** Las RAM son más frecuentes en ancianos, porque en ellos se modifica la farmacocinética de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. En los recién nacidos, no ha madurado los sistemas enzimáticos hepáticos, siendo importante el proceso de glucoronización, por lo que las sustancias que deberían circular conjugadas lo hacen libremente y puede desplazar a la bilirrubina de su unión a las proteínas plasmáticas y causar ictericia. Además en ellos hay mayor permeabilidad en la barrera hematoencefálica, lo que hace que los

medicamentos alcancen rápidamente el Sistema Nervioso Central. También se encuentra inmaduro el riñón, alterándose la excreción de los fármacos y permitiendo que estos circulen más tiempo en el cuerpo.

**3.1.11.2. Sexo:** Aunque no es un factor de riesgo que predisponga a la aparición de reacciones adversas a medicamentos, existen estadísticas que indican una tasa mayor en el sexo femenino. Ej.: las mujeres parecen ser más susceptibles a la intoxicación con digitálicos. Patología asociada: la existencia de una patología previa a la enfermedad actual puede modificar la respuesta a los medicamentos.

**3.1.11.3. Polimedicación:** El uso simultáneo de varios fármacos aumenta significativamente el riesgo de aparición de reacciones adversas a medicamentos (The Uppsala Monitoring Centre, 2001).

### **3.1.12. Categorías de causalidad de reacciones adversas a medicamentos**

Las categorías de causalidad descritas por The Uppsala Monitoring Centre son las siguientes:

**3.1.12.1. Definitiva:** Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco (retirada) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición concluyente.

- 3.1.12.2. Probable:** Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición (recayente) para asignar esta definición.
- 3.1.12.3. Posible:** Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
- 3.1.12.4. Improbable:** Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos sustancias.
- 3.1.12.5. Condicional / No clasificada:** Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener mas datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.
- 3.1.12.6. No evaluable/ Inclasificable:** Una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos. (The Uppsala Monitoring Centre, 2001).

La Unión Europea ha propuesto las siguientes categorías de causalidad:

**3.1.12.7. Categoría A:** Notificaciones que incluyen buenas razones y suficiente documentación para asumir una relación causal, en el sentido de plausible, concebible, probable, pero no necesariamente altamente probable.

**3.1.12.8. Categoría B:** Notificaciones que contienen suficiente información para aceptar la posibilidad de una relación causal, en el sentido de no ser imposible y no probable, aunque la asociación es incierta o incluso dudosa, por ejemplo, porque faltan datos, la evidencia es insuficiente o existe la posibilidad de otra explicación.

**3.1.12.9. Categoría O:** Notificaciones en las que la causalidad no se puede valorar por una u otra razón, porque hay datos que faltan o son contrapuestos (The Uppsala Monitoring Centre, 2001).

### **3.1.13. Métodos de Valoración de las Reacciones Adversas:**

Se han establecido métodos de valoración de la apreciación subjetiva al momento de relacionar un fármaco con una reacción adversa en particular mediante la utilización de algoritmos, éstos consisten en una serie de preguntas que deben contestarse de acuerdo a lo obtenido en las hojas de comunicación y recogida de datos de sospecha de aparición de reacción adversa. Para ello es imprescindible que las hojas de recogida de datos se diseñen teniendo en cuenta las preguntas que se formulan en el algoritmo que posteriormente se va a utilizar para la valoración de las reacciones adversas (Impacto de Implementación de un Programa de Farmacovigilancia, 1996).

Son varios algoritmos existentes, entre ellos:

- Algoritmo de Naranjo.
- Algoritmo de Kramer.
- Algoritmo de Karch y Lasagna.
- Algoritmo de Venullet.

Todos ellos difieren en algunas características y en complejidad, pero todos están encaminados, como se ha dicho antes, a intentar objetivar al máximo la información obtenida. (Impacto de Implementación de un Programa de Farmacovigilancia, 1996)

### **3.2. Linfoma No Hodgking**

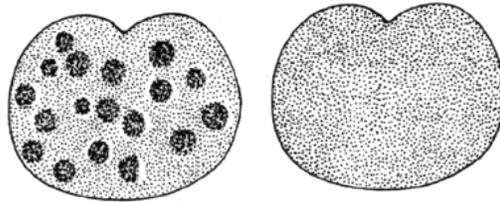
Es un cáncer del tejido linfoide, que abarca los ganglios linfáticos, el bazo y otros órganos del sistema inmunitario. Los linfomas constituyen nódulos que se pueden desarrollar en cualquier órgano.

La mayoría de los casos empiezan con una infiltración en un ganglio linfático (nodal), pero subtipos específicos pueden estar restringidos a la piel, cerebro, bazo, corazón, riñón u otros órganos (extranodal). El diagnóstico del linfoma requiere una biopsia del tejido afectado. En el linfoma no-Hodgkinel tejido tumoral está constituido casi exclusivamente por las células neoplásicas; el estroma es muy escaso. En general, en cada linfoma hay un solo tipo de célula tumoral, la que corresponde a alguna etapa de diferenciación de las células linfoides. Sin embargo, estas células malignas no expresan por completo el fenotipo normal y suele haber diferencias en la distribución de los antígenos de diferenciación que caracterizan a cada tipo de célula linfoide normal (Lowenberg, 1999).

### 3.2.1. Fisiopatología:

Las células neoplásicas del linfoma no-Hodgkin infiltran el ganglio linfático y borran así su arquitectura normal. La infiltración puede ser uniforme en todo el ganglio (linfoma difuso), o bien pueden formar múltiples acúmulos esferoideos que remedan folículos linfáticos (linfoma nodular) (Ruiz, 2009).

Figura No. 1



\* Aspecto histológico a bajo aumento de linfonodo con linfoma no Hodgkin. Izquierda: linfoma nodular, derecha: linfoma difuso.

### 3.2.2. Clasificación

Hay varios subtipos de linfomas no-Hodgkin, que se clasifican según el tipo de célula tumoral. El tipo de célula determina la gravedad del linfoma, por lo que se reúnen en tres grupos según el grado histológico de malignidad (Jaramillo, 1991).

**3.2.2.1. Bajo grado histológico de malignidad:** Linfoma folicular, Linfoma linfo-plasmocítico, Linfoma centrocítico.

- **Linfoma folicular** es el más común de la indolente no-Hodgkin, y la segunda forma más común de los linfomas no-Hodgkin en general.

Se define como un linfoma folicular del centro de las células B (centrocitos y centroblastos), que tiene por lo menos una parte

patrón folicular. Es positivo para CD10, y por lo general negativo de CD5.

El tumor está compuesto de los folículos que contienen una mezcla de células hendidas o centrocitos centro del folículo, las "células pequeñas", y centroblastos o células grandes no hendidas centro del folículo, las "células grandes".

Estos folículos están rodeados por las células no malignas, la mayoría de las células-T. En los folículos, por lo general predominan centrocitos; centroblastos suelen estar en minoría.

- **Linfoma Linfoplasmocítico** Es una neoplasia de células B compuesta por linfocitos pequeños, células linfoplasmocitoides y células plasmáticas, que afectan a médula ósea, ganglios y bazo; hay proteína monoclonal en suero (IgM) y en muchos casos hiperviscosidad o crioglobulinemia. Representa aproximadamente el 1-2% de las neoplasias hematológicas. Es más frecuente entre los 60-70 años de edad y predomina en varones(Jaramillo,1991).
- **Linfoma Centrocítico** Linfoma maligno en el cual las células linfomatosas se agrupan en nódulos identificables dentro de los ganglios linfáticos. Los nódulos imitan en cierto modo a los centros germinales de los folículos de los ganglios linfáticos y, probablemente, representan la proliferación neoplásica de los linfocitos B centrofoliculares derivados de los ganglios linfáticos. Esta clase de linfoma suele presentarse en personas mayores, habitualmente es multiganglionar y puede ser extra ganglionar. Aquellos pacientes cuyos linfomas presentan un patrón folicular o nodular habitualmente tienen un curso más indolente que los que presentan un patrón difuso (Ruiz,2009).

**3.2.2.2 Alto grado histológico de malignidad:** Linfoma inmunoblástico, Linfoma linfoblástico, Linfoma de Burkitt.

- **Linfoma Inmunoblástico** consiste en una proliferación en manto de inmunoblastos grandes. Estos son blastos grandes con un amplio citoplasma intensamente basófilo y con un núcleo bastante monótono. Típicamente el núcleo presenta un núcleo único, eosinofílico y de localización central (Jaramillo,1991).
- **Linfoma linfoblástico (LBL)** es una neoplasia de células precursoras de linaje B (B-LBL) o de células T (T-LBL). En la clasificación de la OMS se consideran la misma entidad que la leucemia linfoblástica, recibiendo el nombre de leucemia/linfoma linfoblástico, siendo asignada la denominación de linfoma o leucemia en base a la existencia de una infiltración medular menor o superior a 25% de blastos, respectivamente(Ruiz,2009).
- **Linfoma de Burkitt**Tipo de linfoma no Hodgkin de células B dinámico (de crecimiento rápido) que se presenta con mayor frecuencia en los niños y los adultos jóvenes. La enfermedad puede afectar la mandíbula, el sistema nervioso central, el intestino, los riñones, los ovarios u otros órganos. Hay tres tipos principales de linfoma de Burkitt: esporádico, endémico y relacionado con la inmunodeficiencia. El linfoma de Burkitt esporádico se presenta en todo el mundo, el linfoma de Burkitt endémico se presenta en el África y el linfoma de Burkitt relacionado con la inmunodeficiencia se observa con mayor frecuencia en los pacientes de SIDA (Sociedad Española de Oncología, 2010).

### 3.2.2.3. Diferencias entre linfoma de Hodgkin y linfoma no-Hodgkin:

- Se considera que las variedades del linfoma de Hodgkin son manifestaciones de una misma enfermedad (enfermedad de Hodgkin). Los distintos linfomas no-Hodgkin serían diferentes enfermedades.
- El linfoma de Hodgkin se disemina en forma ordenada: de un grupo ganglionar a los otros, según la disposición de la circulación linfática; luego al bazo, hígado, médula hematopoyética, etcétera. Los linfomas no-Hodgkin se diseminan en orden no siempre predecible.
- Ambas clases de linfoma comprometen de preferencia grupos ganglionares centrales o axiales (cervicales, mediastínicos); sin embargo, en los linfomas no-Hodgkin se comprometen con cierta frecuencia ganglios periféricos (inguinales, axilares).
- El linfoma de Hodgkin casi nunca compromete el anillo de Waldeyer y los ganglios mesentéricos. Los linfomas no-Hodgkin pueden afectarlos.
- Aunque la gran mayoría de todos los linfomas son de origen ganglionar, los linfomas no-Hodgkin a veces tienen un origen extra ganglionar; los linfomas de Hodgkin casi nunca (Lowenberg1999).

### 3.2.3. Factores de riesgo

Un factor de riesgo es todo aquello que aumenta las probabilidades de que una persona padezca una enfermedad. Sin embargo, los factores de riesgo no suministran toda la información. Presentar uno, o incluso muchos de los factores de riesgo no significa que dicha persona tendrá la enfermedad. Además, muchas personas que adquieren la enfermedad puede que tengan pocos o ninguno de los factores de riesgo conocidos. Aún cuando una persona con linfoma no

Hodgkintieneun factor de riesgo, a menudo es muy difícil saber cuánto pudo haber contribuido ese factor de riesgo al linfoma (Ruiz, 2009).

#### **3.2.3.1. Edad**

En general, el envejecimiento es un fuerte factor de riesgo para linfoma con la mayoría de los casos ocurriendo en personas de entre los 60 y 69 años de edad, o mayores. Sin embargo, algunos tipos de linfoma son más comunes en personas más jóvenes (Jaramillo, 1991).

#### **3.2.3.2. Incidencia según el sexo**

En general, el riesgo de Linfoma no Hodgkin es mayor en los hombres que en las mujeres, aunque existen ciertos tipos de linfoma no Hodgkin que son más comunes en las mujeres (Sociedad Española de Oncología, 2010).

#### **3.2.3.3. Raza, grupo étnico, y geografía**

Las personas de raza blanca tienen más probabilidad de padecer LNH en comparación con las personas de la raza negra o las asiático americanas. En el mundo, el linfoma no Hodgkin es más común en países desarrollados, siendo Estados Unidos y Europa los países con las tasas más altas (Jaramillo, 1991).

#### **3.2.3.4. Exposición a ciertos químicos**

Algunos estudios han indicado que ciertos químicos, como el benceno y ciertos herbicidas e insecticidas pueden estar asociados con un mayor riesgo de LNH. Algunos medicamentos de quimioterapia que se utilizan para tratar otros cánceres pudieran aumentar el riesgo de LNH muchos años después (Sociedad Española de Oncología, 2010).

### **3.2.3.5. Exposición a la radiación**

Los estudios de sobrevivientes de las bombas atómicas y de los accidentes de reactores nucleares muestran que tienen un riesgo aumentado de diversos tipos de cáncer. Los pacientes que hayan recibido radioterapia contra algunos otros cánceres, tal como Enfermedad Hodgkin, tienen un riesgo ligeramente aumentado de padecer de LNH.

### **3.2.3.6. Deficiencia del sistema inmunológico**

Las personas con deficiencias en los sistemas inmunológicos tienen un riesgo aumentado de linfoma no Hodgkin(Sociedad Española de Oncología, 2010).

### **3.2.3.7. Enfermedades autoinmunes**

Algunas enfermedades autoinmunes, tal como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE o lupus), esprúe celíaco (enteropatía por sensibilidad al gluten), entre otras, están asociadas con una tasa aumentada de linfoma no Hodgkin(Lowenberg1999).

### **3.2.3.8. Ciertas infecciones**

Algunos tipos de infecciones pueden aumentar el riesgo de linfoma no Hodgkin de maneras diferentes (American Cáncer Society. 2012).

## **3.2.4. Causas**

La mayoría de los linfomas son desconocidos. Los linfomas son en realidad un grupo diverso de cánceres. Aún así, se ha logrado, en gran medida, comprender mejor cómo ciertos cambios en el ADN pueden causar que los linfocitos normales se conviertan en células de linfoma. Cada vez que una célula se prepara para dividirse en dos células nuevas, debe hacer una copia nueva de ADN en sus

cromosomas. Este proceso no es perfecto y pueden ocurrir errores que afectan los genes del ADN. El cáncer puede ser causado por mutaciones en el ADN que activan los oncogenes o desactivan los genes supresores de tumores. Los cambios en el ADN relacionados con el linfoma no Hodgkin generalmente se adquieren después del nacimiento en vez de heredarse (Lowenberg1999).

### **3.2.5. Signos y síntomas**

Los signos y síntomas del Linfoma No Hodgkin pueden incluir:

- Ganglios linfáticos inflamados
- Fiebre
- Sudoración nocturna
- Cansancio
- Pérdida del apetito
- Pérdida de peso (más del 10% del peso corporal)
- Salpullido

La enfermedad también puede iniciar en los huesos, en la piel, en el tubo digestivo o en un pulmón. Si la enfermedad iniciara en uno de estos sitios se presentarían síntomas asociados con el sitio, como por ejemplo, dolor en los huesos, erupciones o bultos en la piel, dolor abdominal, tos (Jaramillo, 1991).

### **3.2.6. Diagnóstico**

El diagnóstico de LNH suele hacerse mediante el examen de una muestra de biopsia de un ganglio linfático; el examen comprende pruebas llamadas “inmunofenotipificación” y “análisis citogenético”. A veces se precisa de la ayuda de un estudio radiológico porque el ganglio se encuentra muy profundo o bien incluso recurrir a laparotomía o laparoscopia para obtener la biopsia (American Cancer Society. 2012).

### **3.2.6.1. Exámenes de muestras de biopsia de ganglios linfáticos.**

a) Inmunofenotipificación, un proceso que le permite al patólogo estudiar las células obtenidas en el momento de la biopsia de tejido. La inmunofenotipificación puede proporcionar pruebas adicionales de que estas células son células de linfoma y, además, si son células B, células T o células citolíticas naturales (American Cancer Society. 2012).

b) Análisis citogenético, en el cual se estudian las células para ver si se encuentran anomalías cromosómicas. Las anomalías cromosómicas pueden ser importantes para identificar subtipos específicos de NHL y elegir el enfoque de tratamiento más eficaz.(Lowenberg1999).

c) Perfiles de expresión genética y técnicas de micro matriz, que identifican subtipos de cáncer y factores de riesgo. Ayudan a predecir la respuesta al tratamiento y qué pacientes pueden correr mayor riesgo de sufrir una recaída de la enfermedad. Por ejemplo, el perfil de expresión génica se usa para identificar distintas formas de linfoma difuso de células B grandes (American Cancer Society. 2012).

### **3.2.6.2. Otro tipo de pruebas diagnósticas para estadificación**

a) Biopsia de médula ósea obtenida por la inserción de una aguja en el hueso de la cadera o del esternón y su estudio por un patólogo. La médula ósea se encuentra infiltrada en el 30% al 50% de todos los linfomas no Hodgkin. Su infiltración es más frecuente encontrarla entre los linfomas indolentes o de bajo grado, entre el 40-90% y es del 18% al 36% entre los linfomas agresivos (Sociedad Española de Oncología Médica, 2010).

- b) Estudio completo de sangre (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas), bioquímica general con LDH, calcio y función renal (creatinina).
- c) Radiografía simple de tórax: Se pueden observar áreas de consolidación, masas o nódulos. También se puede ver afectación de los ganglios del mediastino (masamediastínica), y ocasionalmente afectación pleural.
- d) Tomografía axial computarizada tóraco-abdominal y pélvica. Ello nos dará una visión global de la extensión de la enfermedad y la posible afectación o no de órganos como hígado, tracto gastrointestinal o genitourinario (Sociedad Española de Oncología Médica, 2010).

Otros estudios se podrán efectuar en función de la sintomatología del paciente o la localización del tumor, por ejemplo, estudio mediante resonancia magnética nuclear del sistema nervioso central cuando existan síntomas o signos neurológicos o que por la determinada histología del linfoma presente un alto riesgo de diseminación al sistema nervioso central. Es posible que en estos casos, se precise también un estudio del líquido cefalorraquídeo que se obtiene mediante una punción con aguja fina en la parte inferior de la columna vertebral (punción lumbar) (Sociedad Española de Oncología Médica, 2010).

### **3.2.7. Estadíos**

Un sistema de estadificación o clasificación por etapas es un método que utilizan los especialistas en cáncer para resumir la extensión de la propagación de un cáncer. El sistema de clasificación por etapas más frecuentemente utilizado para describir la extensión de un Linfoma No Hodgkin en adultos se denomina sistema Ann Arbor de clasificación por etapas. Las etapas por lo general se clasifican con números romanos del I al IV (1-4). A los linfomas que afectan a un órgano que está fuera del sistema linfático (un órgano "extranodal") se les añade a su etapa la letra "E" (por ejemplo, etapa IIE), mientras que a los que afectan el bazo se les añade una S (American Cancer Society. 2012).

**3.2.7.1. Estadío I**

El linfoma se encuentra solamente en un área de ganglio linfático o un órgano linfático, tal como el timo (I).

El cáncer se encuentra solamente en un área de un órgano que está fuera del sistema linfático (IE).

**3.2.7.2. Estadío II**

El linfoma está en dos o más grupos de ganglios linfáticos en el mismo lado (superior o inferior) del diafragma. Por ejemplo, esto puede incluir los ganglios en el área de la axila y el cuello, pero no la combinación de los ganglios linfáticos de la axila y de la ingle (II)

El linfoma se extiende de un solo grupo de ganglios linfáticos a los órganos cercanos (IIE). También puede afectar otros grupos de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma.

**3.2.7.3. Estadío III**

El linfoma se encuentra en áreas de ganglios linfáticos a ambos lados (superior e inferior) del diafragma.

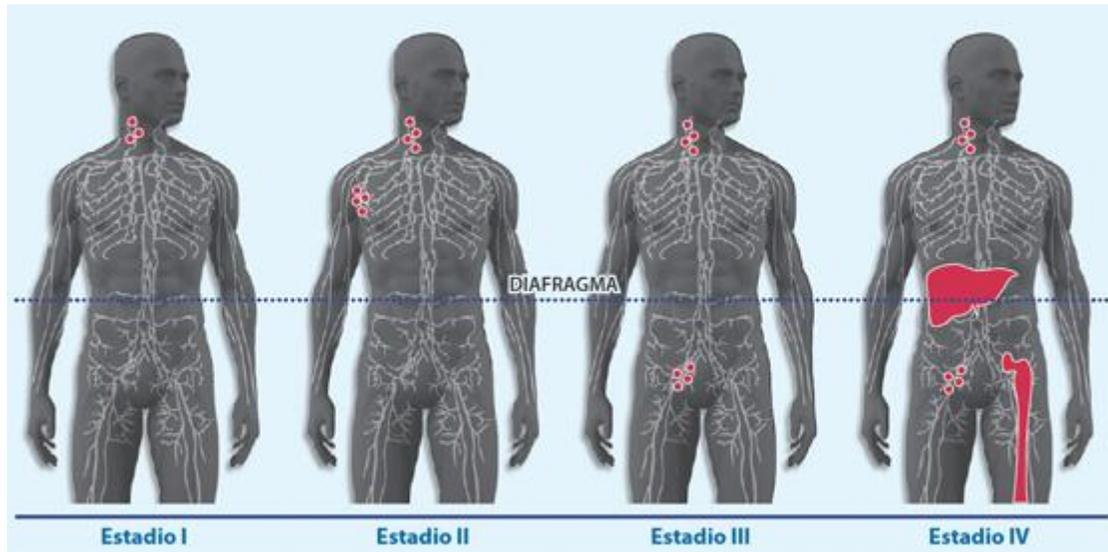
El cáncer también pudiera haberse propagado a un área u órgano próximo a los ganglios linfáticos (IIIE), al bazo (IIIS) o a ambos(IIISE).

**3.2.7.4. Estadío IV**

El linfoma se ha propagado desde fuera del sistema linfático a un órgano que no está justamente adyacente a un ganglio afectado.

El linfoma se ha propagado a la médula ósea, el hígado, el cerebro o la médula espinal, o la pleura (el revestimiento delgado de los pulmones) Los pacientes también se dividen en categorías “A” o “B”. Los pacientes de la categoría “B” presentan fiebre, mucha sudoración y/o bajan de peso. Los pacientes de la categoría “A” no tienen estos síntomas. (Sociedad Española de Oncología Médica, 2010).

Figura No. 2: Estadíos Linfoma No Hodking



\*Fuente: Probiomed

### 3.2.8.Tratamiento

El Hematólogo y el Oncólogo son los especialistas con los conocimientos y destrezas necesarias para el manejo del LNH, están preparados para personalizar el tratamiento requerido por cada paciente tomando en cuenta:

- Subtipo de LNH.
- Estadio de la enfermedad y su localización en el cuerpo.
- Presencia de sudoración nocturna excesiva.
- Pérdida de peso del paciente mayor al 10% de su peso antes de la enfermedad.
- Presencia de LNH en áreas del cuerpo fuera de los ganglios linfáticos.
- Presencia de otras enfermedades.
- Edad de la persona.
- Estado físico.

Cada tipo de linfoma tiene un pronóstico particular y un tratamiento específico que puede incluir la quimioterapia, inmunoterapia, radioterapia o la combinación de

algunos de estos procedimientos. Para el caso de los LNH no agresivos, el médico puede optar por no aplicar ningún tratamiento y esperar hasta que la enfermedad ocasione algún síntoma (American Cancer Society. 2012).

El tratamiento del LNH puede llevar mucho tiempo y requerir estudios adicionales para evaluar la respuesta a la terapia. La administración de los medicamentos debe realizarse por médicos o enfermeras especializadas. En ocasiones, de acuerdo a la respuesta durante la administración del tratamiento o posterior a éste, debido a sus efectos secundarios, se requiere de hospitalización (Rocha, 2013).

#### **3.2.8.1. Cirugía**

La cirugía se utiliza frecuentemente para obtener una muestra de biopsia y así diagnosticar y clasificar un linfoma, pero se usa pocas veces como tratamiento. En pocas ocasiones, la cirugía se utiliza para tratar los linfomas que se originan en el bazo o en ciertos órganos fuera del sistema linfático, tales como la glándula tiroides o el estómago, y que no se han propagado más allá de éstos. Sin embargo, cuando el linfoma está completamente contenido en una sola área, generalmente el tratamiento preferido es la radioterapia en lugar de la cirugía (Sociedad Española de Oncología Médica, 2010).

#### **3.2.8.2. Radioterapia**

En la radioterapia se usan rayos de alta energía para destruir las células cancerosas. Cuando se usa la radiación para tratar el linfoma no Hodgkin con más frecuencia se hace con un rayo de radiación cuidadosamente enfocado, emitido por una máquina fuera del cuerpo. Esto se conoce como radioterapia externa. Cada tratamiento dura sólo unos minutos, aunque el tiempo de preparación (colocarle en el lugar correcto para el tratamiento) usualmente toma más tiempo. Con más frecuencia, los tratamientos de radiación se administran 5 días a la semana por varias semanas. En algunos casos, la radiación también se puede administrar en forma de un medicamento.

La radioterapia pudiera emplearse como el tratamiento principal para algunos tipos de linfomas si se encuentran temprano (etapa I o II), ya que estos tumores responden muy bien a la radiación. Algunas veces, se usa la radiación junto con la quimioterapia para tratar los linfomas más avanzados y algunos linfomas que son más agresivos. La radioterapia también se puede utilizar para aliviar (paliar) los síntomas causados por un linfoma que se ha propagado a órganos internos como el cerebro o la médula espinal, o cuando un tumor está causando dolor porque ejerce presión sobre los nervios(Sociedad Española de Oncología Médica, 2010).

### **3.2.8.3. Quimioterapia**

La quimioterapia consiste en el uso de medicamentos orientados a la destrucción de las células que se reproducen rápidamente, como es el caso de las células cancerosas. El esquema de quimioterapia consiste en ciclos que inician con la administración de medicamentos por vía intravenosa seguido de un periodo de recuperación antes de iniciar el siguiente ciclo. El especialista es quien decide el número de ciclos a administrar a cada paciente y el intervalo entre ciclos dependiendo de la combinación de medicamentos y el estado de salud del enfermo.

Existen diferentes combinaciones de quimioterapéuticos para el tratamiento de LNH. La quimioterapia usualmente se administra junto con la inmunoterapia (Lowenberg,1999).

El tratamiento del cáncer puede ocasionar efectos secundarios, algunos de ellos graves, sin embargo el beneficio obtenido por el tratamiento en términos de remisión, prolongación de la sobrevida y mejora en la calidad de vida supera con creces las molestias y riesgos observados. Los médicos especialistas cuentan con diferentes alternativas para controlar los efectos no deseados que ocasiona el tratamiento (American Cancer Society. 2012).

#### 3.2.8.4. **Terapia biológica**

La terapia biológica es tratamiento para estimular la capacidad del sistema inmunitario para combatir el cáncer. Sustancias fabricadas por el cuerpo o en el laboratorio se utilizan para reforzar, dirigir o restaurar las defensas naturales del cuerpo contra la enfermedad. La terapia biológica se denomina en algunas ocasiones modificadores de la respuesta biológica o inmunoterapia. Existen diferentes tipos de terapia biológica que se utilizan en el tratamiento del linfoma no Hodgkin en adultos, incluidos los siguientes:

- **Terapia con anticuerpos monoclonales:** La terapia con anticuerpos monoclonales utiliza sustancias producidas en el laboratorio que pueden ubicar y ligarse a células cancerosas siempre que se encuentren en el cuerpo. Muchos anticuerpos monoclonales se utilizan en la detección del cáncer o la terapia; cada uno reconoce una proteína diferente en ciertas células cancerosas. Los anticuerpos monoclonales se utilizan de manera aislada, o en la administración de medicamentos, toxinas o material radioactivo directamente en un tumor. Los anticuerpos monoclonales marcados con radiación pueden ubicar células tumorales y suministrarles sustancias que eliminan el tumor sin perjudicar a las células normales.
- **Quimioterapia de dosis alta con trasplante de células madre:** Es un método para administrar dosis altas de quimioterapia y reemplazar las células que generan la sangre que fueron destruidas por el tratamiento del cáncer. Las células madre (glóbulos sanguíneos inmaduros) se extraen de la sangre o la médula ósea del paciente mismo o de un donante, y se congelan y almacenan. Al finalizar la quimioterapia, las células madre guardadas se descongelan y se reinyectan al paciente mediante una infusión.

- Estas células madre reinyectadas, crecen (y restauran) las células sanguíneas del cuerpo (American Cancer Society, 2012).
- Terapia con vacunas: La terapia con vacunas utiliza una sustancia o grupo de sustancias a fin de que el sistema inmunológico responda a un tumor y lo elimine (American Cancer Society, 2012).

### Esquemas de tratamiento para LNH

En la Consulta Externa de la Unidad de Hematología-Oncológica del departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt, se utilizan los siguientes medicamentos:

**Tabla No.2:** Protocolo de tratamiento de LNH

<b>Fase</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Días de Administración</b>
FASE I (CHOP)	Ciclofosfamida	1
	Doxorrubicina	1
	Vincristina	1
	Prednisona	1-5
FASE II (ICE)	Ifosfamida	2
	Carboplatino	2
	Etopósido	1 y 3
	Mesna	2
FASE III (RCHOP)	Rituximab	1
	Ciclofosfamida	1
	Doxorrubicina	1
	Vincristina	1
	Prednisona	1-5

---

Fuente: Unidad de Hematología-Oncológica Medicina Interna Hospital Roosevelt.

### 3.2.9 Agentes Alquilantes

Aunque es una de las más antiguas, la familia de los agentes alquilantes es hoy día una de las más utilizadas. Numerosos protocolos de poliquimioterapia recurren a estos productos. Su objetivo es la cadena de ADN, fijándose en sus bases nitrogenadas por alquilación, como su nombre lo indica. La alquilación sustituye a un átomo de hidrógeno por un grupo alquilo del agente alquilante. La unión obtenida es normalmente un doble enlace covalente. Los puentes intra o intermoleculares así creados sobre el genoma bloquean la replicación del ADN y la transcripción del ARN. Este obstáculo lleva a la muerte celular. El lugar preferente de alquilación es el átomo de nitrógeno 7 de la Guanina. Las estructuras químicas de los agentes alquilantes son diversas, pero los agentes eficaces son los que poseen dos grupos alquilo separados, pues así realizan dos enlaces covalentes con dos guaninas. Cuando el agente posee un solo grupo alquilo, se produce solo una mutación. Los agentes alquilantes actúan sobre el conjunto del ciclo celular, es decir son dependientes del ciclo, pero no son dependientes de una fase particular del mismo. Existe, pues, una relación entre la dosis empleada y el efecto obtenido (Sociedad Española de Oncología, 2010).

#### 3.2.9.1. Carboplatino

**Mecanismo de acción:** Produce enlaces cruzados en las cadenas de ADN.

**Indicaciones terapéuticas:** Carcinoma avanzado de ovario de origen epitelial. Carcinoma pulmonar de células pequeñas, en asociación con otros antineoplásicos. Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello avanzado en régimen de poliquimioterapia. Tratamiento. neo adyuvante del carcinoma de vejiga invasivo (estadios B y C de Jewett) y de la enf. Avanzada, formando parte de poliquimioterapia.

**Posología:** Monoterapia administración, dosis recomendadas:  $400 \text{ mg/m}^2$  en perfusión. IV única de corta duración (15-60 min). No reiniciar hasta pasadas 4 semanas después del 1<sup>er</sup> ciclo terapéutico y/o recuento de neutrófilos sea  $\geq 2.000 \text{ cél/mm}^3$  y plaquetas  $\geq 100.000 \text{ cél/mm}^3$ , máx. 6 ciclos. Ajustar dosis según tolerancia hematológica y renal. Se recomienda reducción del 20-25 % de la dosis en pacientes con factores de riesgo de mielosupresión y/o radioterapia o mal estado general. I.R. (Clcr < 60 ml/min) riesgo de mielo supresión grave. I.R. (Clcr 41-59 ml/min):  $250 \text{ mg/m}^2$ . I.R. (Clcr 16-40 ml/min):  $200 \text{ mg/m}^2$  (Castro, 2006).

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad carboplatino o a otros compuestos con platino, mielosupresión grave, I.R. severa (Clcr < 20 ml/min), embarazo y lactancia, pacientes con localizaciones tumorales sangrantes, uso concomitante con vacuna de fiebre amarilla.

**Advertencias y precauciones:** Ancianos, niños (no existe experiencia), I.R. leve-moderada. Monitorización hematológica, renal, hepática. Riesgo de: toxicidad hematológica (leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y anemia), neurotoxicidad periférica (>65 años y/o en pacientes tratados previamente con cisplatino), reacciones de hipersensibilidad. Control neurológico y auditivo. Tomar medidas anticonceptivas durante y después del tratamiento. (4 meses en mujeres y 6 meses en hombres) (Lowenber, 2009).

**Interacciones:** Toxicidad aumentada por: antibióticos aminoglucosídicos o agentes nefrotóxicos.

**Embarazo:** Contraindicado. No existe información disponible en embarazadas. El uso debe considerarse después de informar al paciente del riesgo para el feto. Estudios animales, se observó toxicidad reproductiva.

**Lactancia:** Se desconoce si se excreta en la leche humana.

**Reacciones adversas:** Mielosupresión, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia, mielotoxicidad; vómitos, dolor gastrointestinal, diarrea, estreñimiento; neuropatía periférica, ototoxicidad; hipersensibilidad; astenia, alopecia, fiebre, escalofríos; alteraciones de los electrolitos; uricemia y creatinemia; aumento de las fosfatasas alcalinas, SGOT, aumento de la bilirrubina total (Castro,2006).

### 3.2.9.2. Cisplatino

**Mecanismo de acción:** Inhibe la síntesis del ADN produciendo enlaces cruzados dentro y entre las cadenas de ADN. La síntesis de proteínas y ARN es inhibida en menor grado, también ofrece propiedades inmunosupresoras, radiosensibilizantes y antibacterianas(American CancerSociety, 2012).

**Indicaciones terapéuticas:** Régimen de monoterapia o como parte de una quimioterapia existente para tumores avanzados o metastásicos: carcinoma testicular (poliquimioterapia paliativa y curativa). Carcinoma de ovario (estadios III y IV). Epitelioma de células escamosas de cabeza y cuello (terapia paliativa). Cáncer avanzado de vejiga. Carcinoma de pulmón (microcítico y no microcítico avanzado).

**Posología:** Dosis depende de la enfermedad principal. Monoterapia, dosis única: 50-120 mg/m<sup>2</sup> en perfusión. IV de 6 a 8 h, cada 3-4 semanas, ó 15-20 mg/m<sup>2</sup> /día, 5 días, cada 3-4 semanas. Quimioterapia en combinación: dosis típica de cisplatino 20 mg/m<sup>2</sup> ó más/1 vez cada 3-4 semanas, excepto en pulmón microcítico y no microcítico 80 mg/m<sup>2</sup>. Mantener una adecuada hidratación de 2 a 12 h antes de administración hasta 6 h después. Se realiza por perfusión. IV de solución de cloruro de sodio 0,9%, o mezcla de cloruro de sodio y glucosa 5%. Hidratación antes del tratamiento. Con cisplatino: perfusión. IV de 100-200 ml/h en un período de 6 a 12 h. Hidratación después de terminar la administración cisplatino: perfusión. IV de otros 2 litros a un ritmo de 100-200 ml/h durante 6-12 h (Castro, 2006).

**Modo de administración:** Vía IV. Administrar bajo la supervisión de un médico cualificado y con experiencia en el uso de quimioterápicos.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a cisplatino u otros fármacos con platino; disfunción renal; deshidratación; mielosupresión; deterioro auditivo; neuropatía causada por cisplatino; embarazo y lactancia; en combinación con la vacuna de fiebre amarilla y fenitoína como uso profiláctico (Bertram,2010).

**Advertencias y precauciones:** Neuropatía periférica no inducida por cisplatino, infecciones agudas bacteriana o víricas. Control antes, durante y después de: función renal, hepática, hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos y plaquetas), electrolitos séricos (Ca, sodio, K y magnesio) y audiogramas. Puede producir nefrotoxicidad acumulativa, neuropatía grave, ototoxicidad, pérdida de función motora. Es necesario una pre- y post-hidratación para prevenir una I.R. grave. Evitar extravasación. Tomar medidas contraceptivas durante y 6 meses tras el tratamiento. Puede causar esterilidad irreversible masculina. No administrar vacunas de virus vivos durante los 3 meses siguientes al final del tratamiento(Castro, 2006)

**Interacciones:**Nefrotoxicidad aumentada por: furosemida, hidralazina, diazóxido, propanolol y otros fármacos nefrotóxicos. Actividad mielosupresora aumentada por: mielosupresores o radiación. Neurotoxicidad potenciada por: paclitaxel, docetaxel. Ototoxicidad: aumentada por: ifosfamida, aminoglucósidos; enmascarada por: antihistamínicos, buclizina, ciclizina, loxapina, meclozina, fenotiazinas, tioxantenos. Efectividad disminuida por: penicilamina. Aumenta concentración de ácido úrico sérico: alopurinol, colchicina, probenecid, sulfipirazona (ajustar dosis). Reduce niveles de litio en sangre con: bleomicina, etopósido. Conduce a fenómeno de Raynaud con: bleomicina y vinblastina. Riesgo de linfoproliferación con: ciclosporina(Bertram, 2010).

**Embarazo:**No existen datos adecuados en embarazadas, se sospecha que causa graves defectos congénitos. Estudios animales han mostrado toxicidad reproductiva y carcinogenicidadtrasplacentaria.

**Lactancia:**Se excreta en la leche humana. Está contraindicada la lactancia durante la terapia.

**Reacciones adversas:** Infecciones, sepsis; leucopenia, trombocitopenia, anemia dosis-dependientes; neuropatía periférica (típicamente bilateral y sensorial); pérdida auditiva, sordera, toxicidad vestibular combinadas con vértigo; arritmias cardíacas (bradicardia, taquicardia y otros cambios del ECG (cambios del segmento ST, señales de isquemia miocárdica); flebitis en la zona de la inyección, disnea, neumonía, fallo respiratorio; anorexia, náuseas, vómitos, diarrea; función hepática anormal (niveles elevados de transaminasas y bilirrubina); eritema y ulceración de la piel en la zona de la inyección, fallo renal, fiebre, edema local y dolor en la zona de la inyección (Lowenberg, 2009).

### 3.2.9.3. Ciclofosfamida

**Mecanismo de acción:** Agente citostático alquilante, con amplio espectro antineoplásico (Castro, 2006).

**Indicaciones terapéuticas:** Enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkinianos, mieloma múltiple, leucosis mieloide y linfocítica crónicas, leucosis mieloide y monocítica agudas, leucemia linfoblástica aguda, micosis fungoide, neuroblastoma, retinoblastoma, adenocarcinoma de mama, carcinoma de ovario, tumores germinales como inmunosupresor en trasplantes de órganos, médula ósea y enfermedad autoinmune.

**Posología:** Riguroso criterio facultativo, dosis individualizada, IV administración inicial 100 mg, si la tolerancia es buena aumentar hasta 200 mg, se puede llegar hasta 4.000 a 12.000 mg por tratamiento a altas dosis se inyectan 20-40 mg/kg cada 10-20 días, dosis ultra activas 60, 80 hasta 100 mg/kg cada 20-30 días. Oral: 50-200 mg/día. Ajuste de dosis según recuento de leucocitos, interrumpir si descienden por debajo de  $1.000/\text{mm}^3$  (Magali, 2003).

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad, 3 primeros meses de embarazo, anemia, leucopenia o trombopenia.

**Interacciones:** Toxicidad aumentada por barbitúricos. Toxicidad y eficacia disminuida por fenotiazinas. Aumenta riesgo de depresión medular con alopurinol.

**Embarazo:** No administrar en los 3 primeros meses de embarazo.

**Reacciones adversas** Náuseas, vómitos, irritación vesical, alopecia (Castro, 2006).

#### 3.2.9.4. Ifosfamida

**Mecanismo de acción:** Antineoplásico, agente electrofónico, actúa en la fase S del ciclo celular, forma puentes inter e intracatenarios en doble hélice de ADN, provocando interferencias en transcripción y replicación (Bertram, 2010).

**Indicaciones terapéuticas:** Procesos evolutivos sensibles a ifosfamida y terapia alquilante.

**Posología:**IV. Administración: 50-60 mg/kg/día, 5 días; ó 20-30 mg/kg/día, 10 días; ó 80 mg/kg/día, 2-3 días. Repetir cada 4 semanas, y reiterar las series según necesidad del proceso.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad; aplasia de médula hemopoyética; metástasis cerebrales; embarazo; disfunciones renales severas, retención urinaria y labilidad de la vejiga. (Magali, 2003).

**Advertencias y precauciones:** Contraindicado en disfunción renal severa, retención urinaria y labilidad de la vejiga, contraindicado en el embarazo, sobre todo el 1<sup>er</sup> trimestre y bajo vigilancia médica la 2<sup>a</sup> mitad del embarazo.

**Reacciones adversas:** Cistitis; alteraciones hemáticas; trastornos gastrointestinales (Velásquez, 2009).

### 3.2.10. Alkaloides Vegetales

#### 3.2.10.1. Etopósido

**Mecanismo de acción:** Antineoplásico. Inhibe la síntesis ADN, parece producirse en la fase G<sub>2</sub> del ciclo celular.

**Indicaciones terapéuticas:** Carcinomamicrocítico de pulmón, solo o en combinación. Enfermedad de Hodgkin. Linfomas malignos (no Hodgkinianos). Leucemia aguda monocítica y mielomonocítica. Tumor testicular (en 1<sup>a</sup> línea de tratamiento, en regímenes de poliquimioterapia con procedimientos quirúrgicos y/o radioterápicos. Tumor testicular refractario (en terapia de combinación).

**Posología:** Dosis habitual 100-200 mg/m<sup>2</sup>/día, durante los días 1<sup>o</sup> al 5<sup>o</sup> del ciclo consecutivos, ó 200 mg/m<sup>2</sup>/día, los días 1<sup>o</sup>, 3<sup>o</sup>, 5<sup>o</sup> del ciclo cada 3-4 semanas en combinación de otros fármacos.

- Infusión. IV lenta entre 30 a 60 min: 50-100 mg/m<sup>2</sup>/día, los días 1<sup>o</sup> al 5<sup>o</sup> del ciclo, ó 100 mg/m<sup>2</sup>/día, día 1<sup>o</sup>, 3<sup>o</sup> y 5<sup>o</sup> del ciclo cada 3-4 semanas en combinación de otros fármacos. - Concentrado para perfusión. IV entre 30-120 min: 60-120 mg/m<sup>2</sup>/día, 5 días consecutivos. Máximo por ciclo: 650 mg/m<sup>2</sup>; repetir cada 3 semanas (Bertram, 2010).

**Modo de administración:** Vía oral. Administrar preferentemente con el estómago vacío (Magali, 2003).

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad, disfunción hepática grave, mielosupresión (leucopenia moderada-grave y/o trombocitopenia o depresión medular), embarazo, lactancia.

**Advertencias y precauciones:** Insuficiencia renal, insuficiencia hepática, ancianos. Se han comunicado casos de mielosupresión grave. Vigilar hemograma. Control periódico hepático y renal. Evitar extravasación. Puede tener efectos genotóxicos, se recomienda evitar la concepción durante y hasta 6 meses después de tratamiento. No hay estudios en niños.

**Insuficiencia hepática:** Contraindicado en insuficiencia hepática grave. Precaución en insuficiencia hepática, ajuste de dosis (bilirrubina total: 1,5-3 ml/dl reducir 50% la dosis; bilirrubina total: > 5 ml/dl interrumpir).

**Insuficiencia renal:** Contraindicado en insuficiencia renal grave. Precaución en insuficiencia renal, ajuste dosis (Lowenberg,2009).

**Interacciones:** Puede aumentar acción citotóxica y mielosupresora de ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, vinblastina, adriamicina y cisplatino. Con mitomicina: potenciación de toxicidad pulmonar. Incrementa acción de: anticoagulantes orales (warfarina)(Bertram, 2010).

**Reacciones adversas:** Mielosupresión, leucopenia y leucopenia grave, trombocitopenia y trombocitopenia grave, anemia; broncoespasmo, disnea; náuseas, vómitos, anorexia, estomatitis, diarrea, dolor abdominal; alopecia, fiebre, hiperpigmentación, prurito, erupciones exantemáticas, erupciones cutáneas; toxicidad hepática. Además, vía IV: hipotensión, taquicardia (Lowenberg,2009).

### 3.2.10.2.Vincristina

**Mecanismo de acción:** Antineoplásico. Se ha relacionado con la inhibición de la formación de microtúbulos en el huso mitótico, dando como resultado la interrupción de la división celular en la metafase.

**Indicaciones terapéuticas:**Leucemia aguda. En combinación con otros oncolíticos en: enfermedad de Hodgkin, linfomas malignos no hodgkinianos, rabdomiosarcoma, neuroblastoma, tumor de Wilms, sarcoma osteogénico, micosis fungoides, sarcoma de Ewing, cáncer de mama, melanoma maligno, carcinoma pulmonar de células pequeñas y tumores ginecológicos de la infancia. Trombocitopenia idiopática verdadera, refractaria a la esplenectomía y a tratamiento a corto plazo con esteroides adrenocorticales(Magali, 2003).

**Posología:**IV dosis usual 1,4 mg/m<sup>2</sup>/semana. Niños: 2 mg/m<sup>2</sup>/semana; niños de peso ≤ 10 kg inicial: 0,05 mg/kg/semana. Ajuste de dosis en pacientes con obstrucción biliar, neuropatías pre-existentes y ancianos. Insuficiencia Hepática. (Bilirrubina sérica directa >3 mg/100 ml), administrar 0,7 mg/m<sup>2</sup>/semana (Castro,2006).

**Contraindicaciones:**Hipersensibilidad, embarazo y lactancia, pacientes con la forma desmielinizante del s. de Charcot-Marie-Tooth, radioterapia que incluya región hepática(Lowenberg,2009).

**Advertencias y precauciones:** Insuficiencia Hepática, enfermedad neuromuscular preexistentes. Monitorización hematológica. No administrar vía intratecal es letal. Evitar extravasación y contacto con los ojos. Puede presentarse nefropatía aguda por ácido úrico. Evitar combinación con mitomicina C por presentarse disnea aguda y espasmo bronquial severo.

**Insuficiencia hepática:** Precaución. I.H. (bilirrubina sérica directa  $>3$  mg/100 ml):  $0,7 \text{ mg/m}^2$  /semana (Velásquez, 2009).

**Interacciones:** Con fenitoína oral o IV y quimioterapia reduce niveles plasmáticos del anticonvulsivo e incrementa su actividad. Con L-asparaginasa disminuye depuración hepática (administrar vincristina 12-24 h antes que la enzima).

**Reacciones adversas:** Alopecia; pérdida sensorial, parestesias, dificultad para caminar, marcha atáxica, arreflexia tendinosa profunda atrofia muscular (Castro, 2006).

### 3.2.11. Antibióticos tumorales

Los antibióticos antitumorales son tratamientos químicos realizados con productos naturales producidos por especies del hongo del suelo *Streptomyces*. Estos fármacos actúan durante múltiples fases del ciclo celular y se consideran específicos al ciclo celular (Magali, 2003).

### 3.2.11.1. Doxorrubicina

**Mecanismo de Acción:** Se han propuesto múltiples mecanismos de acción: (a) se intercala entre las bases del ADN, produciendo cambios topológicos que resultan en la inhibición de la síntesis de ADN, y secundariamente de ARN y proteínas, (b) inhibidor de la topoisomerasa II, que resulta en roturas del ADN, (c) formación de radicales libres hidroxilos, que determinan las rupturas del ADN, efecto alquilante y peroxidación de lípidos celulares (toxicidad cardíaca), (d) unión a fosfolípidos y alteración de la fluidez de membranas celulares, que causan sobre regulación el receptor del factor epidérmico de crecimiento e inhibición de la transferrina. Es activa durante todas las fases del ciclo celular, en especial en fase S.(Lowenberg,2009).

**Indicación terapéutica:** En combinación con otros antineoplásicos está indicada en Leucemia Linfocítica aguda (excepto LLA de bajo riesgo en niños), Leucemia Mieloide Aguda, Linfoma de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin. Osteosarcoma, neuroblastoma, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing, sarcoma de tejidos blandos de adultos, carcinoma de mama metastásico(Castro,2006).

**Dosis:** 60-75 mg/m<sup>2</sup> IV cada 3 semanas (dosis inferiores en pacientes con reserva medular reducida). 15-30 mg/m<sup>2</sup> IV semanal (20 mg/m<sup>2</sup>/semana han demostrado menor cardiotoxicidad que 60 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas). En combinación: Variable según protocolo 40-60 mg/m<sup>2</sup> IV cada 3-4 semanas. Infusión IV continua: 60-75 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua de 96 horas cada 3-4 semanas. Vía intravesical: 50-60 mg en instilación vesical semanal durante 4 semanas. Después, cada 4 semanas hasta 6 ciclos (Velásquez, 2009).

**Contraindicaciones:** 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 (enfermedad cardíaca aterosclerótica, fallo cardíaco congestivo, irradiación de mediastino o pared torácica izquierda después de mastectomía, y edad superior a 70 años). Pacientes que hayan recibido dosis acumulativas máximas de otras antraciclinas (daunorrubicina, epirrubicina). Embarazo (mutagénico y carcinogénico) y lactancia. Administrar con precaución en pacientes con riesgo de presentar cardiopatías, trastorno mieloide o hepático (Castro, 2006).

**Efectos Adversos:**

- Hematológicos: Toxicidad limitante de la dosis. Depresión medular dosis dependiente (nadir 10-14 días, recuperación 21-28 días). Fundamentalmente con leucopenia, aunque también puede aparecer trombocitopenia y anemia.
- Gastrointestinales: Náuseas y vómitos en el 80% de los pacientes en las primeras 24 horas, pudiendo llegar a ser muy severos; la administración de dosis bajas semanales o infusión continua disminuyen significativamente las náuseas y vómitos respecto al bolus intermitente. Diarrea, mucositis (estomatitis y esofagitis) 5-10 días después de la administración, con posible aparición de ulceraciones. La mucositis parece ser más frecuente en infusión continua que en la administración en bolus intermitente.
- Cardiotoxicidad: Toxicidad limitante de la dosis. Cambios en ECG, arritmias (sobre todo taquicardia sinusal) en las primeras 24-48 horas de una dosis o ciclo con antraciclinas. Raramente fallo ventricular izquierdo, pericarditis.
- Dermatológicos: Alopecia (al igual que las náuseas y vómitos, menos frecuentes con infusión continua o dosis bajas semanales), ruborización, onicolisis, hiperpigmentación (más frecuentes en niños), eritema con

vesículas, descamación y dolor en zonas de la piel previamente expuestas a radiaciones, reacciones de rellamada a la radioterapia.

- Renales: Hiperuricemia (durante el período de lisis celular), coloración roja de la orina durante 1-2 días (sin significación clínica). La administración intravesical puede ir acompañada de disuria, aumento de la frecuencia urinaria, espasmos vesicales y hasta cistitis química.
- Locales: Dolor, sensación de quemazón, flebitis.
- Otros: Conjuntivitis y lagrimeo, reacciones anafilácticas raras (Castro, 2006).

### 3.2.12. Antimetabolitos

Los antimetabolitos son fármacos de estructura similar a la de los componentes del metabolismo intermediario celular y su utilización por la célula produce alteraciones metabólicas de la síntesis de ácidos nucleicos. Ejercen su acción sobre la fase S y especialmente, sobre tumores en rápido crecimiento. (Velázquez, 2009)

#### 3.2.12.1. Citarabina

**Mecanismo de Acción:** A nivel tisular se transforma en la forma activa citarabinatrifosfato (Ara-CTP) que interfiere en la síntesis de ADN, inhibiéndola y produciendo defectos en su estructura al introducirse en la cadena. Es un agente específico de ciclo, actuando fundamentalmente en la fase "S" del ciclo celular. Además, la citarabina es un potente inmunosupresor (Bertram, 2010).

**Indicación terapéutica:** Leucemia mieloblástica aguda y crónica. Leucemia linfocítica aguda. Leucemia meníngea. Eritroleucemia. Linfoma no Hodgkin en niños (Lowenberg, 2009).

**Dosis:**

- 75-200 mg/m<sup>2</sup>/día, durante 2-10 días, cada 2-6 semanas (perfusión IV continua o intermitente).
- 1-1,5 mg/kg/día, cada 1-4 semanas (SC).
- 5-75 mg/m<sup>2</sup>/día, o 30-100 mg/día, cada 2-7 días (IT).
- 3 g/m<sup>2</sup>/12-24h, durante 3-4 días, cada 21 días (perfusión IV 3h).

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al medicamento, insuficiencia renal avanzada y/o insuficiencia hepática, discrasias sanguíneas graves (Bertram, 2010).

**Efectos Adversos:**

- Hematológicos: Muy frecuentemente depresión medular dosis-dependiente (limitante de dosis). Con frecuencia pueden aparecer hemorragias.
- Digestivos: Náuseas y vómitos son frecuentes sobre todo en inyecciones rápidas. Menos frecuentemente aparece anorexia, diarrea, úlceras bucales y raramente esofagitis, dolor abdominal y pancreatitis.
- Neurológicos: Es rara en tratamiento con dosis bajas pero frecuente (5-50%) con dosis elevadas o en presencia de insuficiencia renal. Puede aparecer disfunción cerebelar (disartria, ataxia y más raramente encefalopatía, convulsiones y coma) (toxicidad limitante de la dosis) y neuritis periférica.
- Alérgicos/dermatológicos: Frecuentemente puede aparecer fiebre, erupciones exantemáticas, rash, alopecia(Castro, 2006).

**3.2.13. Glucocorticoides**

Los glucocorticoides se unen a receptores nucleares, que modifican la expresión de genes de la célula diana. Los efectos inmunosupresores de los glucocorticoides se deben principalmente a la disminución en la producción de interleucina 2 y el bloqueo de la migración de macrófagos. Los glucocorticoides son útiles para inhibir el rechazo de trasplantes porque disminuyen la liberación de antígenos por parte del

injerto e intervienen en la sensibilización y formación de anticuerpos ante él. El cortisol entra a la célula blanco por difusión y se une a su receptor, uniéndose a sitios específicos en el DNA, produciendo un aumento en la síntesis de RNA y de proteínas de acuerdo al tipo de célula blanco. Así las acciones fisiológicas de los glucocorticoides incluyen regulación de la síntesis proteica, metabolismo de proteínas, carbohidratos, lípidos y ácidos nucleicos (Bertram, 2010).

### **3.2.13.1. Prednisona y Metilprednisolona**

**Farmacología:** Los receptores esteroideos están localizados intracelularmente. Los esteroides penetran en las células por difusión pasiva y se fijan a un receptor específico. En una segunda fase el complejo receptor-esteroide activado, sufre un proceso de translocación y se fija al ADN en el núcleo dando lugar a la formación de ARN y la correspondiente síntesis de proteínas que, en última instancia, median los efectos fisiológicos o farmacológicos del esteroide (Velasquez, 2008).

#### **Indicación terapéutica:**

- Como medicamento antiinflamatorio. Alivian la inflamación de diversas partes del cuerpo.
- Para tratar o evitar reacciones alérgicas.
- Como tratamiento para determinados tipos de enfermedades autoinmunes, afecciones cutáneas, asma y otras afecciones pulmonares.
- Como tratamiento para una variedad de cánceres, como la leucemia, el linfoma y el mieloma múltiple.
- Para tratar las náuseas y los vómitos asociados a algunos fármacos de quimioterapia.
- Se utiliza para estimular el apetito en pacientes de cáncer con problemas de apetito severos.

- Asimismo, se utiliza para reemplazar esteroides en afecciones con insuficiencia suprarrenal (baja producción de esteroides indispensables producidos por las glándulas suprarrenales)(Bertram, 2010).

**Contraindicaciones:** En úlcera péptica, osteoporosis, psicosis, micosis sistémicas, tuberculosis activa. Deben manejarse con precaución en: pacientes diabéticos, hipertensos, insuficiencia cardíaca, epilépticos, enfermedades infecciosas en general y en insuficiencia renal.

**Efectos Adversos:** Supresión de la secreción endógena, rostro hinchado, aumento de peso, presión arterial elevada, susceptibilidad incrementada a infecciones, moretones, acné, crecimiento anormal del cabello, osteoporosis, muerte ósea (necrosis isquémica), cataratas en los ojos, glaucoma, diabetes, enfermedad muscular, anormalidades en química sanguínea (hipocalcemia), alteraciones menstruales, irritabilidad, insomnio (Castro, 2006).

### 3.3 Farmacovigilancia a nivel de Latinoamérica:

A lo largo de la historia de la humanidad, se han utilizado diferentes sustancias como principios activos con el fin de mitigar los síntomas y signos de las enfermedades y su empleo se ha asociado a la aparición de efectos no deseados en grupos poblacionales en particular. Entre los efectos mas desastrosos está la llamada "Tragedia de la Talidomida", presentada en 1961. Este medicamento se prescribió como hipnótico y antiemético en las mujeres embarazadas y su empleo se asoció con graves deformaciones en manos y brazos en la población Europea y Japonesa expuesta (Aldana, 2006).

A raíz del desastre causado por la Talidomida los gobiernos mundiales adoptaron una nueva actitud en relación con el riesgo del uso de productos farmacológicos y fue así como en la 16ª Asamblea Mundial de la Salud en 1963 se reafirmó la necesidad de socializar rápidamente la información sobre reacciones adversas a fármacos. En 1964 y 1965 se iniciaron programas de Farmacovigilancia en

Inglaterra y Suecia, respectivamente. En 1968 fue elaborado el Proyecto Internacional Piloto para Monitorización de Medicamentos bajo la orientación de la Organización Mundial de la Salud, que desde entonces ha recomendado la creación de sistemas nacionales e internacionales de Farmacovigilancia para la identificación de los problemas relacionados con medicamentos y la manera de prevenirlos. Según búsqueda realizada por Medline y documentos OMS, en Latino América la implementación de programas de Farmacovigilancia es relativamente reciente: en Argentina en los años 1970 a 1975 se formularon algunos programas de búsqueda de efectos adversos, pero solo fue a mediados de 1992 cuando se creó la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y se implementó el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, concretado en septiembre de 1993, por Resolución Ministerial No 706, siendo el país del área, que mayor desarrollo ha alcanzado en el programa a través del Departamento de Farmacovigilancia del ANMAT y el programa de la provincia Corrientes (Aldana,2006).

En Venezuela el programa, comenzó a implementarse de una manera incipiente hace 14 años, en México, Chile y Argentina hace 12 años; en Bolivia y Brasil, por intermedio de la respectiva Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria; en Costa Rica, con la Dirección de Registros y Controles; en Panamá a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNF) y los Centros Regionales o Institucionales de Farmacovigilancia (CRFV y CIFV); y en Paraguay. En Ecuador, Salvador y Guatemala las normas sobre Farmacovigilancia se están estableciendo. En Guatemala se menciona que esta función se encuentra a cargo del Ministerio de Salud, en Honduras está a cargo de la secretaría de Salud y del Colegio Químico Farmacéutico y en Colombia por medio de la división de Regulación y Vigilancia de Medicamentos del INVIMA. También existen normas de Farmacovigilancia en Guyana y Jamaica. En Perú la Farmacovigilancia se realiza con base en la información publicada por la OMS y la FDA. En Uruguay y Venezuela los Ministerios de Salud están refinando normas y programas para tal efecto. En México, Nicaragua y República Dominicana se practica la Farmacovigilancia, si

bien en los documentos consultados no se especifica su contenido. No se encontró, en las fuentes consultadas, las disposiciones de Farmacovigilancia de Bahamas, Barbados ni Belice. Existe la obligación de comunicar los efectos adversos a medicamentos en Argentina, Bolivia. (Aldana, 2006).

La evolución de los programas de farmacovigilancia es variada. Cuba cuenta con los mayores y más contundentes avances. La red cubana de farmacovigilancia se soporta en profesionales especializados en farmacoepidemiología, quienes reciben, analizan y filtran los reportes realizados por los reportantes primarios y los envían a la unidad provincial, donde son consolidados y enviados al Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología(CDF).

Cuba es el país de la región con el mayor número de notificaciones (16500/año) y el único que hace parte de la lista de 20 países con la mayor tasa de reportes por millón de habitantes, establecida por Vigibase (Uppsala Reports 3, 2006).

Otro país destacado por sus avances es Brasil, vinculado como el país número 62 al programa de monitorización de Uppsala en el año 2001. A la fecha cuenta con nueve centros regionales y mas de 29000 reportes, de los cuales el 27.2% son reacciones graves. Desde sus inicios, el ANVISA ha expedido cerca de 50 alertas nacionales y traducido 290 alertas internacionales. Para el fortalecimiento del reporte se ha puesto en marcha un programa de farmacias notificadoras y uno de hospitales centinelas con la vinculación de 104 hospitales y 1655 farmacias, respectivamente. La evolución del programa Brasileño ha permitido la realización de 8 investigaciones epidemiológicas formales. Para el desarrollo de capacidades y divulgación de información, la entidad ha traducido al portugués los principales documentos de la OMS sobre el tema.

De otro lado Uruguay con un incipiente desarrollo en el tema, ha realizado esfuerzos por establecer una regulación que motive y garantice al Ministerio de Salud impulsar la farmacovigilancia en su territorio en el marco de la política farmacéutica nacional. El centro de farmacovigilancia es operado por la Facultad de Medicina de la Universidad de Uruguay, el cual se inscribe en las actividades del centro de información de medicamentos. El centro desde 1997, ha recibido más de

1000 notificaciones, la mayoría de la ciudad de Montevideo. El 16.7% de los reportes se refieren a reacciones graves.

Finalmente, destacar que la contribución de América Latina a la farmacovigilancia ha sido documentada recientemente (Aldana,2006).

### **3.3.1. Farmacovigilancia a nivel de Centro América y República Dominicana:**

Las Autoridades Sanitarias de los países de Centroamérica y República Dominicana, conscientes que los medicamentos deben ser tratados como un bien público y que debe garantizarse la seguridad, calidad y eficacia de los mismos, se encuentra realizando esfuerzos para desarrollar los componentes de la Política Subregional de Medicamentos, la cual fue aprobada en la XXIII Reunión del Sector salud de Centroamérica y República Dominicana (RESSCAD).

El quinto componente de la Política Subregional de Medicamentos, hace referencia al Uso Racional de Medicamentos, teniendo dentro de una de sus líneas estratégicas la Farmacovigilancia. La Comisión Técnica Subregional de Medicamentos estableció dentro de su plan de trabajo, elaborar un Programa de Farmacovigilancia armonizado de acuerdo a los lineamientos de la OMS, el cual debe contener los componentes que fortalezcan y desarrollen la vigilancia de la seguridad de los medicamentos que se comercializan en la subregión. Para elaborar el Programa Subregional, se realizó un diagnóstico situacional de los Programas de Farmacovigilancia en los países de la subregión, utilizando como instrumento de captación de información, una encuesta semiestructurada, a la cual respondieron los funcionarios de los ministerios de salud y de la seguridad social de los países. La encuesta permitió conocer que siete países, cuentan con un Programa de Farmacovigilancia, a excepción de Belice (Gaitán,Cerna,2010).

ArocheSandovalrealizó el trabajo de tesis titulado Programa de Farmacovigilancia en la Unidad de Hemato-Oncología de Adultos, del Departamento de Medicina Interna, dirigido a pacientes Hospitalizados con diagnósticos de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) y Leucemia Mieloide Aguda (LMA) del Hospital Roosevelt con el objetivo de detectar las reacciones adversas más frecuentes en pacientes diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda y Leucemia Mieloide Aguda con los esquemas y protocolos de tratamiento a las dosis usualmente utilizadas para tratar estas enfermedades. Concluyendo que los signos y síntomas más comunes de los pacientes con diagnósticos de LLA y LMA fueron: Cansancio (76% LLA y 80% LMA); fatiga (68% LLA y 70% LMA); y anemia (56%LLA y 50%LMA) (Aroche, 2012).

Schlesinger realizó el trabajo titulado Farmacovigilancia intensiva del tratamiento quimioterápico de pacientes con cáncer de mama en el Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S. –INCAN- con el objetivo de contribuir al fortalecimiento de la farmacovigilancia de medicamentos utilizados en el tratamiento de quimioterapia de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S.” –INCAN- , detectando 43 tipos de reacciones adversas y un total de 2245 reacciones adversas a la medicación observadas durante los tres ciclos de quimioterapia. La mayoría de las reacciones adversas se identificaron con los esquemas CAF/CEF y AT/ET, que fueron los esquemas más prescritos (Schlesinger, 2013).

#### 4. JUSTIFICACIÓN

La utilización adecuada de los medicamentos garantiza la efectividad y seguridad en la terapéutica aplicada al paciente mejorando su calidad de vida. Sin embargo en algunas ocasiones unido al efecto terapéutico se presentan efectos adversos, los cuales se definen como síntomas indeseables que pueden presentar los pacientes ante la prescripción de un determinado tratamiento, esto muchas veces puede conllevar a la disminución en las dosis o bien la suspensión del tratamiento. En los casos de los pacientes que presentan cáncer dichas manifestaciones son mucho más probables en aparecer esto debido a la dinámica de la terapéutica en el tratamiento de la enfermedad. Por lo que la Farmacovigilancia juega un papel muy importante, ya que con ello se detecta, evalúa, comprende y previene los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos, mostrando al paciente y al prescriptor la brecha por la cual se encaminará el tratamiento en la evolución de la enfermedad.

La continuidad de programas que instruyan a los pacientes y familiares con padecimiento de cáncer influye en el auto cuidado y adopción de comportamientos sanitarios responsables haciendo que los pacientes tengan la necesidad de conocer mas acerca de su enfermedad y un mayor interés por la evolución de la misma, mejorando el cumplimiento terapéutico así como un control apropiado en relación a los síntomas derivados de la terapéutica. Con ello se fomenta en la sociedad un uso adecuado de los medicamentos disminuyendo así la aparición de efectos adversos o bien la severidad de los mismos.

Con esta investigación se pretende seguir difundiendo el concepto de Farmacovigilancia, previniendo todo aquel problema que surja de la prescripción, distribución y almacenaje no adecuado de los medicamentos. Así como la detección de las distintas reacciones adversas que se presentan en la mayoría de los fármacos citostáticos utilizados para el padecimiento de la enfermedad de linfoma no Hodking en la población guatemalteca.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 General:

Detectar las reacciones adversas más frecuentes en pacientes diagnosticados con Linfoma no Hodking con los esquemas y protocolos de tratamiento a las dosis usualmente utilizadas para tratar estas enfermedades en la unidad de Hemato - Oncología de adultos, del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt.

### 5.2 Específicos

**5.2.1.** Determinar el lugar de mayor procedencia, género y edad de los pacientes con diagnósticos de Linfoma no Hodking.

**5.2.2.** Establecer los signos y síntomas más comunes de los pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodking.

**5.2.3.** Identificar el tipo de reacciones adversas que presentan los pacientes diagnosticados con Linfoma no Hodking al utilizar los protocolos de tratamiento.

**5.2.4.** Notificar las reacciones adversas, al Sub-comité de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt.

**5.2.5.** Clasificar por grado de severidad los efectos adversos según la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC).

**5.2.6.** Determinar el medicamento responsable de la reacción adversa, mediante un algoritmo de decisión diagnóstica.

## **6. HIPÓTESIS**

Debido a que el estudio es de análisis descriptivo, no lleva hipótesis.

## 7. MATERIALES Y MÉTODOS

### 7.1. Universo:

El universo de estudio lo constituyeron pacientes diagnosticados con Linfoma no Hodking que son tratados en la unidad de Hemato - Oncología de adultos del Hospital Roosevelt.

### 7.2 Muestra:

La muestra en el estudio lo constituyeron 20 pacientes diagnosticados con Linfoma no Hodking que reciben quimioterapia en la unidad de Hemato - Oncología de adultos, del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt.

### 7.3. Materiales:

**7.3.1.** Para la realización de este estudio se utilizaron las historias clínicas de pacientes del Hospital Roosevelt con diagnóstico de Linfoma no Hodking en la unidad de Hemato - Oncología de adultos, del departamento de medicina interna del Hospital Roosevelt.

**7.3.2.** Además se diseñó una hoja de recolección de datos (Anexo No. 1) que contiene todos los parámetros a evaluar durante el estudio.

**7.3.3.** Implementos de oficina (lapiceros, hojas bond).

**7.3.4.** Computadora.

### 7.4. Metodología:

El enfoque metodológico estuvo determinado por el tipo de investigación, el cual tiene un muestreo por conveniencia es decir, se tomarán los casos de pacientes a partir de la fecha de Noviembre 2013 hasta Febrero del 2014 lo que nos lleva a un diseño no probabilístico, pues se determinó la frecuencia de efectos adversos en la muestra (estudio descriptivo).

**7.4.1.** Se realizó una revisión de material bibliográfico: Sobre la patología de Linfoma no Hodking, tratamiento y posibles efectos adversos. Así mismo información acerca de la farmacovigilancia.

**7.4.2.** Se revisaron los expedientes de los pacientes.

**7.4.3.** La recolección de datos se llevó a cabo de la siguiente manera:

**7.4.3.1.** Se llenó la hoja de recolección de datos de cada paciente, (ver anexo No. 1). Y con esto se logró analizar y discutir la presencia de efectos adversos de los medicamentos y así mismo el grado de severidad de estos.

**7.4.3.2.** Se clasificó por grado de severidad las reacciones adversas según grado I, II, III y IV, aprobados internacionalmente por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC).

**7.4.3.3.** Por medio del algoritmo de Karl Lasagna se determinó el medicamento que provoca la reacción adversa en el paciente.

**7.4.3.4.** Se realizaron pláticas con los pacientes, para interactuar paciente-farmacéutico y con esto se determinaron las reacciones adversas que presentó cada paciente, además de resolver las dudas e inquietudes que el paciente tenía sobre la enfermedad y los medicamentos de su tratamiento.

**7.4.5.** Luego de la recolección de datos se procedió al análisis e interpretación de resultados. Utilizando para ello un estudio cualitativo en el cual se incluyeron los tipos de reacciones adversas, los datos generales de los medicamentos; mientras que para el estudio cuantitativo se realizaron gráficas indicando los valores porcentuales de las variables a medir (edad, género, causalidad y grado de severidad de las reacciones, etc).

## 8. RESULTADOS

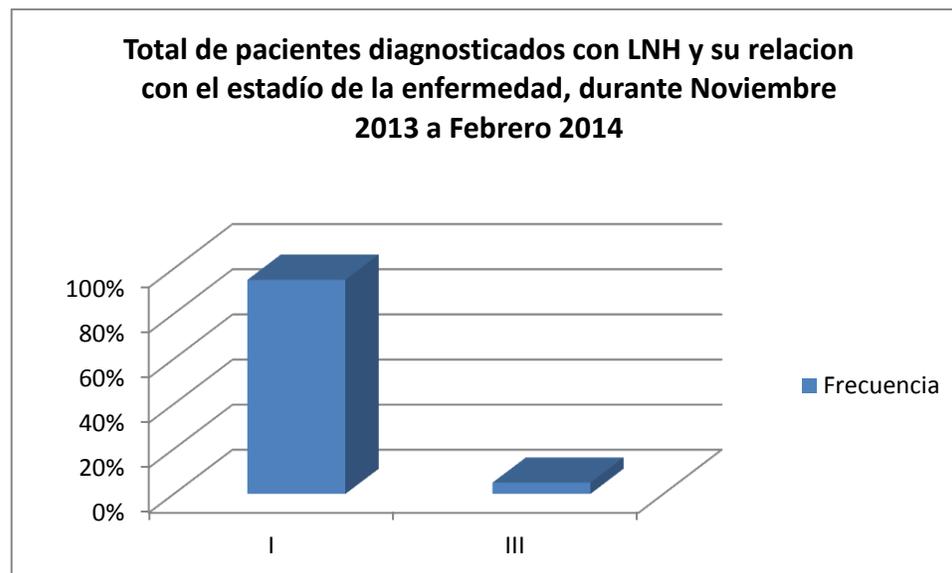
Luego de realizar un estudio prospectivo en la Unidad de Hemato-Oncología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt a pacientes diagnosticados con Linfoma no Hodking específicamente a pacientes que recibieron Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona según el protocolo de tratamiento de la unidad. Se obtuvieron los siguientes resultados:

**Tabla No. 1** “Total de pacientes diagnosticados con LNH y su relación con el estadio de la enfermedad, durante Noviembre 2013 a Febrero 2014”

Estadío	No. De pacientes	Frecuencia
I	19	95%
III	1	5%

Fuente: Datos experimentales, Noviembre 2013-Febrero 2014

**Grafica No. 1** “Total de pacientes diagnosticados con LNH y su relación con el estadio de la enfermedad, durante Noviembre 2013 a Febrero 2014”

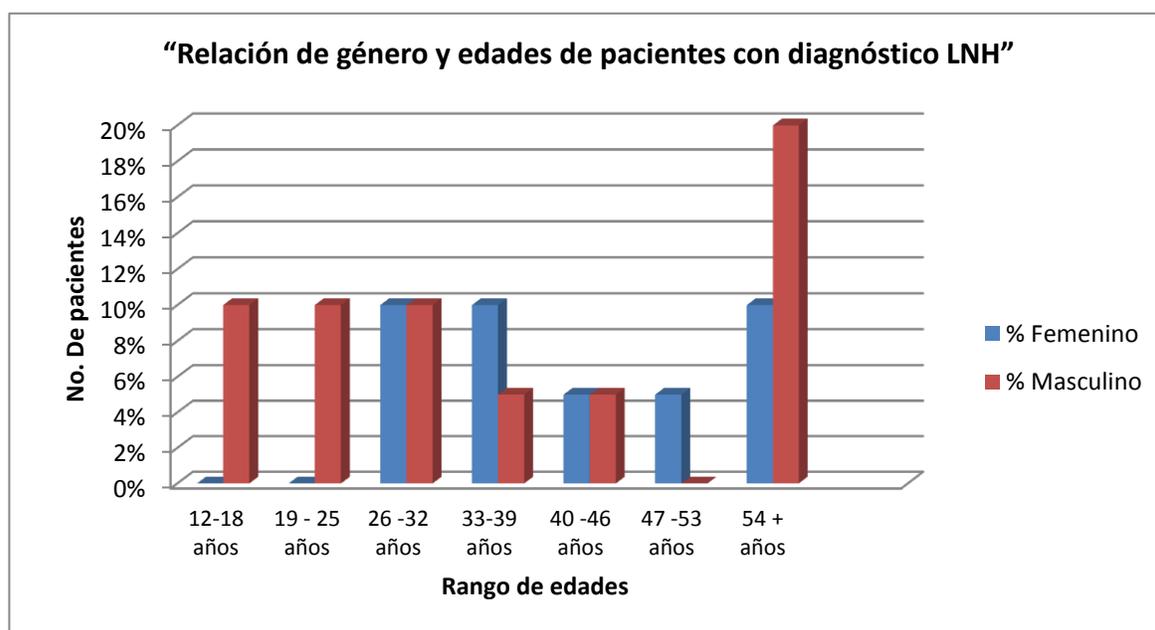


**Tabla No. 2** “Rango de edades de pacientes con diagnóstico LNH y la relación género, durante el mes de Noviembre 2013 y Febrero 2014”

Edad	LNH Femenino	% Frecuencia	LNH Masculino	% Frecuencia
12-18 años	0	0%	2	10%
19 - 25 años	0	0%	2	10%
26 -32 años	2	10%	2	10%
33-39 años	2	10%	1	5%
40 -46 años	1	5%	1	5%
47 -53 años	1	5%	0	0%
54 + años	2	10%	4	20%
Total	8	40%	12	60%

Fuente: Datos experimentales, Noviembre2013-Febrero 2014

**Grafica No. 2** “Relación de género y edades de pacientes con diagnóstico LNH”

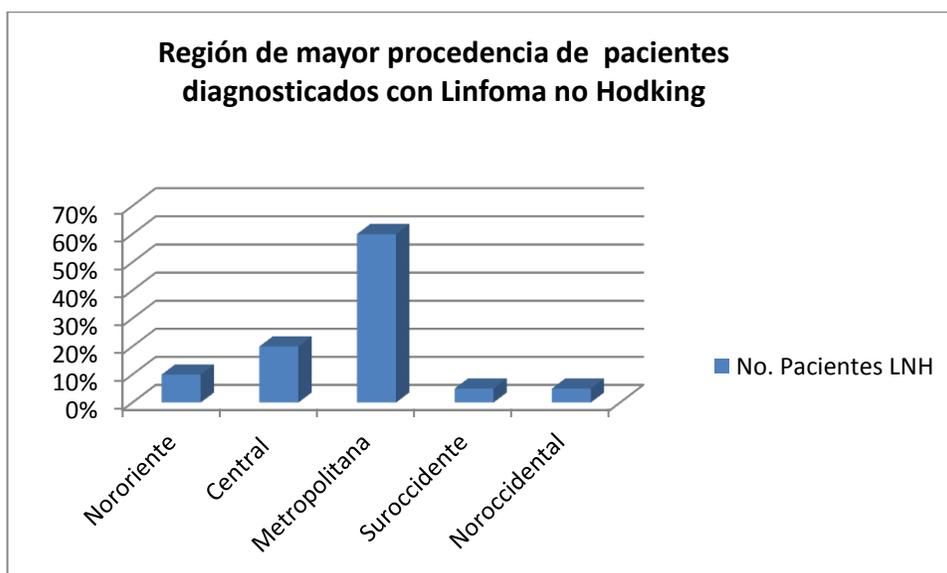


**Tabla No. 3** “Región de mayor procedencia de los pacientes de acuerdo al diagnóstico de LNH que recibieron quimioterapia en la unidad de Hemato - Oncología del Hospital Roosevelt en el periodo de Noviembre 2013 a Febrero 2014”.

Región	Departamento	No. Pacientes LNH	LNH Femenino	LNH Masculino
Nororiental	Santa Rosa	10%	1	1
Central	Escuintla	20%	1	3
Metropolitana	Guatemala	60%	6	6
Suroccidental	San Marcos	5%	0	1
Noroccidental	Quiche	5%	0	1

Fuente: Datos experimentales, Noviembre 2013-Febrero 2014

**Grafica No. 3** “Región de mayor procedencia de pacientes diagnosticados con Linfoma no Hodking”.

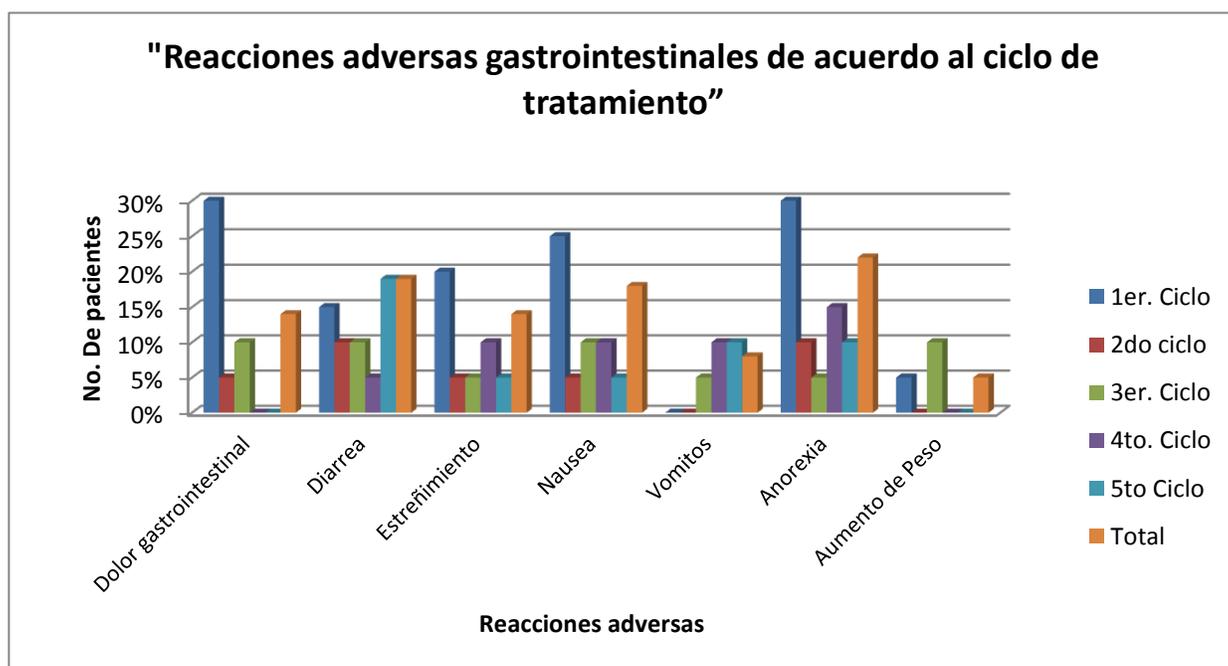


**Tabla No. 4** “Cantidad de pacientes que presentaron reacciones adversas gastrointestinales de acuerdo al ciclo de tratamiento según protocolo establecido en la unidad de Hemato - Oncología de adultos, del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt”

Diagnostico LNH	Ciclo de Quimioterapia										
Reacción Adversa	1er. Ciclo	Frecuencia %	2do ciclo	Frecuencia %	3er. Ciclo	Frecuencia %	4to. Ciclo	Frecuencia %	5to Ciclo	Frecuencia %	Total
Dolor gastrointestinal	6	30%	1	5%	2	10%	0	0%	0	0%	14%
Diarrea	3	15%	2	10%	2	10%	1	5%	2	10%	19%
Estreñimiento	4	20%	1	5%	1	5%	2	10%	1	5%	14%
Nausea	5	25%	1	5%	2	10%	2	10%	1	5%	18%
Vómitos	0	0%	0	0%	1	5%	2	10%	2	10%	8%
Anorexia	6	30%	2	10%	1	5%	3	15%	2	10%	22%
Aumento de Peso	1	5%	0	0%	2	10%	0	0%	0	0%	5%

Fuente: Datos experimentales, Noviembre 2013-Febrero 2014

**Grafica No. 4** “Reacciones adversas gastrointestinales de acuerdo al ciclo de tratamiento”

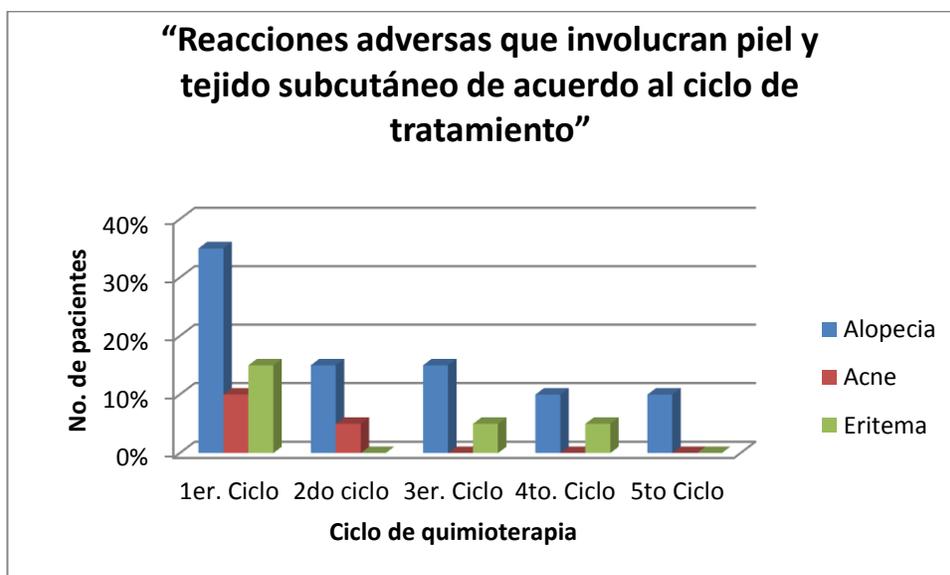


**Tabla No. 5** “Cantidad de pacientes que presentaron reacciones adversas que involucran piel y tejido subcutáneo de acuerdo al ciclo de tratamiento según protocolo establecido en la unidad de Hemato - Oncología de adultos, del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt”

Diagnostico LNH	Ciclo de Quimioterapia										Total
	1er. Ciclo	Frecuencia %	2do ciclo	Frecuencia %	3er. Ciclo	Frecuencia %	4to. Ciclo	Frecuencia %	5to Ciclo	Frecuencia %	
Alopecia	7	35%	3	15%	3	15%	2	10%	2	10%	85%
Acné	2	10%	1	5%	0	0%	0	0%	0	0%	15%
Eritema	3	15%	0	0%	1	5%	1	5%	0	0%	25%

Fuente: Datos experimentales, Noviembre 2013-Febrero 2014

**Grafica No. 5** “Reacciones adversas que involucran piel y tejido subcutáneo de acuerdo al ciclo de tratamiento”

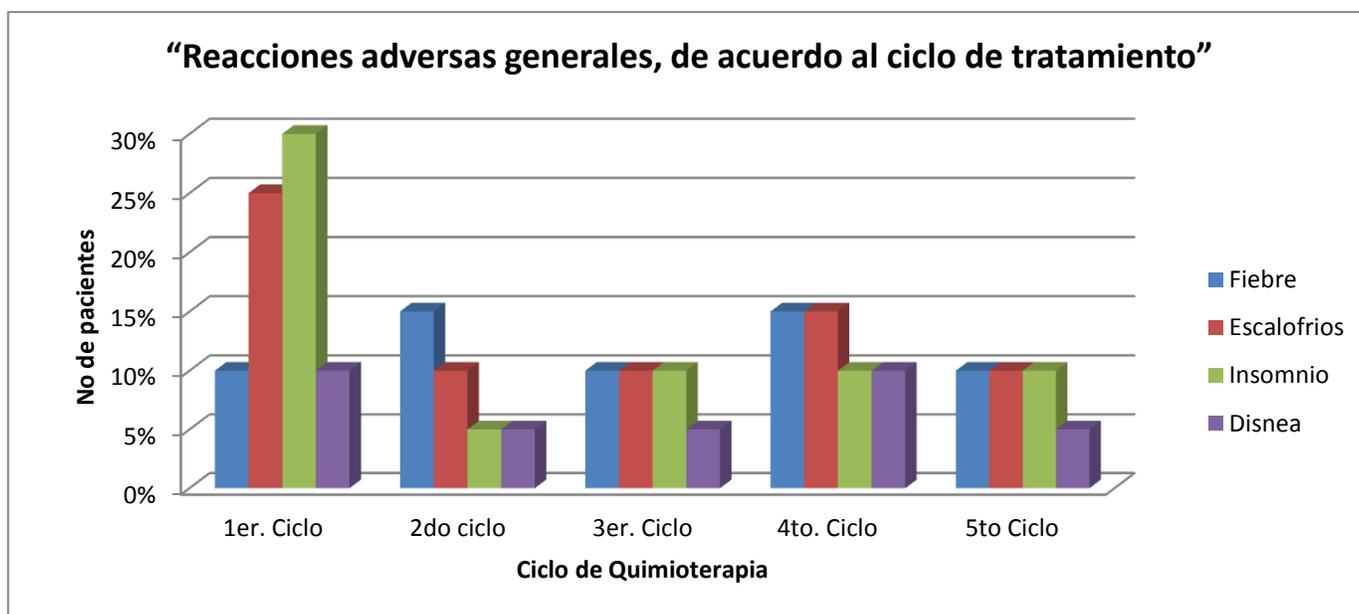


**Tabla No. 6** “Cantidad de pacientes que presentaron reacciones adversas generales, de acuerdo al ciclo de tratamiento según protocolo establecido en la unidad de Hemato - Oncología de adultos, del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt”.

Diagnostico LNH	Ciclo de Quimioterapia										Total
	1er. Ciclo	Frecuencia %	2do ciclo	Frecuencia %	3er. Ciclo	Frecuencia %	4to. Ciclo	Frecuencia %	5to Ciclo	Frecuencia %	
Fiebre	2	10%	3	15%	2	10%	3	15%	2	10%	60%
Escalofríos	5	25%	2	10%	2	10%	3	15%	2	10%	70%
Insomnio	6	30%	1	5%	2	10%	2	10%	2	10%	65%
Disnea	2	10%	1	5%	1	5%	2	10%	1	5%	35%

Fuente: Datos experimentales, Noviembre2013-Febrero 2014

**Grafica No. 6** “Reacciones adversas generales, de acuerdo al ciclo de tratamiento”



**Tabla No. 7** “Reacción adversa presentada por los medicamentos, de acuerdo al grado de causalidad, según el algoritmo de Karch y Lasagna (Ver anexo No. II).

<b>Posibles medicamentos implicados para LNH que presentan los efectos adversos</b>	<b>Efectos adversos presentados</b>
<b>Ciclofosfamida</b>	Gastrointestinales = Definidas Dermatológicos=Definida Generales=Probable
<b>Doxorrubicina</b>	Gastrointestinales =Definida Dermatológicos= Definida Generales=Probable
<b>Vincristina</b>	Gastrointestinales = Definida Dermatológicos= Probable Generales =Probable
<b>Prednisona</b>	Gastrointestinales = Condicional Dermatológicos=Definidas Generales= Condicional

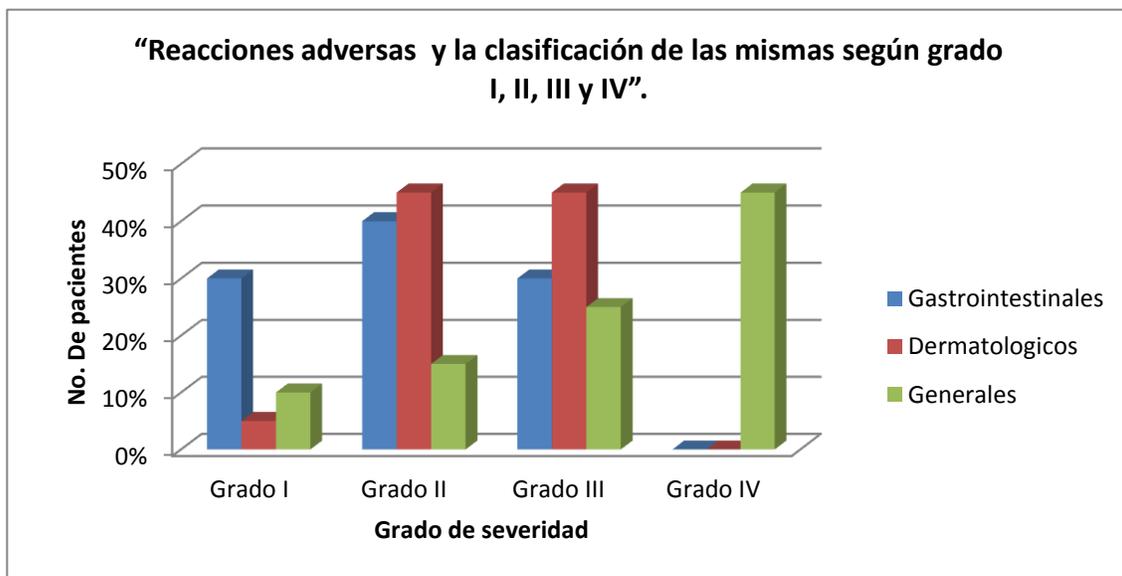
Fuente: Datos experimentales, Noviembre2013-Febrero 2014

**Tabla No. 8** “Porcentaje de las reacciones adversas reportadas por los pacientes con diagnóstico de LNH, luego de la quimioterapia y la clasificación de las mismas según grado I, II, III y IV”.

<b>Grado de severidad de reacciones adversas</b>								
<b>Reacciones</b>	<b>Grado I</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Grado II</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Grado III</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Grado IV</b>	<b>Frecuencia</b>
Gastrointestinales	6	30%	8	40%	6	30%	0	0%
Dermatológicos	1	5%	9	45%	9	45%	0	0%
Generales	2	10%	3	15%	5	25%	9	45%

Fuente: Datos experimentales, Noviembre2013-Febrero 2014

**Grafica No. 8** “Reacciones adversas y la clasificación de las mismas según grado I, II, III y IV”.



## 9. DISCUSION DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos fueron recolectados en un periodo de 4 meses, comprendidos desde Noviembre 2013 a Febrero del 2014. La recolección de los datos se realizó utilizando diversos criterios: Pacientes diagnosticados con LNH que recibieron el esquema de tratamiento de quimioterapia CHOP según el protocolo establecido para pacientes en estadio I de la enfermedad en la Unidad de Hemato-Oncología de adultos, del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt, siguiendo la ficha de recolección de datos (ver anexo No.1), la cual contenía todos los parámetros de interés a ser evaluados.

La muestra total fue de 20 pacientes, de los cuales el 95% corresponde al estadio I de la enfermedad y el 5 % corresponde al estadio III (Ver Gráfica No.1), incluyendo este último estadio debido a la falta de medicamento Rituximab en la Unidad de Hemato - Oncología del Hospital Roosevelt. El protocolo establecido en dicha Unidad establece la adición de Rituximab en el estadio III en relación al protocolo utilizado en el estadio I con la finalidad de evitar la propagación a un órgano que no está justamente adyacente a un ganglio afectado. Por lo que se hace evidente la necesidad en la adquisición de dicho medicamento.

El mayor avance en el tratamiento del Linfoma no Hodgkin en los últimos años es el uso de Rituximab siendo una terapia específica que solo ataca los linfocitos B, que son el origen del LNH sin afectar otras células del organismo. Utilizado en combinación con quimioterapia aumenta significativamente la esperanza de vida de los pacientes con LNH indolente o agresivo sin aumentar los efectos secundarios habituales, pues el medicamento presenta efectos mínimos manejables.

En el estudio realizado la edad y género son factores que destacan un aumento en las probabilidades del padecimiento de LNH. Como los síntomas de LNH son similares a los síntomas de muchas otras enfermedades, por lo general se les confunde y no se trata a tiempo. Siendo los síntomas más comunes fiebre, fatiga y pérdida de peso sin que medie una razón aparente. Estos signos de alerta se deben particularmente después de los 50 años de edad y en general se reporta un mayor riesgo del padecimiento de la enfermedad en hombres que en mujeres. En la unidad de Hemato - Oncología del Hospital Roosevelt

durante el periodo de estudio realizado se mostró un 20% de hombres y un 10 % para mujeres mayores de 50 años diagnosticados con LNH (ver grafica No.2).

La procedencia geográfica fue mayoritaria para el departamento de Guatemala en la región Metropolitana con un 60% , seguido de la región Central con un 20% en el departamento de Escuintla y mostrando un 10% para Santa Rosa en la región del Nororiente. Los departamento de San Marcos y Quiché con un 5% en las regiones Suroccidente y Noroccidente respectivamente.(Ver gráfica No. 3).

Los linfomas son tumores de la sangre que se originan en las células del sistema inmunológico del organismo llamadas linfocitos o glóbulos blancos, según cifras de la Organización Mundial de la Salud(OMS), globalmente se diagnostican alrededor de 356,431 nuevos casos de linfoma no Hodking por año de los cuales 398 son guatemaltecos. Cabe resaltar que las personas de raza blanca tienen más probabilidad de padecer LNH en comparación con las personas de la raza negra o los asiáticos americanos. En el mundo el linfoma no Hodking es más común en países desarrollados, siendo Estados Unidos y Europa los países con las tasas más altas. En el año 2013 se reportaron en la Unidad de Hemato – Oncología del Hospital Roosevelt un total de 46 casos (Ver anexo 3).

Las reacciones adversas presentadas por los pacientes con LNH incluidos en el programa de Farmacovigilancia en la Unidad de Hemato – Oncología se agruparon según la clasificación internacional de signos y síntomas lo cual provee la determinación factible de la categoría de probabilidad del algoritmo de Karch y Lasagna así también la determinación del grado de severidad de las reacciones adversas. Los grupos de reacciones adversas son los siguientes: reacciones gastrointestinales, reacciones que involucran piel y tejido subcutáneo (dermatológicas) y reacciones generales (fiebre, escalofríos, insomnio etc.) dichas reacciones adversas son características en la administración de los medicamentos antineoplásicos: Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona (CHOP).

Aunque el principal objetivo del tratamiento oncológico es prolongar la esperanza de vida del paciente sin afectar drásticamente la calidad de la misma. La agresividad del

tratamiento solo podrá ser determinada mediante el conocimiento de la tolerancia aguda de los tejidos sanos así como de la afectación tardía que pueda acontecer posteriormente.

Actualmente inmersos en una era de múltiples tratamientos combinados, la toxicidad puede presentarse en pacientes que han recibido dosis consideradas seguras de cada uno de los tratamientos administrados y las reacciones pueden ocurrir tras un periodo de tiempo indeterminado y de forma impredecible, lo cual se hace evidente en la aparición de las reacciones gastrointestinales de los pacientes que recibieron CHOP mostrando un 22% de anorexia como reacción adversa mayoritaria (ver tabla No. 4), en los cinco de los seis ciclos establecidos según el protocolo para el padecimiento de LNH.

Para la reacción adversa de diarrea se muestra un 19% síntoma que va íntimamente relacionado con el anteriormente mencionado, ya que los desórdenes alimenticios en los pacientes descompensan la adecuada absorción de los nutrientes en el organismo. El siguiente síntoma que se manifiesta es la náusea con un 18% esto debido a el tejido que recubre las paredes de la boca y del estómago, son especialmente sensibles, por cuanto son células que se multiplican rápidamente, como las células cancerosas lo cual provoca la náusea y los vómitos. La diferencia es que las células normales se reparan a sí mismas, lo que hace que estos efectos secundarios sean temporales caso contrario a la aparición del estreñimiento y el dolor gastrointestinal que se presenta en un 14% de la totalidad de los pacientes y en menor proporción vómitos y aumento de peso con un 8 y 5 % respectivamente. Cabe mencionar la diferencia notable en cuanto al porcentaje de náuseas y vómitos en pacientes (ver gráfica No. 4) esto puede deberse a la previa administración ondasetron como antiemético y que previo a su efecto de acción se manifieste el síntoma de náusea durante la administración de la quimioterapia no así el efecto de vómito en la mayoría de los pacientes. Los síntomas que involucran piel y tejido subcutáneo evidencian que durante el inicio de los ciclos de quimioterapia la pérdida de cabello muestra un 35 % durante el primer ciclo (ver grafica No. 5) teniendo luego una baja la cual se mantiene constante con porcentajes de un 15 a 10%. Mostrando un 85% en la totalidad de los pacientes (ver tabla No. 5) atribuido a la ciclofosfamida y vincristina utilizados en el protocolo de tratamiento (ver tabla No. 7) En cuanto a otras reacciones

como acné y eritema con un 5 % cada uno durante los siguientes ciclos. Esto respecto a la totalidad de pacientes por ciclo de quimioterapia recibido (ver tabla No.5). Los pacientes que reciben un tratamiento con quimioterapia que incluye Ciclofosfamida y Vincristinasuelen perder la mayor parte del cabello en pocas semanas la medicación perjudica a todos los folículos capilares que en ese momento se encuentren en la fase de crecimiento lo que normalmente suele ser el 80 % de todo el vello. Los vellos de la nariz se quiebran aproximadamente de dos a cuatro semanas después de producirse el daño. En la cabeza solo quedan aquellos vellos que ya se encontraban en la fase de descanso del ciclo del cabello durante la quimioterapia. En lo que se refiere a pacientes que presentaron reacciones adversas generales, de acuerdo al ciclo de tratamiento según protocolo establecido se muestra un comportamiento similar a las afecciones que involucran piel y tejido poniendo de manifiesto un 30% para el insomnio y un 25 % para escalofríos (ver grafica 6), mostrándose un 10% para las reacciones disnea y fiebre. Aunque cabe resaltar que los signos y síntomas generales reportados en la bibliografía internacional para la afección de LNH son fiebre, sudoración nocturna, cansancio, anorexia por lo que dichas reacciones adversas reportadas pueden ser probables según el algoritmo de Karch y Lasagna (ver tabla No. 7)con respecto a los medicamentos administrados.Mostrando como reacción adversa general mayoritaria en los pacientes escalofríos con un 70% seguido por insomnioconun65 %.(ver tabla No.6).Dichas reacciones adversas ya sean atribuidas a la medicación o condicionales de la enfermedad muestran un 45 % (ver grafica No.8), en los grados II, III y IV para las reacciones dermatológicas seguidas por un 30 % en cuanto al grado I y III respecto a reacciones gastrointestinales y un 25 % en grado III. Definiendo como grado I a las reacciones que no interfieren con la vida cotidiana de los pacientes no siendo así para las reacciones adversas de grado II las cuales responden a terapia sintomática o al reposo para la mejora de la calidad de vida del paciente seguidas de reacciones adversas grado III las cuales limitan significativamente la capacidad para las actividades cotidianas o de la terapia. Por lo que es necesario el diagnóstico temprano y la aplicación de la terapéutica establecida de dicha enfermedad para evitar la aparición de reacciones de grado IV las cuales incapacitan al paciente a pesar de la terapia sintomática y requiere hospitalización.

## 10. CONCLUSIONES

- 10.1 La edad de mayor incidencia para los pacientes con diagnóstico de LNH que recibieron ciclos de quimioterapia en el periodo de Noviembre 2013 a - Febrero del 2014 son pacientes mayores a 50 años siendo mayoritaria para hombres que para mujeres mostrando un 20% y 10% respectivamente.
- 10.2 La procedencia geográfica de pacientes con LNH fue mayoritaria para la ciudad de Guatemala con un 60 % seguido por el departamento de Escuintla con un 20%.
- 10.3 Los signos y síntomas gastrointestinales de los pacientes con diagnósticos de LNH fueron: Anorexia y Diarrea con un 22 % y 19% respectivamente seguido por náusea con un 18% predominando dichos signos y síntomas durante el primer ciclo de tratamiento.
- 10.4 El signo mayoritario en reacciones adversas que involucran piel y tejido subcutáneo de los pacientes con diagnósticos de LNH es alopecia con un 85%, seguido por eritema con un 25 % en la totalidad de los pacientes.
- 10.5 Los signos y síntomas generales de los pacientes con diagnóstico de LNH fueron escalofríos con un 70 % e insomnio con un 65%
- 10.6 Según los parámetros establecidos por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) se determinó un porcentaje equitativo para los grados II y III de reacciones dermatológicas (45%) y para las reacciones generales grado IV.
- 10.7 Se presentó en menor porcentaje para los grados I y III con un 30% de reacciones gastrointestinales y con un 25 % para reacciones generales, según los parámetros establecidos por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC).

10.8 La Ciclofosfamida, Doxorubicina y Vincristina son causantes de los efectos gastrointestinales mientras que las reacciones dermatológicas se le atribuyen a la Ciclofosfamida, Doxorubicina y Prednisona y las reacciones generales es probable que se manifiesten debido a la administración de la totalidad de medicamentos que se administran en la quimioterapia esto de acuerdo al algoritmo de Karch y Lasagna

10.9 Se logró tener un registro sobre los efectos adversos que provocan los citostáticos en el tratamiento de LNH, de acuerdo a las notificaciones realizadas en la Boleta Amarilla que fueron reportadas al Subcomité de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt.

## 11. RECOMENDACIONES

- 11.1 Orientar a los pacientes en la Unidad de Hemato-Oncología para sobrellevar de una manera más adecuada los efectos adversos que se presenten debido a la terapéutica de la enfermedad.
- 11.2 Concientizar y promover en el personal de salud, la notificación de reacciones adversas presentadas por los medicamentos utilizados en la terapéutica de los pacientes.
- 11.3 Dar continuidad a la Farmacovigilancia en la Unidad de Hemato-Oncología, enfocándose en otras patologías para obtener registros de las reacciones adversas presentadas en la población Guatemalteca debido al uso de medicamentos oncológicos ya que en la actualidad se inician dichos estudios en nuestro país.
- 11.4 Detectar por medio de las boletas de notificación las marcas o lotes de medicamentos que presenten mayor cantidad de efectos adversos.
- 11.5 Informar al Programa Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, sobre la labor de notificación e investigación que realiza la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

## 12. REFERENCIAS

Aldana, J. (Noviembre 2006). Programas de Farmacovigilancia en América Latina.

Disponible en:

<http://www.ciencias.unal.edu.co/unciencias/datafile/cimun/boletines/BOLETIN%2014.pdf>

Autores Varios: Introducción a la Farmacovigilancia. Secretaria de Salud, Dirección General de Control de Insumos para la salud, Centro Nacional de FV. México, enero de 1995, pp 14.

Aroche, R. 2012 “Programa de Farmacovigilancia en la Unidad de Hemato-oncología de Adultos, del Departamento de Medicina Interna, dirigido a pacientes Hospitalizados con Diagnósticos de LLA Y LMA del Hospital Roosevelt.” Tesis Licenciada en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala- Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.

American Cancer Society. 2012. Guía sobre Linfoma No Hodgking.

Disponible en:

<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002315-pdf.pdf>

Bertram & G. Katzung. 2010. Farmacología básica y clínica. 11<sup>a</sup>. Ed. México. Manual moderno. 1182 p.

Castro, I. et al. 2006. Medicamentos citostáticos, 4<sup>a</sup> ed. España. Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales. Guía de utilización. 351 p.

- Campos, A. et. al. (1997). Programa de Detección de Reacciones Adversas a Medicamentos en Pacientes Hospitalizados. Métodos y Resultados de la Fase Piloto. España. Pág. 15.
- Duarte, M. 1999. Importancia de la participación del paciente oncológico que asiste a la Unidad de Hemato-Oncología del hospital Roosevelt en la toma de decisiones en su tratamiento antiemético. Guatemala. Tesis Licenciada en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala- Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica
- Del Valle, M. (2008). Farmacovigilancia del Tratamiento Etiológico de la Enfermedad de Chagas en pacientes del Hospital Roosevelt. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- Evans WE, Relling MV, Rodman JH, et al. (1988) Conventional with individualized chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *NEngl J Med*; 338: 499-505.
- Farmacia Hospitalaria, Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales,(1992). EditaLab.Glaxo. Pág. 91-95; 780-783.
- Fenaux P, Chomienne C, Degos L. (1997) Acute promyelocytic leukemia: biology and treatment. *Semin Oncol*; 24:92-102. 70 104
- Faus, M, et al. 2007. Programa Dáder. Guía de seguimientos farmacoterapéutico: Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada España. La gráfica 43 p.

- Gaitán G, Cerna L. (2010). Implementación del Programa de Farmacovigilancia en el Servicio de Consulta Farmacoterapéutica y Toxicológica –SECOTT- en el Hospital Roosevelt. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Guatemala.
- Grupo IFAS. (1998) Nuevas perspectivas de la Farmacovigilancia en España y en la Unión Europea. Jarpyo. Madrid.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey G, et al. (1999) Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis*; 25:551-73.
- Hunt, M.L., (1990), Training Manual for Intravenous Admixture Personnel, 6th Edition Baxter Healthcare Corporation, USA.
- Impacto de Implementación de un Programa de Farmacovigilancia en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt en los Servicios de Medicina B y D. 1996. Primera parte. Guatemala. Pág.66.
- Impacto de Implementación de un Programa de Farmacovigilancia en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt en los Servicios de Medicina B y D. 1996. Segunda parte. Guatemala.
- Jaramillo, J, 1991. El cáncer. Fundamentos de Oncología. 1ª ed. Costa Rica. Universidad de Costa Rica. 925 p. Vol. 2.
- Kelley, M. 1993. Medicina Interna. 2da ed. Argentina. Médica Panamericana, 524 p
- Lowenberg B, Downing J, Burnett A. (1999) Acute myeloid leukemia. *NEngl J Med*; 341:1051-62.
- Organización Mundial de la Salud. (2004). La Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. OMS. Ginebra.

Programa Nacional de Farmacovigilancia. 2002. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Guatemala Probiomed, 2013:www.probiomed.com.mx

Ruiz, G. 2009. Fundamentos de Hematología. 4ta ed. México, Médica Panamericana. 344 p.

Rocha M.2013“Implementación De Un Programa De Atención Farmacéutica Dirigido A Pacientes Con Linfoma No Hodgking De La Consulta Externa De La unidad De Hematología-Oncología Del Hospital Roosevelt seguimiento Farmacoterapéutico Y Educación Sanitaria.

Sociedad Española de Oncología Médica, 2010. Información sobre Linfoma No Hodgking. Disponible en: <http://www.seom.org/es/infopublico/info-tipos-cancer/linfomas-ymieloma/linfoma-no-hodgking/1505-bibliografia>

Uppsala Monitoring Centre. Organización Mundial de la Salud (2001). Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro deFarmacovigilancia. Uppsala Reports 3, 2006. www.who-umc.org

Velásquez, L. 2008. Farmacología básica y clínica. 18ª ed. España. Médica Panamericana. 1369 p.

Velásquez, I. (Junio 2004) Implementación de un Programa de Farmacovigilancia en el servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Juan de Dios de Sololá. Química Farmacéutica.

Valsecia, M. (s.a.). Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. Cap. 13. Argentina. p. 138 y 140

## 13. ANEXOS

### 13.1 Ficha de Farmacovigilancia

Universidad de San Carlos de Guatemala  
 Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
 Unidad de Hemato-Oncología  
 Departamento de Medicina Interna  
 Hospital Roosevelt

Nombre					Etnia	
Edad		Genero	M	F	No. De Expediente	
Dirección				Municipio		Depto.
Lugar de Trabajo						
Ocupación						

Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

#### 1. Datos Generales

#### 2. Datos de Laboratorio

Prueba	Fecha	Resultado
Trombocitopenia		
Neutrofilos		
Leucopenia		
Mielosupresion		
Heritrocitos		
Plaquetas		
Uricemia		
Creatinemia		
Hiperuricemia		

#### 3. Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Fase de la Enfermedad	Estadío I		Estadío II		Estadío III		Estadío IV	
-----------------------	-----------	--	------------	--	-------------	--	------------	--

#### 4. Tratamiento Especifico

Protocolo LNH CHOP	Dosis Protocolo	Dosis Utilizada
Ciclofosfamida	750 mg/m <sup>2</sup> IV	
Doxorrubicina	50 mg/m <sup>2</sup> IV	
Vincristina	1.4 mg/m <sup>2</sup> IV	
Prednisona	100 mg/m <sup>2</sup> PO	

Protocolo LNH ICE	Dosis Protocolo	Dosis Utilizada
Ifosfamida	5 mg/m <sup>2</sup> IV	
Carboplatino	500 mg/m <sup>2</sup> IV	
Etopósido	100 mg/m <sup>2</sup> día	

Protocolo LNH RCHOP	Dosis Protocolo	Dosis Utilizada
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	
Ciclofosfamida	750 mg/m <sup>2</sup>	
Doxorubicina	50 mg/m <sup>2</sup>	
Vincristina	1.4 mg/m <sup>2</sup>	
Prednisona	100 mg	

## 5. Clasificación de Reacción Adversa

Reacción Adversa	SI	NO	Inicio	Final	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
<b>Gastrointestinales</b>								
Dolor Gastrointestinal								
Diarrea								
Estreñimiento								
Nausea								
Vómitos								
Anorexia								
Aumento de Peso								
Alopecia								
<b>Dermatológicos</b>								
Acné								
Eritema								
<b>Varios</b>								
Fiebre								
Escalofríos								
Insomnio								
Disnea								
Perdida Sensorial								

### Observaciones:

#### Grado de Severidad de las Reacciones Adversas

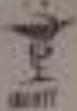
Grado 1: Leve. No interfiere con las actividades normales.

Grado 2: Moderada. Interfiere con la realización de ciertas actividades, pero responde a la terapia sintomática o al reposo.

Grado 3: Severa. Limita significativamente la capacidad para las actividades cotidianas o de la terapia.

Grado 4: Muy Severa. Incapacidad del sujeto a pesar de la terapia sintomática. Requiere hospitalización.

### 13.2 Algoritmo de Decisión Diagnostica


**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**  
**SUB-COMITÉ DE FARMACOVIGILANCIA**  
**Algoritmo de Decisión Diagnostica**

Formulario No. 1

Historia clínica: Indicador G.I.  
 Medicamento sospechoso: OTOP

**A. Toxicidad leve a moderada**

Exacerbación	+1	<input checked="" type="checkbox"/>
Exacerbación grave o recurrente	+1	<input type="checkbox"/>
Algunos síntomas	0	<input type="checkbox"/>
Intolerancia	-1	<input type="checkbox"/>
Beneficio aparente después del cese del medicamento	+1	<input type="checkbox"/>

**B. Compromiso grave**

No comprometido	+1	<input checked="" type="checkbox"/>
Compromiso en información secundaria	+1	<input type="checkbox"/>
Trasero de otro caso	0	<input type="checkbox"/>
Como consecuencia de mala administración	-1	<input type="checkbox"/>

**C. Efecto del cese del medicamento**

Mujer	+1	<input checked="" type="checkbox"/>
No mujer	0	<input type="checkbox"/>
No se cesa y no mejora	-1	<input type="checkbox"/>
No se cesa y mejora	0	<input type="checkbox"/>
No hay información	0	<input type="checkbox"/>
Exacerbación recurrente	0	<input type="checkbox"/>
No se cesa y mejora por otro caso	+1	<input type="checkbox"/>
No se cesa y mejora por tratamiento	+1	<input type="checkbox"/>

**D. Efecto de reexposición al medicamento**

Reacción aguda al re-exponer	+1	<input type="checkbox"/>
Reacción no aguda	-1	<input checked="" type="checkbox"/>
No hay reexposición o reexposición mal hecha	0	<input type="checkbox"/>
Reacción aguda o recurrente	0	<input type="checkbox"/>
Reacción grave aguda	-1	<input type="checkbox"/>

**E. Evidencia de otras alternativas**

Evidencia alternativa más adecuada	0	<input type="checkbox"/>
Evidencia alternativa que o mejor o igual	+1	<input checked="" type="checkbox"/>
No hay información para establecer una explicación alternativa	0	<input type="checkbox"/>
Hay información suficiente para descartar la explicación alternativa	+1	<input type="checkbox"/>

**F. Evidencia consistente con la literatura o reacción de hipersensibilidad**

	+1	<input checked="" type="checkbox"/>
--	----	-------------------------------------

**G. Deposición por otro medicamento**

	+1	<input checked="" type="checkbox"/>
--	----	-------------------------------------

Reacción total:

**4. Categoría de probabilidad**

No Clasificada	FALTA
Probable	+2
Confiante	+3
Fuerte	+4
Probable	+1
Definita	+5

**Conclusión:**  
 No caso  
 Caso  
 Otro

**CONCLUSIÓN**  
 Categoría de probabilidad: Indicador Severo

### 13.3 Pacientes con Quimioterapia en Hospital Roosevelt en 2013.

PACIENTES CON QUIMIOTERAPIA HEMATO-ONCOLOGÍA ENERO-DICIEMBRE 2013			
Pacientes oncología		Pacientes hematología	
CA Mama	99	LLA	105
Linfoma no Hodgkin	46	LMC	78
CA Colon	17	LMA	8
Osteosarcoma	16	MM	8
CA Testicular	15	LLC	6
CA Páncreas	14	Sx. Mielodisplásico	3
Linfoma Hodgkin	12		
CA Ovario	9		
CA Gástrico	7		
CA Cérvix	4		
CA Pulmón	3		
Mola	3		
CA Urotelial	2		
Melanoma	2		
CA Hígado	1		
CA Laringe	1		
CA Pene	1		
Coriocarcinoma	1		
Fibrosarcoma	1		
Histiocitoma	1		
Neuroectodérmico	1		
Rabdomiosarcoma	1		
Sarcoma ovario	1		



**HEMATOLOGÍA  
CONSULTA EXTERNA**

## 13.4 Boleta de Farmacovigilancia.

	DIRECCION GENERAL DE REGULACION, VIGILANCIA Y CONTROL DE LA SALUD DEPARTAMENTO DE REGULACIÓN Y CONTROL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y AFINES UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA Y ENSAYOS CLÍNICOS		F-FV -c-02 Ver. 2 2010 Página 1 de 1	
	CONFIDENCIAL			
<b>NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA A UN MEDICAMENTO</b>				
<ol style="list-style-type: none"> <li>Por favor, notifique todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones graves o raras a otros fármacos (vacunas, productos odontológicos y quirúrgicos, antisépticos, DIU, suturas, lentes de contacto y líquidos también deben ser considerados medicamentos)</li> <li>Notifique en la primera línea el fármaco que considere <b>más sospechoso</b> de haber producido la reacción, o bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos si cree que hay más de uno.</li> <li>Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.</li> <li>No deje de notificar por desconocer una parte de la información que pedimos</li> </ol>				
<b>DATOS DEL PACIENTE</b>				
Apellidos:		Nombres:		
Sexo:	Edad:	Historia Clínica:		
<input type="checkbox"/> Masculino		Con la finalidad de saber si se ha repetido alguna reacción, indique también el número de historia clínica para los pacientes hospitalizados.		
<input type="checkbox"/> Femenino	Peso (Lbs.):			
<b>INFORMACION SOBRE LOS MEDICAMENTOS</b>				
MEDICAMENTO (S) ***** (Indique el nombre comercial)	Dosis diaria y vía de administración	Fecha		Motivo de la Prescripción
		Inicio	Final	
Número de Lote:		Laboratorio:		
Tipo de Evento:				
<input type="checkbox"/> Reacción Adversa al medicamento				
<input type="checkbox"/> Falta de Eficacia				
REACCIONES	Fecha		Desenlace (Recuperado, secuelas, muerte, etc.)	
	Inicio	Final		
<b>OBSERVACIONES ADICIONALES</b>				
<b>DATOS DEL NOTIFICADOR</b>				
Nombre:		Apellidos:		
Centro de Trabajo:		Profesión/Especialidad:		
Email:	Teléfono:	Fecha:		

Br. Edgar Ramírez

**Autor**

Licda. Eleonora Gaitán Izaguirre M. Sc

**Asesora**

Dra. Silvana Torselli

**Co- Asesora**

Amarilis Sarayia Gómez, Ph. D

**Revisora**

Licda. Alma Lucrecia Martínez de Haase

**Directora de Escuela**

**Química Farmacéutica**

Oscar Cobar Pinto, Ph. D

**Decano**