

**REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LAS REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS
EN PACIENTES ONCOLÓGICOS**

ALEJANDRA VELASCO

PAOLA CALLE

WINDY RIASCOS

UNIVERSIDAD SANTIAGO DE CALI

FACULTAD DE SALUD

REGENCIA DE FARMACIA

SANTIAGO DE CALI

2020

**REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LAS REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS
EN PACIENTES ONCOLÓGICOS**

ALEJANDRA VELASCO

PAOLA CALLE

WINDY RIASCOS

DIRECTOR

LUZ DEL CARMEN MOSQUERA HINESTROZA

UNIVERSIDAD SANTIAGO DE CALI

FACULTAD DE SALUD

REGENCIA DE FARMACIA

SANTIAGO DE CALI

2020

CONTENIDO

	Página
Lista de tablas	5
Lista de gráficas	6
Abreviaturas	8
1. INTRODUCCIÓN	9
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
2.1 Antecedentes	12
2.2 Situación Actual	13
2.3 Pregunta de Investigación	14
3. JUSTIFICACIÓN	15
4. OBJETIVOS	
4.1 Objetivo General	17
4.2 Objetivos Específicos	17
5. MARCOS DE REFERENCIAS	
5.1 Marco Teórico	18
5.2 Marco Legal	22
5.3 Marco Contextual	27
5.4 Marco Conceptual	28
5.5 Marco Ético	38
6. METODOLOGÍA	
6.1 Tipo de estudio o diseño	44
6.2 Población de estudio	44
6.3 Muestra	44
6.4 Unidad de análisis	44
6.5 Criterios de selección	
6.5.1 Criterios de inclusión	46
6.5.2 Criterios de exclusión	46
6.6 Instrumento	46
6.7 Fases de la revisión bibliográfica	53

6.8 Limitaciones de la revisión bibliográfica	54
7. ANALISIS Y DISCUSIÓN DE LOS DOCUMENTOS SELECCIONADOS	
CAPITULO I: El cáncer, medicamentos oncológicos y costos	55
CAPITULO II: Epidemiología, tratamientos y síntomas del paciente oncológico	58
CAPITULO III: Principales afecciones nutricionales en pacientes oncológicos debido a sus tratamientos	61
CAPITULO IV: Fármaco proveniente de un recurso natural como protagonista de tratamiento para el cáncer y que sucede con su dosificación	66
CAPITULO V: ¿Puede el Rituximab desencadenar RAM mortales?	70
CAPITULO VI: Pacientes oncológicos, la inmunoterapia y sus reacciones adversas	77
CAPITULO VII: incidencia de RAM a pacientes oncológicos por tratamiento de quimioterapia	81
CAPITULO VIII: Reacciones adversas por Capecitabina y el importante papel que juegan las enfermeras y farmaceutas para prevenirlas	88
CAPITULO IX: Aumento del número de reacciones adversas de fármacos oncológicos en centro hospitalario de Cuba	92
CAPITULO X: Cáncer mundial, Tamoxifeno y sus principales reacciones adversas	96
CAPITULO XI: Las RAM más comunes en pacientes oncológicos	101
CAPITULO XII: Reacciones adversas más comunes	105
8. CRONOGRAMA	108
9. PRESUPUESTO	109
10. CONCLUSIONES	110
11. RECOMENDACIONES	111
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	112

LISTA DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Ficha de consolidación de artículos seleccionados.	47
Tabla 2. Principales síntomas en pacientes oncológicos.	60
Tabla 3. Principales eventos adversos y/o síntomas nutricionales en pacientes oncológicos que reciben tratamiento.	61
Tabla 4. Relaciones de las RAM para las dosis altas y/o bajas.	68
Tabla 5. Condiciones del paciente que recibe el tratamiento de primera línea, Rituximab.	72
Tabla 6. Características demográficas y clínicas.	83
Tabla 7. Distribución de comorbilidades.	85
Tabla 8. Causalidad por RAM en pacientes oncológicos.	94
Tabla 9. RAM más comunes por edad, sexo al igual que el tipo de cáncer con más frecuencia.	94
Tabla 10. Distribución de los principales medicamentos producto de RAM.	106

LISTA DE GRÁFICAS

	Página
Gráfica 1. Casos nuevos y muertes por cáncer según estudio de España en el 2012.	55
Gráfica 2. Casos nuevos de CA en el 2030 y muertes para el año 2035.	56
Gráfica 3. Tipos de CA más comunes en hombres.	58
Gráfica 4. Tipos de CA más comunes en mujeres.	59
Gráfica 5. Cantidad de pacientes por grupo de dosis, según estudio a pacientes con CA, que fueron tratados con Viscum álbum L- del 2003 al 2013.	67
Gráfica 6. RAM según gravedad que presentaron los pacientes del grupo de alta dosis.	68
Gráfica 7. Patologías donde las RAM leves son más frecuentes según caso clínico.	74
Gráfica 8. Pacientes que desencadenaron reacciones adversas graves o tormenta de Citoquinas.	75
Gráfica 9. Reacciones cardiopulmonares fatales asociadas a la primera infusión.	76
Gráfica 10. Pacientes que sufrieron irAE.	79
Gráfica 11. Frecuencia de irAE según el tipo del cáncer.	79
Gráfica 12. Reacciones adversas que presentaron manifestaciones radiológicas.	80
Gráfica 13. Intervalos de edades representadas en porcentajes.	84
Gráfica 14. IMC de la población de estudio.	84
Gráfica 15. Distribución de comorbilidades representadas en porcentajes.	86
Gráfica 16. Clasificación de casos de RAM relacionadas con el uso de Capecitabina en pacientes coreanos.	90
Gráfica 17. Cantidad de casos reportados por grupo profesional de la salud.	94

Gráfica 18. Profesionales que más notificaron RAM.	92
Gráfica 19. RAM en pacientes oncológicos más comunes según estudio realizado en Hospital Docente en Cuba.	93
Gráfica 20. Casos de CA de mama en Colombia reportados en el año 2012.	96
Gráfica 21. Factor de riesgo de padecer cáncer de mama por edad.	97

ABREVIATURAS

CA: Cáncer

RAM: Reacciones Adversas a Medicamentos.

AINE: Antiinflamatorios no Esteroideos.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

INVIMA: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.

MX: Medicamento.

QT: Quimioterapia.

RDT: Radioterapia.

CX: Cirugía.

PCTE: Paciente.

TTO: Tratamiento.

IrAE: Eventos Adversos Relacionados con el Sistema Inmune.

ANCA: Anticuerpos anti – citoplasma de neutrófilos.

VA: Viscum álbum-L.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

CTCAE: Instituto Nacional de Cáncer Common Terminology Criteria for adverse Events

FDA: Administración de medicamentos y alimentos (siglas en inglés)

VO: Vía oral.

IMC: Índice de Masa Corporal.

ADR: Adverse Reactions Medications.

ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de Neutrófilo.

1. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos, sustancias o productos utilizados para modificar o explorar un sistema fisiológico o estado patológico en beneficio del individuo, constituyen la tecnología médica más utilizada en el mundo contemporáneo y han permitido al hombre, a lo largo de la historia, alcanzar avances significativos en su desarrollo y bienestar.⁽¹⁾

La Organización Mundial de la Salud, (OMS) define las reacciones adversas a medicamentos (RAM) como el efecto perjudicial, indeseado y nocivo para el enfermo, que aparece tras su administración con fines diagnósticos o terapéuticos utilizando dosis e indicaciones correctas.⁽²⁾

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) representan un problema de Salud Pública y han adquirido gran importancia mundial; se consideran uno de los principales problemas de la terapia con drogas, al estar asociadas a una elevada morbilidad, mortalidad, disminución del cumplimiento y éxito de la terapia, así como también directa e indirectamente a un elevado costo médico.⁽¹⁾

En el grupo de las afecciones que más prevalecen en este nuevo siglo, el cáncer se ha convertido en una de las causas principales de muerte en todo el mundo. En el 2012, hubo 14 millones de casos nuevos y 8,2 millones de las muertes estuvieron relacionadas con el cáncer. Se plantea que un número de casos nuevos aumentará a 22 millones en las siguientes 2 décadas. Por otra parte, más de 60 % de los casos nuevos en el mundo tienen lugar en África, Asia, Sudamérica y Centroamérica; regiones en las que también ocurren 70 % de las defunciones.⁽³⁾

Según un informe de la Oficina Nacional de Estadísticas e Información, los fallecimientos por tumores malignos ascendieron a 22.532 en el 2012 y superaron las enfermedades del corazón, que causaron 22.234 decesos, lo cual representa un aumento de 4 % en relación con los 21.740 que murieron por cáncer en el 2011.

En cada modalidad de tratamiento hay que establecer un control y vigilancia estricta de las posibles reacciones adversas, es decir, establecer la Farmacovigilancia de cada uno de los fármacos que consume el paciente con cáncer, para poder detectar a tiempo

dichas reacciones y otros posibles problemas relacionados con los medicamentos, para evitar complicaciones que lo hagan abandonar el tratamiento.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los medicamentos son esenciales en la vida del ser humano, ya que nos permiten curar, tratar, detectar o prevenir alguna patología presente en los seres humanos, partiendo de un eje fundamental y es que todos tenemos derecho a la salud, por esta razón, el gobierno tiene la obligación de garantizar la rápida adquisición y acceso a los medicamentos. A su vez, brindar cobertura de medicamentos para tratar a los pacientes con enfermedades persistentes que afectan a gran parte de la población. Pero esto no quiere decir que su uso no este exento de algún tipo de riesgo.

Los medicamentos ya sea por su uso continuo para lograr la eficacia de un tratamiento, diagnóstico o enfermedad, pueden llegar a presentar una reacción adversa, la edad, el sexo, la patología, la interacción físico-química del ser humano y el fármaco (farmacodinamia-farmacocinética), la poli medicación, etc. son causas principales de aparición de una RAM.

Existen medicamentos para tratar infinidad de patologías pero, entre más grave sea el diagnóstico o la patología, mayor precaución y cuidado se debe tener con el paciente. Como se menciona anteriormente, hay muchos factores causantes de una RAM, los pacientes oncológicos, quienes, por su diagnóstico son pacientes los cuales presentan una poli medicación, son tratados con un grupo extenso de fármacos (antineoplásicos, citostáticos, opioides), radioterapias, cirugías, quimioterapias, inmunoterapia, trasplantes de células madres, entre otros procedimientos.

La vida de todos los seres humanos es prioridad, sin importar si padece o no una patología, un paciente oncológico es un paciente de mucho cuidado, control y seguimiento, este a su vez se clasifica como paciente poli medicado, sin olvidar su edad, sexo, sus antecedentes, si sufre otras patologías, si en su familia ya existe alguien el cual padezca esta u otra enfermedad, entre otros antecedentes, cuando a un paciente se le administra un fármaco, se espera tener éxito con la respuesta del tratamiento; pero no se descarta un efecto secundario o una posible reacción adversa del ya mencionado.

Los medicamentos oncológicos se encuentran catalogados como el grupo de fármacos que más produce RAM, debido a su alta toxicidad (American Cancer Society). Todos ellos requieren de un control especial, pues además de ser tóxicos para el paciente al que se le administrara, también pueden dañar al personal que los manipula. ⁽⁴⁾

La organización mundial de la salud (OMS) al ver tantos casos no expuestos de RAM, en conjunto con las entidades competentes y regulatorias de cada país, se vieron en la tarea de promover de manera activa la Farmacovigilancia, para lograr así mayor inspección y control; intentando dar respuesta a la necesidad de generar conocimiento con respecto a la detección y prevención de una RAM. ⁽⁵⁾

Este impacto ha motivado a los equipos clínicos, médicos, enfermeros, químicos farmacéuticos y demás personal de la salud implicado, a dirigir sus esfuerzos en la identificación de aquellos factores de riesgo que aumentan la probabilidad de que los pacientes puedan llegar a presentar complicaciones de salud debido a la aparición RAM, puesto que la seguridad clínica y en especial la que compete a los medicamentos es esencial para la calidad de vida de un paciente. ⁽⁶⁾

Los pacientes en estado crítico, constituyen una población más vulnerable a presentar RAM debido a su fisiopatología y complejidad en su cuidado clínico, los cuales aumentan la probabilidad de que la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico tenga resultados inesperados o nocivos para la evolución del paciente. Pero además de tener un estado de salud complejo, también pueden padecer enfermedades de base agresivas, como lo es el cáncer, el cual es manejado con tratamientos tóxicos y nocivos, como la quimioterapia en los que se utilizan medicamentos oncológicos, que bien es cierto son beneficiosos, pero que se usan con precaución debido a su alta toxicidad y estrecha ventana terapéutica. ⁽⁶⁾

2.1 Antecedentes

Las reacciones adversas a medicamentos se vienen presentando desde hace varios años atrás, El Programa OMS de Vigilancia Farmacéutica Internacional se creó a raíz de la catástrofe de la Talidomida ocurrida en el decenio de 1960, para evitar que se repitiera una crisis semejante y promover la seguridad de los pacientes. ⁽⁷⁾

Aun en circunstancias ideales, existen reacciones adversas graves; estudios confirman que aunque algunas sean prevenibles, se ubican dentro de las seis primeras causas de muerte en algunos países, por encima de la diabetes, neumonía y los accidentes automovilísticos. ⁽¹⁾

Una vez comercializado, el fármaco deja atrás el seguro y resguardado medio científico en el que discurren los ensayos clínicos para convertirse legalmente en un producto de consumo público. Lo más frecuente es que en este momento solo se haya comprobado la eficacia y seguridad a corto plazo en un pequeño número de personas (rara vez superan las 5000), que no abarca a pacientes enfermos de otras afecciones ni a aquellos que reciben otra terapia y además tienden a excluir a los más jóvenes, ancianos y mujeres embarazadas.

Se plantea que un gran número de RAM y factores de riesgo, no salen a la luz hasta años posteriores a la comercialización de un medicamento. Es decir, que al introducir un nuevo medicamento en el tratamiento de una determinada enfermedad, se dispone de escasa información, por lo que deberá ser objeto de una vigilancia especial, siendo una alerta constante para la OMS como ente principal de la salud a nivel mundial, sin contar los casos no reportados por RAM y los que no se les realizó el debido seguimiento habiéndose reportado el caso, se podría denominar como Farmacovigilancia pasiva, la OMS y las entidades de vigilancia para la salud de cada país, se dispusieron a promover la farmacovigilancia de manera activa y así para prevenir la morbilidad, disminuir a su vez la mortalidad, y cumplir con éxito el tratamiento. ⁽¹⁾

2.2 Situación actual

El tratamiento a los pacientes con cáncer se considera multidisciplinario, puesto que requiere el uso de varias terapias simultáneas. Cada tipo de cáncer necesita un tratamiento específico que puede abarcar una o más modalidades, tales como la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia, teniendo en cuenta que el objetivo principal es curar al paciente o prolongar su vida y, de hecho, mejorar la calidad de esta.⁽³⁾

En Colombia son pocos los casos encontrados de RAM en pacientes oncológicos, este enfoque y ayudas bibliográficas aportará al personal de la salud información e interés amplio para la seguridad del paciente.

2.3 Pregunta de Investigación

¿Cuáles son las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes/comunes en pacientes oncológicos?

3. JUSTIFICACIÓN

La presente investigación buscó determinar por medio de revisión bibliográfica de diferentes artículos, revistas de investigación, tesis entre otro tipo de documentos; cuales son las reacciones adversas medicamentosas más comunes en pacientes oncológicos.

Los motivos que llevaron a investigar sobre las reacciones adversas medicamentosas más comunes en pacientes oncológicos, se centró principalmente en la vulnerabilidad de la población expuesta, sea desde la infancia hasta la vejez, y con ello se acompañó de estadísticas y datos que demuestran que los tratamientos para los pacientes que padecen cualquier tipo de cáncer, son los más costosos actualmente y esto va en aumento, todo se acompaña además de que los sistemas de salud no prestan con eficacia y calidad la atención debida a este tipo de población. ⁽⁸⁾

Cabe resaltar la importancia de los pacientes con esta clase de afecciones, llegando a sufrir cambios nutricionales y con esto una clase de sintomatologías que aquejan considerablemente la salud de los mismos. ⁽⁹⁾

La principal utilidad es para las instituciones que presten servicios de salud, ya que al saber por medio de estadísticas presentadas en el presente trabajo sobre las RAM, puedan llegar a elaborar estrategias que logren mitigar esas reacciones adversas a medicamentos en los pacientes que padecen cualquier tipo de cáncer y que su calidad de vida sea mejor, o modificar los programas de Farmacovigilancia activa, cuyo principal objetivo es vigilar, detectar, evaluar, y prevenir los eventos adversos o cualquier otro problema relacionado con el uso de los medicamentos.

Esta clase de esquemas ejerce un pilar fundamental para que las instituciones de salud de todos los países determinen el perfil de seguridad de los medicamentos que sean comercializados, logrando así detectar las reacciones adversas medicamentosas debido a los usos inapropiados, los fallos terapéuticos o complicaciones que se presenten durante cualquier terapia farmacológica. ⁽¹⁰⁾

Es importante dar a conocer las RAM más frecuentes en pacientes oncológicos evidenciando el alto índice que se presenta durante y finalizado el tratamiento, dejando demostrado con casos de investigación donde la salud de los pacientes sufre complicaciones inesperadas debido a los tratamientos de alto riesgo a los cuales son sometidos y el nivel de toxicidad de los citostáticos o antineoplásicos, de igual manera se suministrará información veraz y oportuna sobre las RAM más frecuentes en pacientes oncológicos, las cuales pueden ser consultados en el presente estudio, contribuyendo en la seguridad clínica del paciente y al personal de salud a la hora de ejercer sus labores enfocadas siempre en la vida del paciente, el éxito de su tratamiento y mejora de su calidad de vida, logrando favorecer y aportar de igual manera a las base de datos de la Universidad Santiago de Cali en beneficio de sus estudiantes, docentes y quien le interese intervenir o indagar sobre este tipo de investigaciones sistemáticas.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo General

Identificar por revisión sistemática, las reacciones adversas medicamentosas más comunes en pacientes oncológicos.

4.2. Objetivos Específicos

- Establecer cuáles son los fármacos que más causan reacciones adversas medicamentosas en pacientes oncológicos.
- Identificar en que pacientes se presenta la mayoría de reacciones adversas, teniendo en cuenta su edad y género.
- Detectar cuales son los síntomas más comunes de una RAM (reacción adversa medicamentosa) en pacientes oncológicos.

5. MARCOS DE REFERENCIA

5.1 Marco teórico

Según antecedentes históricos, el hombre es el ser más importante del planeta, esto, por la razón de que es el único que tiene la capacidad de pensar, razonar y según sus vivencias en el pasado y presente, planear y velar por un futuro seguro y prometedor para las próximas generaciones. Razón por la cual proteger su salud es un derecho fundamental y obligatorio, porque es el, quien ha escrito la historia de la existencia y de él dependen los avances y el progreso de la misma. Sin pasar por alto, que las otras especies también importantes para la vida y el mundo como los animales y las plantas cuentan con bienestar y salud por los estudios y progresos científicos del ser humano.

La salud es el estado más importante del ser humano, ya que esta, no solo se refiere a la ausencia de enfermedad, si no que incluye otros factores principales como la parte mental y social, todo esto hace que la persona se encuentre en óptimas condiciones, determinando el completo bienestar de un individuo. ⁽¹¹⁾

En los primeros años, se creía que la presencia de enfermedades se debía a un castigo divino, es decir si una persona se enfermaba se llegaba a la conclusión de que había cometido una mala acción y que la enfermedad era el castigo enviado por los seres supremos. ⁽¹²⁾

Lo anterior hace referencia a más o menos 2.500 años atrás, tiempo en el que aún empezaban descubrimientos científicos, la forma de curar dichos castigos era por medio de hechizos o conjuros haciendo uso de la madre naturaleza, luego con el paso del tiempo y aparición de nuevas generaciones, la ciencia fue y ha ido avanzado cada vez más con el fin de descubrir nuevas formas y elementos para curar y aliviar enfermedades. También han aparecido varios tipos de patologías, desde leves hasta graves y mortales, y aunque hoy en día estemos en un mundo cada vez más tecnológico e innovador, todavía sigue siendo el cáncer una de las enfermedades que no tiene cura.

Como foco de estudio de este trabajo y como parte importante, hay que saber que los medicamentos son tan antiguos como la humanidad, pero como se mencionó anteriormente en esa época eran totalmente obtenidos de la naturaleza. Luego con el

origen de la química, se comenzaron a mezclar con otro tipo de sustancias también naturales y sintéticas, para obtener como resultado lo que hoy en día se conoce como medicamento, dejando atrás el método artesanal donde surgieron las formas farmacéuticas como, por ejemplo: jarabes, tabletas, capsulas, ampollas entre muchas otras, además de los excipientes los cuales aportan color, sabor, olor y demás propiedades organolépticas que determinan, identifican y diferencian un medicamento de otro, la dosis la presentación farmacéutica, pero en especial el principio activo, sustancia que tienen los medicamentos en común, ya que de este depende el efecto terapéutico, como tal tratar, aliviar, prolongar o curar los síntomas o condiciones patológicas del paciente.

El cáncer es una enfermedad conformada por varias complicaciones de salud, esta puede desarrollarse en cualquier parte del cuerpo y tiene la capacidad de propagarse rápidamente por medio de células dañinas, llamadas células cancerosas, por eso, hoy día es una de las mayores causas de muerte en el mundo. Aún no se conoce una cura definitiva para esta patología, pero igual que muchas otras enfermedades mortales, puede ser combatida con tratamientos que tienen por objeto, curarla o mejorar la calidad de vida de la persona que la padezca.⁽¹³⁾

Dentro de los tratamientos para combatir el cáncer se encuentra, la quimioterapia, que es la más común, dicho tratamiento es la mezcla de diferentes tipos de medicamentos oncológicos y se prescribe a un paciente en específico, esto dependiendo del tipo de cáncer y su etapa, está también la radioterapia, y la cirugía. Los medicamentos usados para dar tratamiento al cáncer, son considerados fármacos altamente tóxicos y por esto, aunque cualquier tipo de medicamento puede causar reacciones adversas o complicaciones de salud no intencionada e inesperada en los pacientes, además, los oncológicos son considerados los que más RAM (reacciones adversas a medicamentos) provocan. ⁽⁴⁾

Por lo mencionado anteriormente, esta revisión bibliográfica se basó en revisión de artículos de investigación, con estudios realizados a partir del año 2002 hasta el 2019, teniendo en cuenta los criterios de inclusión, sobre información referente a las RAM (reacciones adversas a medicamentos) en pacientes oncológicos, se logró evidenciar

diferentes tipos de reacciones adversas, medicamentos oncológicos y tratamientos para el cáncer que han sido el foco de estudios para determinar dichas reacciones que pueden presentarse en el tipo de población ya mencionada que son los pacientes oncológicos, y así mismo se identificará las RAM más comunes en este tipo de pacientes.

A continuación, se evidencia la fuente de información con la que se elaboró esta monografía y el periodo de tiempo en el que fueron realizados los artículos de investigación:

Oncología.

- **Año 2002**

Las 10 reacciones adversas a medicamentos más comunes en pacientes oncológicos: ¿qué son importantes para usted?

- **Año 2004**

Complicaciones debidas al tratamiento oncológico que afectan la nutrición.

- **Año 2006**

Reacciones adversas medicamentosas, en una unidad quirúrgica de urgencias.

- **Año 2014**

Tormenta de Citoquinas: reacción adversa inhabitual por Rituximab. Caso Clínico.

- **Año 2017**

Reacciones adversas medicamentosas en pacientes con cáncer, atendidos en el hospital oncológico "Docente" Conrado Benitez.

- **Año 2017**

Reacciones farmacológicas adversas y relacionadas sistema inmunitario a dosis bajas VS. altas de Viscum album L. en pacientes con cáncer.

- **Año 2017**

Incidencia de reacciones adversas asociadas a la administración de quimioterapia en pacientes adultos hospitalizados en la UCI en una clínica de alta complejidad en Cali, Colombia.

- **Año 2017**

Medicamentos para el cáncer, altos precios y desigualdad.

- **Año 2018**

Estudio de consumo y reacciones adversas a Tamoxifeno en Colombia, en el periodo 2010 - 2015

- **AÑO 2018**

Análisis de datos sobre RAM relacionado con Capecitabina en la base de datos del sistema de informes de eventos adversos de Corea.

- **Año 2018**

Reacciones adversas inmunomediadas como predictoras de respuesta en pacientes oncológicos en tratamiento con inmunoterapia.

- **Año 2019**

5.2 Marco Legal

RESOLUCIÓN 1383 DE 2013: por el cual se adopta el plan decenal para el control de cáncer en Colombia (2012- 2021).⁽¹⁴⁾

- El plan decenal para el control del cáncer en Colombia busca a partir de la evidencia científica existente y de los lineamientos establecidos en el modelo para el control del cáncer en Colombia, sentar bases para controlar los factores de riesgo, reducir la mortalidad evitable por cáncer y mejorar la calidad de vida de los pacientes que padecen esta enfermedad.

LEY 1384 DE 2010: Ley Sandra Ceballos, por la cual se establecen las acciones para la atención integral del cáncer en Colombia.⁽¹⁵⁾

- **Artículo 4°:**
Nuevas tecnologías en cáncer: se entiende por nuevas tecnologías, la aplicación del conocimiento empírico y científico a una finalidad práctica, para lo

cual se requieren nuevos medicamentos, equipos y dispositivos médicos, procedimientos médicos y quirúrgicos y modelos organizativos y sistemas de apoyo necesarios para su empleo en la atención a los pacientes.

- **Artículo 7°:**

Prestación de servicios oncológicos: La prestación de servicios oncológicos en Colombia seguirá de manera obligatoria los parámetros establecidos en la presente ley, basados en las guías de práctica clínica, y los protocolos de manejo, que garantizan atención integral, oportuna y pertinente.

RESOLUCIÓN 8430 DE 1993: por el cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Todo estudio, investigación o experimentación que implique seres humanos deberá acogerse a las normas de esta resolución ⁽¹⁶⁾

- **Título I, Artículo1°:** las disposiciones de estas normas científicas tienen por objeto los requisitos para el desarrollo de la actividad investigativa en salud.
- **Título I, Artículo4°:** La investigación para la salud comprende el desarrollo de acciones que contribuyan:
 - a. Al conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos.
 - b. Al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social.
 - c. A la prevención y control de los problemas de salud.
 - d. Al conocimiento y evaluación de los efectos nocivos del ambiente en la salud.
 - e. Al estudio de las técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud.⁽¹⁶⁾

RESOLUCIÓN 1403, MAYO 14 DE 2007: Por la cual se determina el Modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico, se adopta el Manual de Condiciones Esenciales y Procedimientos y se dictan otras disposiciones. ⁽¹⁷⁾

- **Artículo 1°:** La presente resolución tiene por objeto determinar los criterios administrativos y técnicos generales del Modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico y adoptar el Manual de condiciones esenciales y procedimientos del Servicio Farmacéutico.
- **Artículo 2°:** El Modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico y el Manual de Condiciones Esenciales y Procedimientos, así como las demás disposiciones contenidas en la presente resolución, se aplicarán a toda persona que realice una o más actividades y/o procesos del servicio farmacéutico, especialmente, a los prestadores de servicios de salud, incluyendo a los que operen en cualquiera de los regímenes de excepción contemplados en el artículo 279 de la Ley 100 de 1993 y a todo establecimiento farmacéutico donde se almacenen, comercialicen, distribuyan o dispensen medicamentos y dispositivos médicos o se realice cualquier otra actividad y/o proceso del servicio farmacéutico.
- **Artículo 3°:** En desarrollo del artículo 6° del Decreto 2200 de 2005, el servicio farmacéutico tendrá como objetivos primordiales los siguientes:
 1. **Promoción:** Promover y propiciar estilos de vida saludables y el uso adecuado de medicamentos y dispositivos médicos.
 2. **Prevención:** Prevenir factores de riesgo derivados del uso inadecuado de medicamentos y dispositivos médicos, así como los problemas relacionados con su uso.
 3. **Suministro:** Suministrar los medicamentos y dispositivos médicos e informar a los pacientes sobre su uso adecuado.
 4. **Atención farmacéutica:** Ofrecer atención farmacéutica a los pacientes que la requieren, realizando las intervenciones necesarias para el cumplimiento de la farmacoterapia prescrita por el facultativo.
- **Artículo 5°:** De conformidad con lo previsto en el artículo 7° del Decreto 2200 de 2005, el servicio farmacéutico realizará funciones como:

Participación en programas: Tomar parte en la creación y/o desarrollo de programas relacionados con los medicamentos, especialmente los de farmacovigilancia, uso de antibióticos y uso adecuado de medicamentos y dispositivos médicos.

(17)

DECRETO 3518 DE 2006: Por el cual se crea y se reglamenta el sistema de vigilancia en salud pública y se dictan otras disposiciones.⁽¹⁸⁾

RESOLUCIÓN 1441 de 2013: Por la cual se definen los procedimientos y condiciones que deben cumplir los Prestadores de Servicios de Salud para habilitar los servicios y se dictan otras disposiciones.⁽¹⁹⁾

RESOLUCIÓN 3974 OCTUBRE 21 DE 2009: Por la cual se adoptan unas determinaciones en relación con la cuenta de alto costo.⁽²⁰⁾

Considerando:

Que para la inclusión de otras enfermedades se considera conveniente atender criterios de selección y priorización tales como: i) su importancia relativa en la carga de enfermedad del país, ii) el carácter permanente o crónico de la enfermedad, iii) la disponibilidad o el actual desarrollo de guías de atención integral, iv) las posibilidades de prevención de la enfermedad, y v) el costo de la enfermedad para el Sistema General de Seguridad Social en Salud.

- **Artículo 1:** enfermedades de alto costo

Para los efectos del artículo 1o del Decreto 2699 de 2007, sin perjuicio de lo establecido en la Resolución 2565 de 2007, téngase como enfermedades de alto costo, las siguientes:

- a) Cáncer de cérvix.
- b) Cáncer de mama.
- c) Cáncer de estómago.
- d) Cáncer de colon y recto.
- e) Cáncer de próstata.
- f) Leucemia linfocítica aguda.
- g) Leucemia mieloide aguda.
- h) Linfoma Hodgkin's.
- i) Linfoma no Hodgkin's.
- j) Epilepsia.
- k) Artritis reumatoide.

l) Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

ACUERDO 260 FEBRERO 04 DE 2004: Por el cual se define el régimen de pagos compartidos y cuotas moderadoras dentro del Sistema General de Seguridad Social en Salud.⁽²¹⁾

- **Artículo 1° Cuotas moderadoras:** Las cuotas moderadoras tienen por objeto regular la utilización del servicio de salud y estimular su buen uso, promoviendo en los afiliados la inscripción en los programas de atención integral desarrollados por las EPS.
- **Artículo 2° Copagos:** Los copagos son los aportes en dinero que corresponden a una parte del valor del servicio demandado y tienen como finalidad ayudar a financiar el sistema.
- **Artículo 3° Aplicación de las cuotas moderadoras y copagos:** Las cuotas moderadoras serán aplicables a los afiliados cotizantes y a sus beneficiarios, mientras que los copagos se aplicarán única y exclusivamente a los afiliados beneficiarios.
- **Artículo 5° Principios para la aplicación de cuotas moderadoras y de copagos:**

En la aplicación de cuotas moderadoras y copagos, deberán respetarse los siguientes principios básicos:

1. Equidad.
 2. Información al usuario.
 3. Aplicación general.
 4. No simultaneidad.
- **Artículo 6°:** Servicios sujetos al cobro de cuotas moderadoras.
 - **Artículo 7°:** Servicios sujetos al cobro de copagos.

Deberán aplicarse copagos a todos los servicios contenidos en el plan obligatorio de salud, con excepción de:

1. Servicios de promoción y prevención.
2. Programas de control en atención materno infantil.
3. Programas de control en atención de las enfermedades transmisibles.
4. Enfermedades catastróficas o de alto costo.
5. La atención inicial de urgencias.
6. Los servicios enunciados en el artículo precedente.
 - **Artículo 13°:** Autonomía de las EPS.

5.3 Marco contextual

Control integral del cáncer:

Declárese el cáncer como una enfermedad de interés en Salud Pública y prioridad nacional para la República de Colombia. El control integral del cáncer de la población colombiana considero los aspectos contemplados por el instituto nacional de cancerología, apoyado con la asesoría permanente de las sociedades científicas clínicas y/o quirúrgicas relacionadas directamente con temas de oncología y un representante de las asociaciones de pacientes debidamente organizadas y avaladas por el ministerio de la protección social, que determinó acciones de promoción y prevención, detección temprana, tratamiento, rehabilitación y cuidados paliativos. ⁽¹⁵⁾

Dentro de lo mencionado anteriormente es importante considerar que a un paciente oncológico fácilmente se le pueden sumar más complicaciones de salud al momento de abordar su situación con el cáncer en cuanto a las intenciones de curar o tratar dicha enfermedad, esto por la razón de que, si cualquier medicamento puede desencadenar una reacción adversa, ahora bien los fármacos oncológicos son considerados los medicamentos con más potencial para causar una RAM debido a su alto grado de toxicidad. Como ya se menciona, la idea es trabajar para mejorar cada vez la forma en como las entidades competentes presten atención a este tipo de población que son los pacientes oncológicos. Lo primero es promoción y prevención para que cada vez sea menor la cifra de individuos que desarrollen el cáncer posterior a eso, trabajar para una

detección temprana y cuidados pertinentes. También es indispensable el papel que cumple las buenas prácticas de administración de terapias, tratamientos y medicamentos tanto como los programas de farmacovigilancia, para restar complicaciones de salud en el paciente oncológico.

5.4 Marco conceptual

Medicamentos:

Uno o más fármacos, con otro tipo de sustancias como excipientes los cuales conforman una forma farmacéutica, que cuenta con propiedades que tienen como función el tratamiento, prevención, paliación, diagnóstico o rehabilitación de enfermedades.⁽²²⁾

Medicamentos oncológicos:

Fármacos que se emplean para el tratamiento, prevención, paliación, diagnóstico o rehabilitación del cáncer. Estos tipos de fármacos pueden ser:

- Fármacos o agentes Genotóxicos
- Fármacos Anti- metabolitos

Estos son algunos de los fármacos empleados en la quimioterapia:

- Carboplatino
- Cisplatino
- Ciclofosfamida
- Doxorubicina
- Entre otros

Hay que tener en cuenta que cada fármaco tiene una acción y efecto diferente, aunque todos sean empleados en quimioterapia.⁽²²⁾

Reacciones adversas medicamentosas (RAM):

Respuesta al uso de un medicamento, que resulta nociva, pero es inesperada y no intencionada.

Las reacciones adversas se clasifican en:

- Tipo A: dependientes de las dosis
- Tipo B: raras (impredecibles)
- Tipo C: por el uso prolongado del medicamento
- Tipo D: aparece después de haber dejado de usar el medicamento

También las reacciones adversas se clasifican según la causalidad, lo cual se refiere a la causa y efecto, es decir en casos particulares.

Esas causalidades son:

- Definitiva:
Una RAM definitiva hace referencia a un acontecimiento clínico, o 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. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, con una re-exposición concluyente.⁽²³⁾
- Probable:
Un acontecimiento clínico, o alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable, en relación con la administración al 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 para asignar esta definición.⁽²³⁾

- **Posible:**

Un acontecimiento clínico, o alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, y 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. ⁽²³⁾

- **Improbable:**

Un acontecimiento clínico, o 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 plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. ⁽²³⁾

Paciente oncológico:

Es una persona enferma de cáncer, que es atendida por el personal de la salud idóneo para tratar, prevenir, curar y aliviar dicha enfermedad.

También se hacen tratamientos y pruebas diagnósticas a los pacientes que aún no son considerados oncológicos, pero que cuentan con alguna sospecha clínica de la enfermedad. Esto con el fin de prevenir a tiempo el desarrollo de la patología. ⁽²⁴⁾

Quimioterapia:

Como su nombre lo dice, es la terapia que se emplea como tratamiento para el cáncer.

Esta consiste en la adecuación de varios fármacos, que actúan destruyendo las células cancerígenas y evita que estas se desarrollen y se multipliquen, es decir que la quimioterapia puede, curar, disminuir y aliviar los síntomas del cáncer, hay que tener en cuenta que la quimioterapia es el resultado de fármacos muy fuertes y dañinos, ya que atacan las células sanas y se esperan efectos secundarios molestos para el paciente. ⁽²⁵⁾

Algunos de esos efectos pueden ser:

- Daño en las células sanas, incluyendo células importantes del cuerpo como las de la médula ósea, folículos capilares, las de revestimiento de la boca y tubo digestivo.
- Contraer infecciones de forma fácil
- Cansancio fácil
- Entumecimiento y dolor en el cuerpo
- Sangrar fácilmente
- Úlceras bucales, boca seca e hinchazón en la cavidad oral
- Pérdida de peso y poco apetito
- Vómito, diarrea, malestar estomacal
- Pérdida de cabello
- Quimio cerebro (problemas para pensar y recordar)

Diferentes tipos de quimioterapia:

- Quimioterapia estándar
- Terapia dirigida
- Inmunoterapia

Premedicación quimioterapéutica:

Se trata del conjunto de fármacos que se le administran al paciente antes de iniciar la quimioterapia, con el fin de prevenir o mitigar los efectos secundarios y no deseados de este tratamiento.⁽²⁶⁾

Dentro de la premedicación se encuentran fármacos corticoides, antagonistas de receptores de serotonina, inhibidores de neuroquina y antagonistas de receptores de histamina, entre otros.

Algunos de ellos son:

- Ondansetron.
- Dexametasona.
- Cortisona.
- Hidrocortisona.

- Prednisona.
- Metoclopramida.
- Prednisolona.
- Clorfenamina.

Radioterapia:

Es también una forma de tratamiento para el cáncer, esta consiste en el uso de rayos X u otras partículas con una alta potencia para destruir células cancerosas, y a la vez retardar el crecimiento del tumor sin dañar el tejido sano, cerca de la zona donde se encuentra el tumor. Es considerada un tratamiento eficaz para ciertos tipos de cáncer, esta también genera efectos secundarios, pero en este caso, dependerán del paciente, su estado de salud y el tipo de cáncer que padezca.⁽²⁷⁾

Algunos tipos de radioterapia son:

Con haz externo:

- Radioterapia conformacional tridimensional
- Radioterapia de intensidad modulada
- Terapia con haz de protones
- Radioterapia guiada por imágenes
- Radioterapia estereostática

Radioterapia interna o braquiterapia:

- Implantes permanentes
- Radioterapia interna temporal (inyecciones, tubos o catéteres)
- Aplicadores especiales

Cáncer:

La palabra cáncer, abarca un grupo de varias enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales, que crecen, se dividen y se diseminan de forma descontrolada, sobrepasando a las células normales y pasa en cualquier parte del

cuerpo. El cáncer no es una sola enfermedad ya que existen muchos tipos de él: cáncer de pulmón, de seno, de colon, de sangre, entre muchos otros. ⁽⁸⁾

El cáncer se clasifica en etapas:

- Etapa 0:
Cambios celulares que generan la multiplicación descontrolada y capacidad de invasión. Es la etapa más larga de la enfermedad y se denomina, fase de inducción.
- Etapa IA:
Esta segunda etapa se llama fase in situ. Se caracteriza por la existencia de la lesión cancerosa microscópica localizada en el tejido donde se ha originado. Aquí puede decirse que su diagnóstico es una detección precoz.
- Etapa IIA:
Aquí, la lesión comienza a extenderse fuera de su localización de origen e invade tejidos u órganos adyacentes. Esta es la fase de invasión local.
- Metástasis:
En esta etapa, la enfermedad se disemina fuera de su lugar de origen, apareciendo lesiones tumorales a distancia, denominadas metástasis.
- Etapa IV Fase Terminal:
Esta fase se caracteriza por la existencia de una enfermedad oncológica avanzada, progresiva e irreversible. ⁽²⁸⁾

Siendo las etapas 1 y 2 menor, ya que en estas etapas el cáncer aún no se ha propagado, o no tanto y las etapas 3 y 4 significan una mayor propagación de las células cancerosas, estas etapas ayudan a saber qué tipo de tratamiento necesita el paciente.

Farmacovigilancia:

Farmacovigilancia es la ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los eventos adversos o cualquier otro problema relacionado con medicamentos. La farmacovigilancia es el pilar fundamental para que el país determine realmente el perfil de seguridad de los medicamentos que son comercializados, de esta forma se pueden detectar entre otras: reacciones adversas, usos inapropiados, fallos terapéuticos y complicaciones no detectadas durante la etapa de investigación de los medicamentos. ⁽¹⁰⁾

Error de medicación:

Se entiende como error de medicación cualquier incidente previsible relacionado con un uso inadecuado de los medicamentos que pueda causar daño en el paciente. Los errores de medicación se producen por fallos en el proceso de utilización de los medicamentos. No se deben considerar como errores humanos, pensando que la solución es encontrar al culpable del error sino como errores de sistema donde se debe analizar las circunstancias o los motivos que llevaron al error para que no se vuelva a repetir. ⁽²⁹⁾

Epidemiología:

La epidemiología es el estudio de la distribución y los determinantes de estados o eventos (en particular de enfermedades) relacionados con salud y la aplicación de esos estudios al control de enfermedades y otros problemas de salud.

Hay diversos métodos para llevar a cabo investigaciones epidemiológicas: la vigilancia y los estudios descriptivos se pueden utilizar para analizar la distribución, y los estudios analíticos permiten analizar los factores determinantes. ⁽³⁰⁾

Diagnóstico:

Se conoce como diagnóstico, al análisis de resultados hallados en un proceso, serie de pruebas o exámenes que tiene como fin identificar el estado de salud de un individuo. Existe un diagnóstico cuando el profesional de la salud competente, determina que el paciente padece de alguna enfermedad o problemas en su salud.

El diagnóstico es resultado de síntomas que ha presentado el paciente, a veces es necesario hacer pruebas, como se nombró anteriormente, exámenes o ciertos tipos de procesos para así determinar un diagnóstico, pero en otros casos el médico puede dar un diagnóstico inmediato solo usando sus conocimientos como profesional, esto generalmente en casos de que el paciente presente síntomas leves, por ejemplo, una gripe o cuadro viral.⁽³¹⁾

Uso racional de los medicamentos:

En 1985, en la conferencia de expertos Nairobi, la utilización de medicamentos pasó a ocupar el primer plano de la agenda internacional. Se consensuó el uso racional de medicamentos (URM). Esto se trata de que los pacientes reciban la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes, durante el periodo de tiempo adecuado y al menor costo posible para ellos y la comunidad (OMS, 1985).

El URM abarca la adquisición, producción, distribución, almacenamiento, dispensación, prescripción y utilización, entendiéndolas como parte del mismo proceso.

En mayo de 2010, en una publicación de la OMS, se divulgó que se calculaba que más de la mitad de los medicamentos se prescribían, dispensaban o vendían de forma inapropiada y que la mitad de los pacientes no los tomaban correctamente. El uso incorrecto de fármacos abarca la polifarmacia; consumo excesivo de antibióticos e inyecciones; la prescripción no ajustada a directrices clínicas; automedicación inapropiada; siendo las principales complicaciones que se encuentran mayormente en el uso incorrecto de los medicamentos.

El uso incorrecto de los medicamentos, genera un escenario nocivo para los pacientes y trae consigo importantes consecuencias a nivel de la salud pública: resistencia a los antimicrobianos, reacciones adversas a los medicamentos, errores de medicación, desperdicio de recursos, pérdida de confianza del paciente, etc.

La prescripción de un fármaco es un proceso deductivo, basado en información acerca de un problema de salud. La prescripción debe ser precedida por adecuada anamnesis, para llegar a un diagnóstico presuntivo, e indicar el medicamento adecuado.⁽³²⁾

Según la OMS la prescripción debe tener presente:

- Definir los problemas del paciente.
- Especificar los objetivos terapéuticos.
- Diseñar un esquema terapéutico apropiado para el paciente.
- Escribir la receta (iniciar el tratamiento.)
- Brindar información, instrucciones y advertencias.
- Supervisar la evolución del tratamiento.

Radiología:

Es una rama de la medicina que utiliza la tecnología imagenológica para diagnosticar y tratar una enfermedad, se puede dividir en dos áreas diferentes:⁽³³⁾

✓ **Radiología diagnóstica:**

Es una ayuda que les sirve a los profesionales de la salud para ver estructuras dentro del cuerpo mediante imágenes, que pueden:

- Diagnosticar causas de síntomas.
- Supervisar como está respondiendo el cuerpo frente a un tratamiento que el paciente este recibiendo para una enfermedad o afección.
- Detectar y diagnosticar diferentes tipos de enfermedades como cáncer de mama, cáncer de colón cardiopatías, entre otras.

Los tipos más comunes de exámenes radiológicos de diagnóstico incluyen:

- Tomografía computarizada (TC), también conocida como tomografía axial computarizada (TAC), que incluye angiotomografía por TC.
- Fluoroscopia con escaneo, que incluye tránsito esofagogastroduodenal y enema opaco.
- Resonancia magnética (RM) y angiografía por resonancia magnética (ARM).
- Mamografía.
- Medicina nuclear, la cual abarca exámenes como una gammagrafía ósea, gammagrafía de tiroides y prueba de esfuerzo con talio.
- Radiografías simples, que incluyen radiografía de tórax.
- Tomografía por emisión de positrones, también llamada imágenes por TEP o gammagrafía por TEP, o TEP por TC cuando se combina con la tomografía computarizada.
- Ultrasonido.

✓ **Radiología intervencionista:**

Los radiólogos intervencionistas son médicos que utilizan imágenes tales como tomografía computarizada (TC), ecografía, resonancia magnética (RM) y fluoroscopia para ayudar a guiar los procedimientos. Las imágenes son útiles para el médico al introducir catéteres (sondas), alambres y otros instrumentos y herramientas pequeñas en su cuerpo. Esto particularmente se considera para incisiones (cortes) pequeñas.

Los médicos pueden usar esta tecnología para diagnosticar o tratar afecciones en casi cualquier parte del cuerpo, en lugar de tener que mirar directamente dentro de su cuerpo a través de un endoscopio (cámara) o con una cirugía abierta.

Los radiólogos intervencionistas con frecuencia están involucrados en el tratamiento de cánceres o tumores, bloqueos en arterias y venas, miomas uterinos, dolor de espalda, problemas hepáticos y renales.⁽³³⁾

El médico no hará ninguna incisión (corte) o solo una muy pequeña. Usted rara vez necesita quedarse en el hospital después del procedimiento. La mayoría de los pacientes necesita solamente sedación moderada (medicinas para ayudarlo a relajarse).

Los ejemplos de procedimientos radiológicos intervencionistas incluyen:

- Angiografía o angioplastia y colocación de stent (endoprótesis vascular)
- Embolización para controlar el sangrado.
- Tratamientos contra el cáncer, incluso embolización de tumor mediante quimioembolización o radioembolización con Y-90.
- Ablación de tumor por radiofrecuencia, crioablación o ablación por microondas.
- Vertebroplastia y cifoplastia.
- Biopsias por punción de diferentes órganos, como los pulmones y la tiroides.
- Biopsia de mama, guiada ya sea por técnicas estereotácticas o de ultrasonido.
- Embolización de las arterias uterinas.
- Colocación de sonda de alimentación.
- Colocación de catéter para acceso venoso.

5.5 Marco ético

Declaración de Helsinki:

Se trata de una serie de recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975, por la 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y por la 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989. ⁽³⁴⁾

Principios básicos:

1. La investigación en seres humanos debe atenerse a principios científicos generalmente aceptados y debe basarse tanto en experimentos de laboratorio y con animales, realizados en forma adecuada.
2. El diseño y la ejecución de cada procedimiento experimental en seres humanos deben formularse claramente en un protocolo experimental que debe enviarse a un comité independiente debidamente designado para su consideración, observaciones y consejos.
3. La investigación biomédica en seres humanos debe ser realizada solo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un profesional médico competente en los aspectos clínicos. La responsabilidad por el ser humano debe siempre recaer sobre una medicamente calificada, nunca sobre el individuo sujeto a la investigación, aunque él haya otorgado su consentimiento.
4. La investigación biomédica en seres humanos no puede realizarse legítimamente a menos que la importancia del objetivo guarde proporción con el riesgo inherente para la persona que toma parte de ella.
5. Todo proyecto de investigación biomédica en seres humanos debe ir pedido de una minuciosa evaluación de los riesgos predecibles en comparación con los beneficios previsibles para el participante o para otros, la preocupación por el interés del individuo debe siempre prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
6. Siempre debe respetarse el derecho del participante en la investigación para proteger su integridad. Deben tomarse todas las precauciones del caso para respetar la vida privada del participante y para reducir al mínimo el impacto del estudio en la integridad física y mental del paciente y en su personalidad
7. Los médicos deben de abstenerse de emprender proyectos de investigación en seres humanos a menos que tengan la certeza de que los peligros que entrañan se consideran predecibles. Los médicos deben interrumpir todo investigación si se determina que los peligros sobrepasan los posibles beneficios.
8. Al publicar los resultados de su investigación, el medico está obligado a mantener la exactitud de los resultados. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan

a los principios descritos en esta declaración no deben ser aceptados por su población.

9. En toda investigación en seres humanos, se debe dar a cada posible participante suficiente información sobre los objetivos, métodos, beneficios, previstos y posibles peligros del estudio y las molestias que puede acarrear. Se le debe informar que es libre de abstenerse a participar en el estudio y que es libre de revocar en cualquier momento el consentimiento que ha otorgado para participar.
10. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe ser especialmente cuidadoso si en el participante se ha formado una condición de dependencia con él o si consiente bajo coacción. En este caso el consentimiento informado debe obtenerlo un médico que no tome parte de la investigación y que tenga completa independencia de esa relación oficial.
11. En el caso de incapacidad legal, el consentimiento informado debe obtenerse del tutor legal de conformidad con la legislación nacional. Cuando la incapacidad física o mental hace imposible obtener un consentimiento informado, o cuando el participante es menor de edad, un permiso otorgado por un paciente responsable reemplaza al del participante de conformidad con la legislación nacional. Cuando el menor de edad esta de hecho capacitado para otorgar su consentimiento, debe obtenerse además el consentimiento por parte del menor, el consentimiento otorgado por su tutor legal
12. El protocolo de investigación debe siempre contener una declaración de las consideraciones éticas que van aparejadas y debe indicar que se cumple con los principios enunciados en la presente declaración. ⁽³⁴⁾

Principios fundamentales e internacionales de Bioética:

En 1979, los bioeticistas Tom L. Beauchamp y James F. Childress, definieron los cuatro principios de la bioética:

Autonomía, No Maleficencia, beneficencia y Justicia. En un primer momento definieron que estos principios son prima facie, esto es, que se vinculan (son obligatorios) siempre y cuando no colisionen entre ellos, en cuyo caso habrá de dar prioridad a uno u a otro,

dependiendo del caso. Sin embargo, en 2013 Beauchamp considera que los principios deben ser especificados para aplicarlos a los análisis de casos concretos, ósea, deben ser discutidos y determinados por el caso concreto a nivel casuístico.⁽³⁵⁾

Principio de autonomía:

La autonomía expresa la capacidad para darse normas o reglas a uno mismo sin influencia de presiones. El principio de autonomía tiene un carácter imperativo y debe respetarse como norma, excepto cuando se dan situaciones en que las personas puedan no ser autónomas o presenten una autonomía disminuida (personas en estado vegetativo o con daño cerebral, etc.), en cuyo caso será necesario justificar porque no existe autonomía o por que esta se encuentra disminuida. En el ámbito médico, el consentimiento informado es la máxima expresión de este principio de autonomía, constituyendo un derecho del paciente y un deber del médico, pues las preferencias y los valores del enfermo son primordiales desde el punto de vista ético y suponen que el objetivo del médico es respetar esta autonomía porque se trata de la salud del paciente.

⁽³⁵⁾

Principio de beneficencia:

Obligación de actuar en beneficio de otros, promoviendo sus legítimos intereses y suprimiendo prejuicios. En medicina promueve el mejor interés del paciente, pero sin tener en cuenta la opinión de este. Supone que el médico posee una información y conocimientos en los que el paciente carece, por lo que aquel sabe (y por tanto decide) lo más conveniente para este. Es decir “todo para el paciente, pero sin contar con él”. Un primer obstáculo al realizar este principio es que desestima la opinión del paciente, primer involucrado y afectado por la situación prescindiendo de su opinión debido a su falta de conocimientos médicos. Sin embargo, las preferencias individuales de médicos y pacientes pueden discrepar respecto a que es perjuicio y que es beneficio. Por ello, es difícil defender la primacía de este principio, pues si se toman decisiones medicas desde este, se dejan de lado otros principios validos como la autonomía y la justicia.⁽³⁵⁾

Principio de no maleficencia:

Abstenerse intencionadamente de realizar actos que puedan causar daño o perjudicar a otros. Es un imperativo ético válido para todos, no solo en el ámbito biomédico sino en todos los sectores de la vida humana. En medicina sin embargo este principio debe encontrar una interpretación adecuada pues a veces las actuaciones médicas dañan para obtener un bien. Entonces de lo que se trata es de no perjudicar innecesariamente a otros. El análisis de este principio va de la mano con el de beneficencia, para que prevalezca el beneficio sobre el perjuicio. ⁽³⁵⁾

Principio de justicia:

Tratar a cada uno como corresponda con la finalidad de disminuir las situaciones de desigualdad (ideología, social, cultural, económica, etc.). En nuestra sociedad, aunque en el ámbito sanitario la igualdad entre todos los hombres es solo una aspiración se pretende que todos sean menos desiguales, por lo que se impone la obligación de tratar igual a los iguales y desigual a los desiguales para disminuir las situaciones de desigualdad. El principio de justicia puede doblarse en dos: un principio formal (tratar igual a los iguales y desigual a los desiguales) y un principio material (determinar las características relevantes para la distribución de los recursos sanitarios: necesidades personales, mérito, capacidad económica, esfuerzo personal). ⁽³⁵⁾

Resolución N° 008430 del 4 de octubre de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud y en seres humanos.

(16)

TITULO III: DE LAS INVESTIGACIONES DE NUEVOS RECURSOS PROFILÁCTICOS, DE DIAGNÓSTICO, TERAPEUTICOS Y DE REHABILITACIÓN.

CAPITULO II: DE LA INVESTIGACIÓN FARMACOLÓGICA.

Artículo 54: las investigaciones de medicamentos en la farmacología clínica comprende la secuencia de estudios que se llevan a cabo desde que se administra por primera vez

al ser humano, hasta que se obtienen datos sobre su eficacia y seguridad terapéutica en grandes grupos de población.⁽¹⁶⁾

Artículo 55. Todas las investigaciones en farmacología clínica que se realicen, deberán estar precedidas por estudios preclínicos completos que incluyan características fisicoquímicas actividad farmacológica, toxicidad, farmacocinética, absorción, distribución, metabolismo y excreción del medicamento en diferentes especies animales; frecuencias, vías de administración y duración de las dosis estudiadas que puedan servir como base para la seguridad de su administración en el ser humano; también se requieren estudios sobre mutagénesis, teratogénesis y carcinogénesis.

6. METODOLOGÍA

6.1 Tipo de estudio o diseño

El proyecto de investigación que se llevó a cabo, fue un estudio descriptivo transversal individual. Es de este tipo de estudio, porque se pretendió describir las reacciones adversas medicamentosas en pacientes oncológicos, estableciendo una relación entre la enfermedad y la clase de los medicamentos utilizados en este tipo de afecciones, para contribuir a temas de salud pública, atención farmacéutica, servicios farmacéuticos, ciencia y tecnología.

6.2 Población de estudio

Se revisó un total de 31 documentos, incluidos artículos de investigación, casos clínicos, tesis, revistas entre otros de similares características, cuya finalidad fue la de contribuir de manera positiva al tema abordado en la presente monografía.

6.3 Muestra

De los 31 documentos estudiados, se recolectó una muestra a conveniencia, teniendo en cuenta criterios de inclusión, los cuales están descritos más adelante. Esta muestra correspondió a un total de 12 documentos de los cuales 3 fueron tesis de grado, 1 caso clínico, 2 capítulos y 6 artículos.

6.4 Unidad de análisis

Los artículos finalmente seleccionados contaron con suficiente contenido para responder al cuestionamiento que abarca la pregunta problema, al igual que el reflejar resultados estadísticos para así mismo brindar conclusiones y diversas recomendaciones.

Los artículos y demás documentos de investigación fueron:

Artículos:

1. Medicamentos para el cáncer: altos precios y desigualdad.
2. Reacciones Adversas Medicamentosas en pacientes con cáncer atendidos en Hospital Docente “Conrado Benítez”.

3. Reacciones adversas inmunomediadas como predictoras de respuesta en pacientes oncológicos en tratamiento con inmunoterapia
4. Reacciones farmacológicas adversas y relacionadas con el sistema inmunitario a dosis iniciales bajas versus altas de *Viscum álbum* L. en pacientes con cáncer.
5. Reacciones adversas a medicamentos en una unidad quirúrgica de urgencia.
6. Las 10 reacciones adversas a medicamentos más comunes en pacientes oncológicos: ¿qué son importantes para usted?

Tesis:

1. Estudio de consumo y reacciones adversas a Tamoxifeno en Colombia para el periodo 2012-2015.
2. Incidencia de Reacciones Adversas Asociadas a la Administración de Quimioterapia en pacientes adultos hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos en una Clínica de Alta Complejidad en Cali, Colombia.
3. Reacciones adversas medicamentosas en pacientes Hospitalizados.

Capítulos:

1. Oncología.
2. Complicaciones debidas al tratamiento oncológico que afecta la nutrición.

Caso clínico:

1. Tormenta de citoquinas: reacción adversa inhabitual por Rituximab.

6.5 Criterios de selección

6.5.1 Criterios de inclusión

- Documentos que contengan información exclusivamente de pacientes oncológicos.
- Datos estadísticos con base a casos nuevos y muertes por cáncer, al igual que estadísticas referentes a edad y género.
- Reacciones adversas medicamentosas en pacientes oncológicos.
- Medicamentos oncológicos.
- Desde el año 2002 hasta el año 2019.
- Artículos en inglés y español.

6.5.2 Criterios de exclusión

- Estudios de investigación anteriores al año 2002.
- Artículos cuya disponibilidad de la información, solo acceda al resumen.
- Artículos y/o documentos que no cuenten con datos estadísticos.

6.6 Instrumento

La consolidación de la información se obtuvo partiendo de revisiones bibliográficas en diferentes documentos como tesis, revistas, artículos de investigación, extraídas ya sea de bases de datos digitales autorizadas de la biblioteca virtual de la Universidad Santiago de Cali, u otras plataformas que ayudaron a abordar el tema principal de la presente monografía.

Tabla 1: *ficha de consolidación de artículos seleccionados.*

Nombre del Artículo	Lugar y Fecha	Objetivo del Artículo	Metodología	Resultados
Reacciones adversas medicamentosas en pacientes con cáncer atendidos en Hospital Docente "Conrado Benítez"	Santiago de Cuba, 2017 Hospital Conrado Benítez	Determinar las RAM más frecuentes, los medicamentos que repercutieron en ello y que clase de profesional hizo la debida notificación.	Estudio descriptivo y transversal a 42 pacientes con reacciones adversas medicamentosas.	RAM más común: leucopenia en 22 pacientes de los 42 (52,3%) y el medicamento causante de mayor RAM es la Ciclofosfamida
Complicaciones debidas al tratamiento oncológico que afectan a la nutrición	Sociedad Española de Oncología médica, 2006	Identificar cuáles son las principales complicaciones en la nutrición de los pacientes oncológicos debido al tratamiento que reciben	Estudio descriptivo en pacientes del Hospital Comarcal Don Benito que reciben tratamiento oncológico para derivar las principales complicaciones nutricionales	Pérdida del apetito, síntoma más común, seguido de náuseas y vómitos más frecuente por Quimioterapia, la estomatitis es la complicación oral más frecuente y la toxicidad que más se presenta por quimio y radioterapia es la diarrea.
Estudio de consumo y reacciones adversas a Tamoxifeno en Colombia,	Universidad de Ciencias aplicadas y ambientales, Bogotá D.C, 2018	Evaluar el consumo y reacciones adversas a Tamoxifeno en Colombia para el	Investigación de tipo descriptiva de reacciones adversas a Tamoxifeno y	Periodo 2010-2015 las reacciones adversas reportadas al INVIMA por Tamoxifeno, solo fueron 10 casos en

periodo 2010-2015		periodo 2010-2015	cálculo de consumo	Bogotá 3 (30%), y en Medellín 7 (70%), por edad en el mismo periodo: 40-49 4 casos, 50-59 1 caso, 60-69 3 casos, 70-79 1 caso y de 80-89 1 caso.
Oncología	Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 2002	Plantear modalidades del tratamiento para el cáncer	Estudio epidemiológico de enfermedades neoplásicas que permitan determinar incidencia y mortalidad del Cáncer, así mismo los tratamientos	Cirugía: tratamiento más antiguo, método curativo en tumores sólidos. Radioterapia: efecto biológico por radiaciones ionizantes, se ubica en contacto directo con el tejido a tratar. Quimioterapia: base de tratamiento de tumores diseminados.
Medicamentos para el Cáncer	Campaña No es Sano, Abril del 2018, España	Revisar la problemática del cáncer en términos epidemiológicos, principales tratamientos y condiciones de acceso a fármacos oncológicos	Estudio descriptivo de fuentes de información y bases de datos autorizadas	Para el año 2012, 14,1 millones de casos nuevos de Cáncer, 8,2 millones murieron por esta causa de las cuales 4,3 fueron prematuras. Al 2030 habrá 21,6 millones de casos nuevos y al 2035 el número de

				<p>muerdes aumentará a 14 millones de personas. El gasto global pasó en el 2015 de 107 mil millones de dólares a 113 mil millones de dólares en el 2016, y se asume que al 2021 alcanzara los 147 mil millones de dólares.</p>
<p>Incidencia de RA asociadas a la administración de quimioterapia en pacientes adultos hospitalizados en la UCI en una clínica de alta complejidad en Cali Colombia</p>	<p>Universidad ICESI, facultad de ciencias naturales Cali, Colombia 2017</p>	<p>Determinar la incidencia de reacciones adversas asociadas a la administración de quimioterapia en pacientes adultos hospitalizados en UCI de clínica Fundación valle de Lili.</p>	<p>Estudio prospectivo observacional descriptivo longitudinal iniciado en el primer semestre del 2017 en una clínica de alta complejidad en pacientes adultos hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) que se les prescribió Quimioterapia. El estudio se realizó en la Fundación Valle del Lili, clínica de alta complejidad, específicamente en la UCI adultos oncológica.</p>	<p>El total de las RAM presentadas tras la administración de Quimioterapia en la Unidad de Cuidado Intensivo en los nueve pacientes fue de 15 RAM, en las que se encontró un máximo de 4 RAM presentadas en un solo paciente. Adicionalmente se encontró que las RAM más común fueron la anemia (3 casos), neutropenia (3 casos) y la trombocitopenia (2 casos). Tras aplicar el algoritmo de Naranjo se halló que de las 15 RAM presentadas 6 fueron de causalidad posible y 9 de causalidad probable, representado como</p>

				el 40% y 60% respectivamente.
Reacciones adversas medicamentosas en una unidad quirúrgica de urgencia	La Habana Cuba, Hospital Militar Central, 2014	Caracterizar las RAM en pacientes operados en la unidad quirúrgica de urgencias del Hospital Militar Central	Se realizó un estudio observacional, prospectivo, descriptivo. Se emplearon los métodos de farmacovigilancia pasiva y activa y la notificación espontánea de RAM mediante la vigilancia intensiva de pacientes hospitalizados en la Unidad Quirúrgica de Urgencia del Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto", durante el 2010.	De los pacientes que se sometieron a vigilancia activa y pasiva durante el acto quirúrgico y la estancia en recuperaciones, 65 presentaron al menos una RAM (3,05%), con un índice de aparición por paciente del 1,12 % (73 RAM en 65 pacientes). Predominó el sexo femenino con 45 pacientes (69,2 %) sobre el masculino con 20 casos (30,8 %).
Las 10 RAM más comunes en pacientes oncológicos: que son importantes para usted?	Monash University, Departament o de Farmacia, Australia, 2004	Evaluar la incidencia, la previsibilidad, evitabilidad y gravedad de las RAM en pacientes oncológicos.	Pacientes hospitalizados en el Centro de Cáncer Peter MacCallum Australia, el 28 de febrero al 2 de 2000 fueron seleccionados para entrevistas sobre los síntomas relacionados con su terapia con medicamentos. También se revisaron las historias clínicas.	Ciento sesenta y siete pacientes asociados con 171 admisiones fueron entrevistados. Cuatrocientos cincuenta y cuatro ADR fueron identificados en 127 (74,3%) de admisiones separadas (media ADR por admisión 2.7, rango 0-18). Ochenta y ocho por ciento de las RAM fueron predecibles. De estos, 1,6% se

			La causalidad, previsibilidad, evitabilidad y Ty severi- se evaluaron para cada ADR.	clasificó como sin duda puede prevenir y 46,1%, probablemente evitable. Las diez reacciones adversas más comunes fueron estreñimiento, náuseas, vómitos, fatiga, alopecia, somnolencia, mielo supresión, las reacciones de la piel, anorexia, mucositis y diarrea.
Reacciones adversas inmunomediadas como predictores de respuesta en pacientes oncológicos en tratamiento con inmunoterapia	Elsevier España 09 agosto 2019	Identificar la incidencia de reacciones adversas inmunomediadas (IRAE, immune related adverse Events (eventos adversos relacionados con el sistema inmune)), con y sin manifestaciones radiológicas, y correlacionarla con la respuesta al tratamiento inmunoterápico.	Estudio retrospectivo a 79 pacientes, con cáncer de pulmón, renal y melanoma en estado IV, tratados con fármacos inmunoterápicos.	El 27,8% de los pacientes sufrieron irAE. Estas reacciones fueron más frecuentes en pacientes con melanoma (40,9% de los pacientes). Más de la mitad de las reacciones (59,1%) presentaron manifestaciones radiológicas a modo de neumonitis, colitis, hipofisis, tiroiditis y miocarditis
Tormenta de citoquinas, reacción adversa inhabitual por rituximab. Caso clínico	Revista médica de Chile, febrero 2017	Demostrar y crear el primer caso reportado en la literatura en que una tormenta de citoquinas se asocia al uso de	Estudio descriptivo, de un caso clínico de un paciente portador de vasculitis asociada a ANCA (anticuerpos	Las reacciones adversas severas a rituximab son poco frecuentes, pero potencialmente letales.

		rituximab en vasculitis.	anticitoplasma de neutrófilos)	
Reacciones farmacológicas adversas y relacionadas con el sistema inmunitario a dosis iniciales bajas versus altas de Viscum álbum L. en pacientes con cáncer.	Diciembre Revista de Phytomedicine - Alemania 2017	Investigamos los perfiles de RAM relacionados con la terapia VA subcutánea que comienza con dosis bajas recomendadas versus dosis más altas que las recomendadas.	Estudio de cohorte retrospectivo, se evaluaron los registros médicos de 1361 pacientes con cáncer tratados entre 2003 y 2013.	De 1361 pacientes con cáncer, 516 (38%) comenzaron con una dosis baja recomendada de VA (≤ 0.02 mg) y 845 (62%) comenzaron con una dosis más alta (> 0.02 mg). Los grupos no difirieron por edad o sexo, pero se observaron diferencias significativas para el tipo ($p < 0.001$) y el estadio del cáncer ($p = 0.05$).

Análisis de datos sobre reacciones adversas a medicamentos relacionados con capecitabina de la base de datos del sistema de informes de eventos adversos de Corea	Revista europea de enfermería oncológica. 2018	El propósito de este estudio fue evaluar las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) asociadas con el uso de capecitabina en pacientes coreanos.	Los datos de todos los informes relacionados con la capecitabina, generados entre enero de 2011 y diciembre de 2014 se obtuvieron de la base de datos del Sistema de Informe de Eventos Adversos de Corea.	Las reacciones adversas relacionadas con la capecitabina más comúnmente reportadas involucraron trastornos del sistema gastrointestinal (324, 30.3%), incluyendo diarrea, náuseas, vómitos y estomatitis, seguidas de reacciones cutáneas y de apéndice (220, 20.6%), que incluyeron síntomas como decoloración de la piel / trastorno / sequedad, picor, y erupción
---	--	---	--	--

6.7 Fases de la revisión bibliográfica

Inicialmente se planteó la estrategia completa de búsqueda electrónica, donde se usó diversas bases de datos como Science Direct, Scielo, Gale Onefile/Informe Académico, Elsevier, entre otras bases de datos multidisciplinarias extraídas de la página de la biblioteca de la Universidad Santiago de Cali (<http://biblioteca.usc.edu.co/index.php/recursos-electronicos/bases-de-datos>), dentro de los límites utilizados se tuvo en cuenta artículos de investigación y demás estudios comprendidos entre los años 2002 hasta el año 2019, tomando este rango tiempo, debido a los antecedentes históricos frente el tema y al inicio de la farmacovigilancia desde lo sucedido con la talidomida, de igual manera de valoró los artículos en idioma español e inglés, tesis de Colombia, donde la población debe ser pacientes oncológicos, con el fin

de dar a conocer que todas las personas pueden sufrir reacciones adversas medicamentosas a terapia farmacológica oncológica.

6.8 Limitaciones de la revisión bibliográfica

Dentro de los riesgos o limitaciones que se encontraron a la hora de hacer las revisiones bibliográficas realizadas, fue encontrar poca literatura referente al tema principal, o que los temas que estuvieran relacionados no fueran tan profundos o que no describieran con exactitud los resultados que se aspiró en obtener; de igual manera que no se encontraran documentos o paginas confiables.

7. ANALISIS Y DISCUSIÓN DE LOS DOCUMENTOS SELECCIONADOS

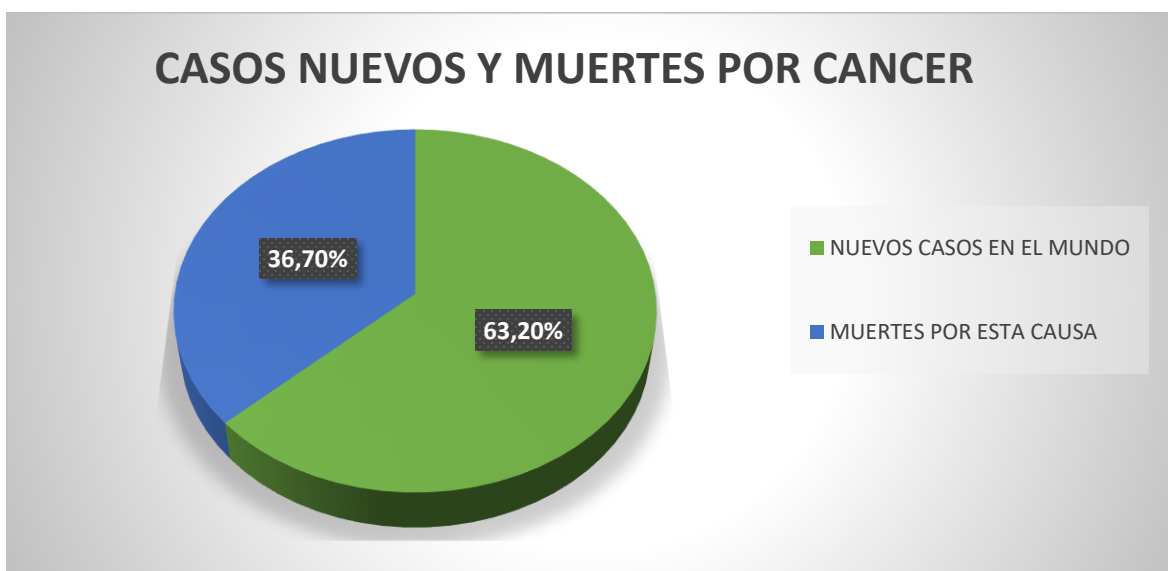
CAPITULO I: EL CANCER, MEDICAMENTOS ONCOLOGICOS Y COSTOS

A nivel mundial, curar el cáncer se ha convertido en una prioridad y un reto para los profesionales de la salud y para los servicios sanitarios, pero para los pacientes que tienen este diagnóstico; y día a día se enfrentan a una enfermedad, a pesar de los avances de ciencia y tecnología, sigue siendo una de las principales causas de muerte en el mundo.

Dentro de los sistemas de salud, la palabra cáncer expresa una gran preocupación, ya que las consecuencias de esta enfermedad sobrepasan los límites de la atención médica, e influye en diversas variables como lo son económicas, sociales y culturales.

Según estudio realizado en España publicado en Abril del 2018, la campaña “No Es Sano”, evidencian casos de cáncer en el mundo a partir del año 2012, las muertes por esta causa y una visión a futuro sobre los nuevos casos de cáncer en el mundo, al igual que el costo de acceso a los tratamientos oncológicos.

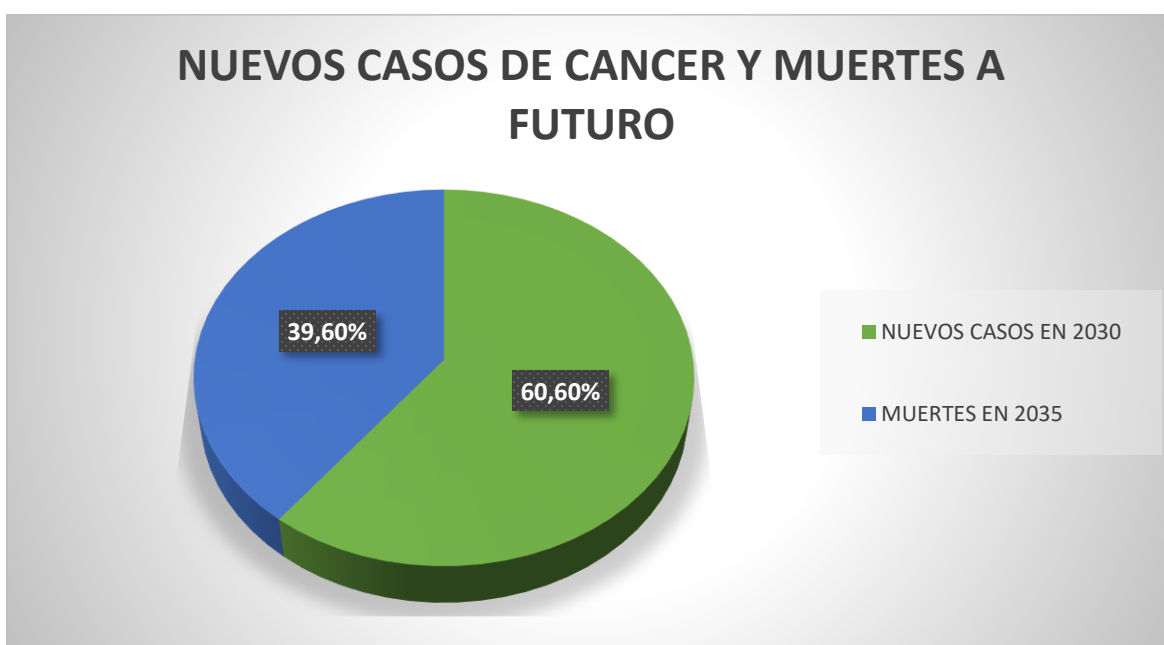
Las siguientes graficas evidencian lo ya anteriormente mencionado.



GRAFICA 1: Casos nuevos y muertes por cáncer según estudio realizado en España en el año 2012.

El 63,20% reflejado en la gráfica equivale a 14.1 millones de personas en el mundo, las cuales adquirieron la enfermedad, se presentó un 36,70% de muertes, dando un total de 8,2 millones de personas, y de esas muertes se dio un total de 4,3 millones de muertes fueron prematuras.

Se calcula que para el año 2030 se habrá alcanzado 21,6 millones de casos nuevos (60,60%) y para el 2035, el número de muertes por esta causa puede llegar a alcanzar más de 14 millones de personas (39,60%) en el mundo.⁽⁸⁾



GRAFICA 2: Casos nuevos de cáncer en el 2030 y muertes para el año 2035.

En continentes como Asia, África, América del Sur y Central son los que concentran el 70% de muertes por cáncer a nivel mundial.

Todo lo anterior debido en su gran parte a que las estructuras de salud son deficientes, escasas y los diagnósticos llegan demasiado tarde, ya ha avanzado y alcanza su peor pronóstico, siendo la lejanía de los centros de salud una de las variables más predominantes para el no oportuno diagnóstico ni atención, al igual que la deficiencia en el transporte, el área geográfica, abandono del trabajo y del hogar.⁽⁸⁾

Los tipos de cáncer más comunes en el mundo según el sexo son en primer lugar para los hombres, cáncer de próstata y en las mujeres el cáncer de mama.

Gracias a los avances científicos en los últimos años, el acceso a los medicamentos seguros, eficaces y de excelente calidad, constituyen un eje fundamental dentro del derecho de la salud, pero una de las principales barreras para el acceso a los tratamientos farmacológicos de tipo oncológico, son los altos precios de los mismos, de igual manera, así como avanza la ciencia, también ha aumentado en los últimos años el precio de los nuevos medicamentos.

Algunas estadísticas de costos en el mercado de la Oncología.

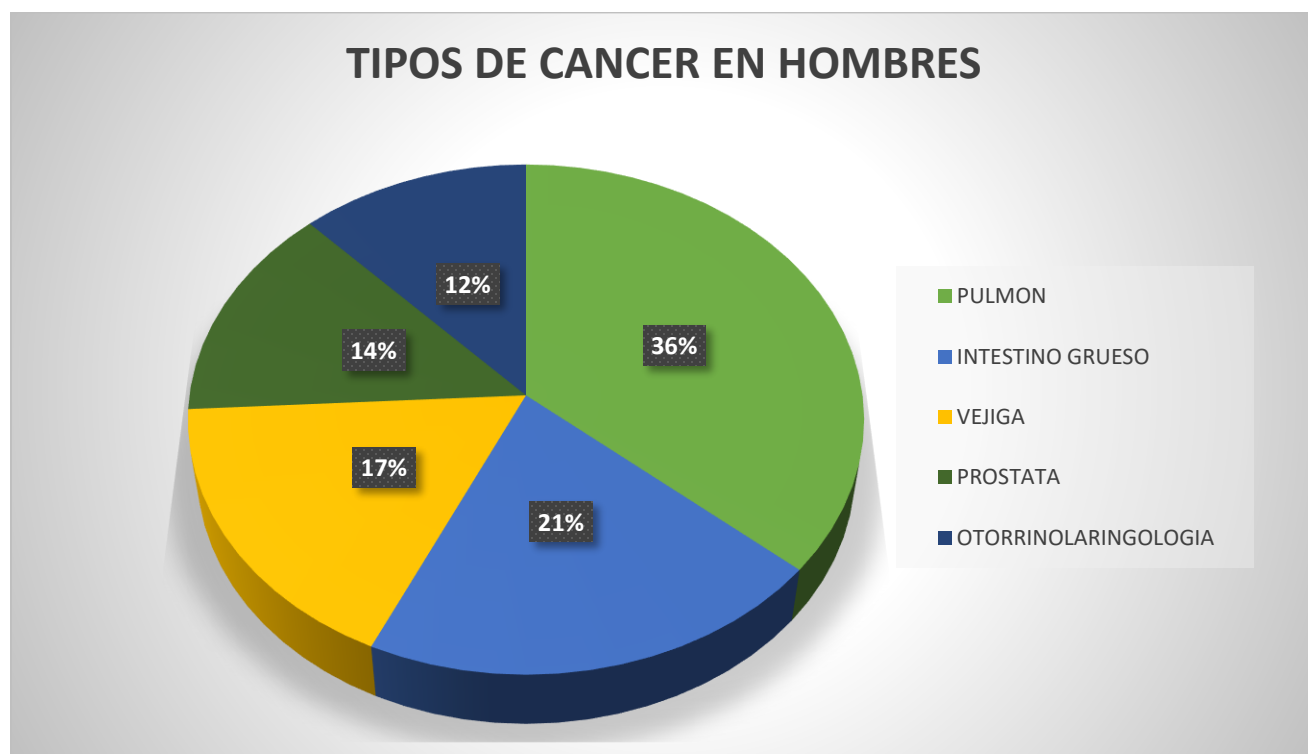
- En EEUU el precio de medicamentos para el tratamiento del cáncer entre el 2011 y el 2016 aumento en un 88%, prácticamente fuera del alcance de muchas familias de escasos recursos, lo cual beneficia a que aumenten las muertes por dicha causa.
- En España, según datos del Ministerio de Sanidad de ese país, en 2016, un 4,4% de la población de dicha nación no pudo comprar sus medicamentos.
- El gasto global de medicamentos paso de 107.000 millones de dólares en el 2014 a 113.000 millones de dólares en el 2015.
- Para el 2021 el crecimiento en el mercado de la oncología este entre un 6% y un 9%, el volumen de ventas alcanzara los 147.000 millones de dólares.⁽⁸⁾

Para tratar de mitigar la problemática y la poca accesibilidad a esa clase de tratamientos debido a los altos costos de esa clase de medicamentos, recomiendan cambiar el sistema de fijación de precio de forma que se siga cumpliendo el objetivo, pero que de igual manera continúen siendo tratamientos seguros, eficaces, confiables y de calidad, y por consiguiente que mejore el sistema de acceso a los mismos.⁽⁸⁾

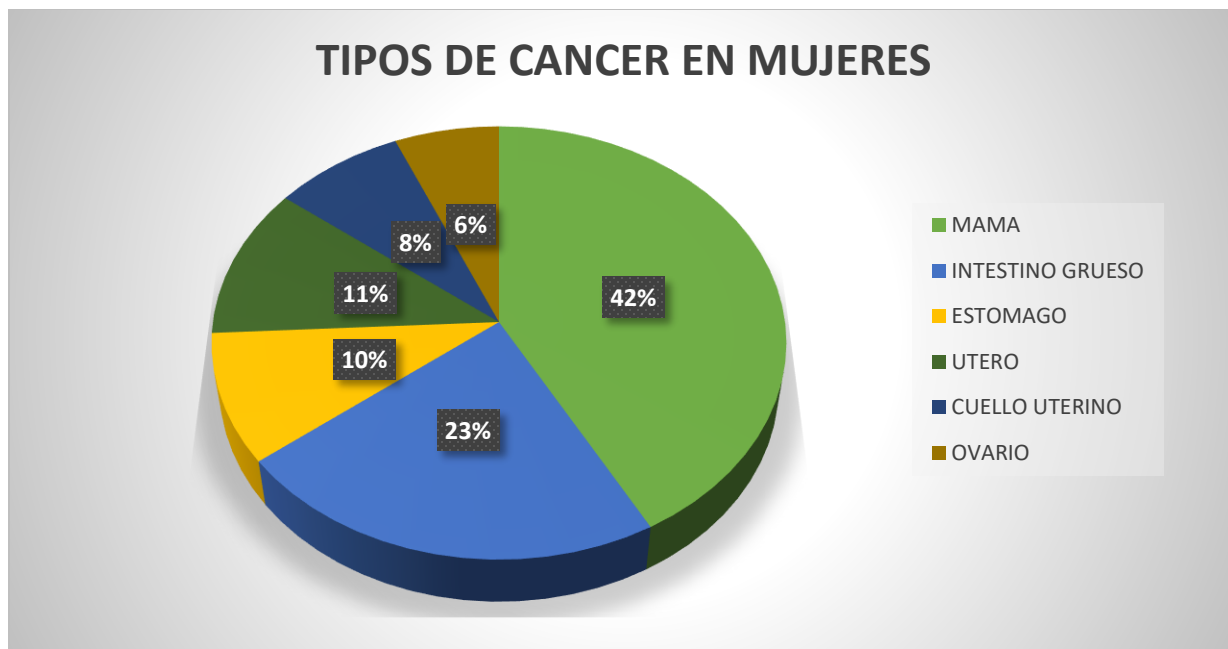
CAPITULO II: EPIDEMIOLOGIA, TRATAMIENTOS Y SINTOMAS DEL PACIENTE ONCOLOGICO

Dentro de la etiología del cáncer, se encontró una serie de factores de riesgo de tipo exógeno y endógeno, en los exógenos está el tabaco, el alcohol, la dieta, la exposición a radiaciones; en los endógenos están ligados a determinaciones genéticas.

En el artículo de Oncología de España en el año 2002, evidenciaron otro tipo de estadística de tipos de cáncer según el sexo y los siguientes son los resultados.



GRAFICA 3: Tipos de cáncer más comunes en hombres.



GRAFICA 4: Tipos de cáncer más comunes en mujeres.

La estrategia terapéutica para el cáncer va ligada con objetivos del tratamiento, como por ejemplo la curación, la prolongación de supervivencia, mantener el estado funcional del paciente y su calidad de vida (cuidados paliativos). Dentro de las principales modalidades terapéuticas solas o en combinación están:

- La cirugía: tratamiento más antiguo, principal utilización como método curativo en tumores sólidos o localizados.
- Radioterapia: fundamenta efecto biológico por radiaciones ionizantes. Dependiendo de la localización de la fuente radioactiva, esta prolonga la vida.
- Quimioterapia: tiene papel limitado en el tratamiento primario, siendo base de procedimiento de tumores diseminados donde la cirugía y la radioterapia tienen poco valor y/o efecto. Los cánceres más comunes tratados por este método son leucemias, del sistema nervioso central, entre otros.⁽²²⁾

El umbral del dolor para pacientes que tienen el diagnóstico de cáncer, es uno de los síntomas más comunes, y tal como lo evidencia el artículo, en la mayoría de los casos es tratado con morfina oral, la cual es un fármaco de 3^{er} escalón y se considera principal

medicamento de elección para el tratamiento del dolor, esta se administra de vía oral y una de las principales reacciones adversas que presenta, es el estreñimiento y para esto recomiendan el uso de laxantes como lactulosa para combatirlo, a parte de este, también se presenta casos de náuseas y vómitos, evidenciando en las estadísticas que por cada tres pacientes, dos llegan a sufrir esta clase de reacciones.

A continuación de plasma una tabla en la cual evidencia los principales síntomas en los pacientes oncológicos.⁽²⁴⁾

Tabla 2: *Principales síntomas en pacientes oncológicos.*

SISTEMA	SINTOMAS
Respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Disnea • Tos • Hipo
Digestivo	<ul style="list-style-type: none"> • Estreñimiento • Anorexia • Obstrucción intestinal • Estomatitis
Neuro / Psicológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Confusión • Delirio
Dermatológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Piel seca (Xerosis) • Prurito

Además del tratamiento del dolor, el objetivo principal es proporcionar el mayor bienestar posible al paciente, para eso se debe trabajar en equipo, monitorizar resultados y mantener informado al paciente y a sus familiares si éste así lo desea.

CAPITULO III: PRINCIPALES AFECCIONES NUTRICIONALES EN PACIENTES ONCOLOGICOS DEBIDO A SUS TRATAMIENTOS

Dentro de todos los tratamientos para pacientes oncológicos, la Quimioterapia se caracteriza por provocar una serie de toxicidades derivadas de las alteraciones que estas provocan en las células tumorales como también en las sanas, esto puede causar que se agrave el estado del paciente surgiendo de ahí la necesidad de conocer esas toxicidades con el fin de prevenir y hacer uso adecuado del tratamiento.⁽⁹⁾

- La cirugía: causa difusión gastrointestinal.
- Radioterapia: provoca problemas dentales y altera el estado nutricional.
- Quimioterapia: diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos.
- Terapia biológica: pérdida de apetito.
- Terapia hormonal: cambios en el apetito y retención urinaria.

A continuación, se evidencia una serie de efectos nutricionales en el paciente oncológico.

Tabla 3: *Principales eventos adversos y/o síntomas nutricionales en pacientes oncológicos que reciben tratamiento.*

PRINCIPAL EFECTO ADVERSO	DESCRIPCIÓN
PÉRDIDA DEL APETITO	Principal problema que ocurre a pacientes con este diagnóstico, no se ha logrado determinar exactamente la causa que lo provoca.

<p>NAUSEAS Y VOMITOS</p>	<p>Efectos tóxicos más frecuentes relacionados con la administración de quimioterapia y que abarca una importante afectación del estado nutricional del paciente. Vómito agudo: dentro de las 24 H de administración de la quimioterapia, náuseas y vómitos retardados: tras las 24 H de administración de la quimioterapia, náuseas y vómitos inmediatos: aparecen a pesar del tratamiento antiemético preventivo, vómitos refractarios: tienen lugar en los ciclos siguientes y vómito anticipatorio: ocurre antes, durante o después de la administración de la quimioterapia.</p>
<p>ALTERACIONES INFLAMATORIAS EN LAS MUCOSAS (MUCOSITIS Y ESTOMATITIS)</p>	<p>Provocan una lesión directa e indirecta sobre la mucosa gastrointestinal, como lo es la inmunosupresión, alteración de sistemas protectores y de los sistemas de reparación celular.</p>
<p>BOCA SECA (XEROSTOMIA)</p>	<p>Uno de los hallazgos más comunes en una extensa variedad de situaciones clínicas, esta sintomatología es secundaria a la disminución de la secreción salival, en la ausencia de la función protectora de la saliva. El riesgo de desarrollar enfermedades micóticas y caries dental se aumentara considerablemente.</p>

CANDIDIASIS BUCAL	Hallazgo más frecuente asociado a la xerostomía, están la candidiasis pseudomembranosa que se caracteriza por presentar placas blanquecinas sobre la superficie de la mucosa y la candidiasis eritematosa que se caracteriza por afectar la superficie del paladar y el dorso de la lengua.
DIARREA	Trastorno funcional del intestino grueso y delgado que tiene lugar durante o después de un tratamiento de radioterapia al abdomen, pelvis o recto.

CAPITULO IV: FARMACO PROVENIENTE DE UN RECURSO NATURAL COMO PROTAGONISTA DE TRATAMIENTO PARA EL CANCER Y QUE SUCEDE CON SU DOSIFICACIÓN.

Para curar, tratar enfermedades o aliviar síntomas, desde el inicio de la medicina los recursos empleados han sido los naturales. Gran cantidad de años atrás, se conoció el poder curativo que tienen las plantas, de hecho, hoy día donde los medicamentos sintéticos son la mayoría de veces primera opción para tratar patologías, los medicamentos naturales cada día toman más fuerza a la hora de elegir un tratamiento curativo y preventivo para la salud de los pacientes.

Por eso, el medicamento del que se habló en este capítulo, *Viscum álbum L-* es el actor principal en un estudio realizado a datos de pacientes, los cuales pertenecen a Network Oncology, que es un registro clínico conjunto de hospitales europeos y médicos ambulatorios, especializados en medicina integradora, dentro de esos registros se encuentra información de los pacientes como, diagnósticos de cáncer, terapias, eventos adversos y el progreso de la enfermedad.⁽³⁶⁾

En total fueron evaluados los datos de 1361 pacientes con cáncer, entre 2003 y 2013, que recibieron tratamiento con *Viscum álbum L-*.

El *Viscum álbum L-* es un medicamento cuyo principio activo es el de una planta que también es conocida como muérdago blanco, es originaria de Europa y del Asia occidental y meridional. ⁽³⁷⁾

Normalmente como uso natural, viene para administración por gotas o para preparar y beber como cualquier otra planta, pero en medicamentos sintéticos, viene en ampollas para aplicación de vía subcutánea, en este caso el nombre del medicamento usado en los pacientes del estudio, con dicho principio activo es el *Abnobaviscum*, este es su nombre comercial pero básicamente la sustancia que actúa para atacar el cáncer, es el *Viscum álbum L-*.⁽³⁶⁾

Además de contar con propiedades antineoplásicas e inomoduladoras, este arbusto, se ha utilizado en Europa como medicina tradicional durante siglos para tratar diferentes patologías como:

Trastornos cardiovasculares

- ✓ Epilepsia
- ✓ Infertilidad
- ✓ Hipertensión
- ✓ Artritis

En cuanto al cáncer, este actúa inhibiendo el crecimiento del tejido neoplásico sin afectar el tejido sano. Estimula las defensas endógenas y sus procesos regulatorios (inmunomodulación). Mejora el estado general del paciente y su capacidad productiva independientemente del estadio local del tumor. Alivia los dolores provocados por el tumor. Regula la actividad térmica del paciente, se aplica como coadyuvante en la terapia oncológica de las enfermedades tumorales malignas en enfermos que reciben quimioterapia o radioterapia. ⁽³⁶⁾

Dentro de la información brindada en el artículo de investigación, del cual fue basado este capítulo, específicamente del AV (*Abnobaviscum*), dice que, la terapia con este medicamento se ha asociado a una mejora en la calidad de vida relacionada con la salud y una reducción en las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

Según lo dicho anteriormente, en pocas palabras, como tratamiento coadyuvante el *Viscum álbum L-* es una buena opción y ha generado buenos resultados combatiendo el cáncer. Entonces tomando esto en cuenta, el estudio se plantea unas preguntas que surgen a raíz de dos demostraciones, sobre lo que puede suceder según la aplicación del medicamento cuando se eligen dosis altas y bajas o cuando se opta por administrar al paciente dosis más altas de las habituales y cuando se administra a este mismo las dosis recomendadas, dichas demostraciones o descubrimientos que dieron nacimiento a las preguntas fueron.

1. *Muchos médicos con experiencia en el uso de la terapia VA (*Viscum álbum*) creen que comenzar con una dosis superior a la recomendada, produce mejores resultados clínicos, incluida una mejor calidad de vida relacionada con la salud. Esta creencia se basa en gran medida en estudios de casos clínicos y experiencias de médicos, así como en la hipótesis de que los efectos beneficiosos de la terapia VA están mediados por una estimulación*

robusta del sistema inmune. Además, se ha sugerido que la inducción de pirexia (fiebre) o reacciones en el sitio de inyección (por ejemplo, enrojecimiento alrededor del sitio de inyección subcutánea) mediante el uso de dosis más altas de VA, particularmente al comienzo del tratamiento, puede correlacionarse con un mejor resultado clínico. Por ejemplo, se mostró que la inducción de reacciones locales moderadas en respuesta a las inyecciones de VA se asoció con una mejor función de las células T y una calidad de vida significativamente mayor. ⁽³⁶⁾

- 2. Se describió un caso de carcinoma cutáneo de células escamosas en el que el paciente recibió AV baja seguida de AV peri lesional alta. El tumor desapareció clínicamente después de 10 meses de tratamiento y el paciente estuvo libre de recurrencia 4 años después. Se declaró que " se puede presumir que depende de la dosis debido a la falta de respuesta a dosis más bajas y a reacciones cutáneas locales más fuertes (enrojecimiento e hinchazón) y remisión tumoral bajo dosis altas".* ⁽³⁶⁾

Fue entonces debido a estos dos sucesos que se abrió cabida a las siguientes preguntas, con respecto a los buenos resultados por el uso del AV (Abnobaviscum)

- ✓ ¿Los efectos beneficiosos de la terapia VA basados en la inmunomodulación óptima se indican por la presencia de reacciones inmunes (es decir, reacciones locales y pirexia)?
- ✓ ¿deberían recomendarse dosis iniciales más altas de AV como práctica habitual?

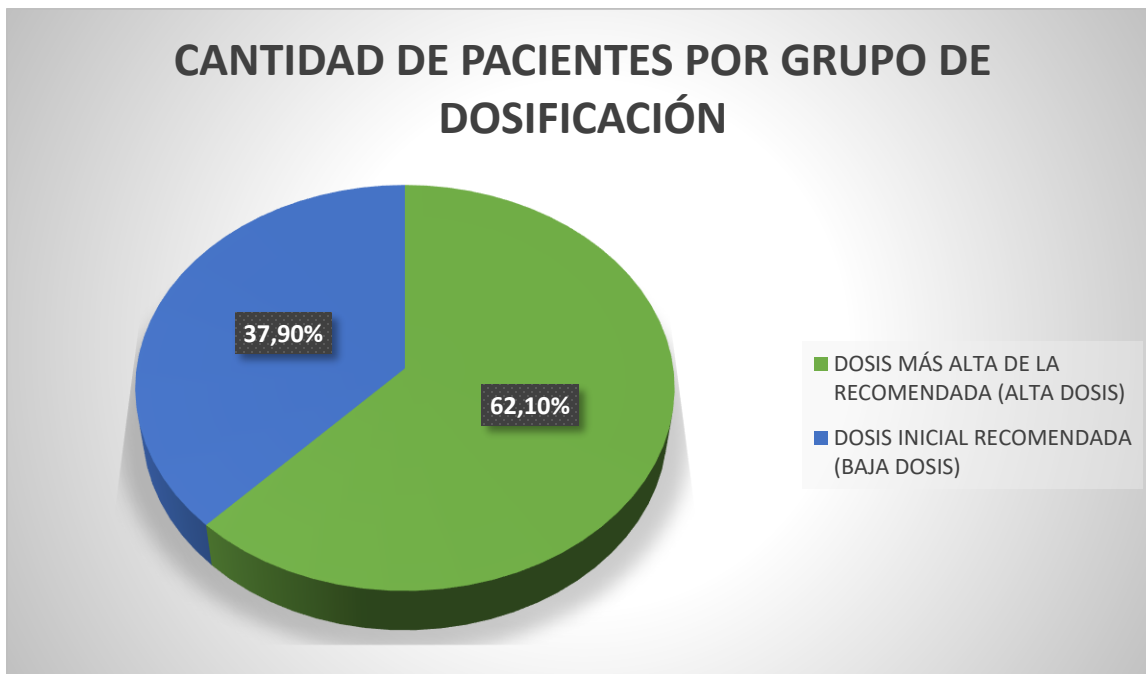
Se tiene que las repuestas a estas preguntas fueron obtenidas, luego de los resultados del estudio que se hizo a los 1361 pacientes, haciendo abordaje en las RAM y el tratamiento con Viscum álbum L-.

En dichos pacientes, el primer enfoque fue en la primera aplicación de la terapia con VA. Se evaluó:

- ✓ Fecha de inicio de la terapia con VA.
- ✓ Dosis correspondiente.
- ✓ Tipo de preparación.
- ✓ La inyección.

Los pacientes se dividieron en dos grupos retrospectivos, uno para las dosis altas y los otros para las dosis bajas, buscando de acuerdo a esto experimentar RAM (según la dosis de la primera inyección)

En cuanto a la cantidad por inyección, los pacientes que recibieron dosis recomendadas (dosis bajas), esta fue de 0,02mg y los pacientes que recibieron dosis altas, estas variaron desde 0.1mg a 40mg con una mediana de 0.2mg



GRÁFICA 5: Cantidad de pacientes por grupo de dosis, según estudio a pacientes con cáncer, que fueron tratados con Viscum álbum L- del 2003 al 2013.

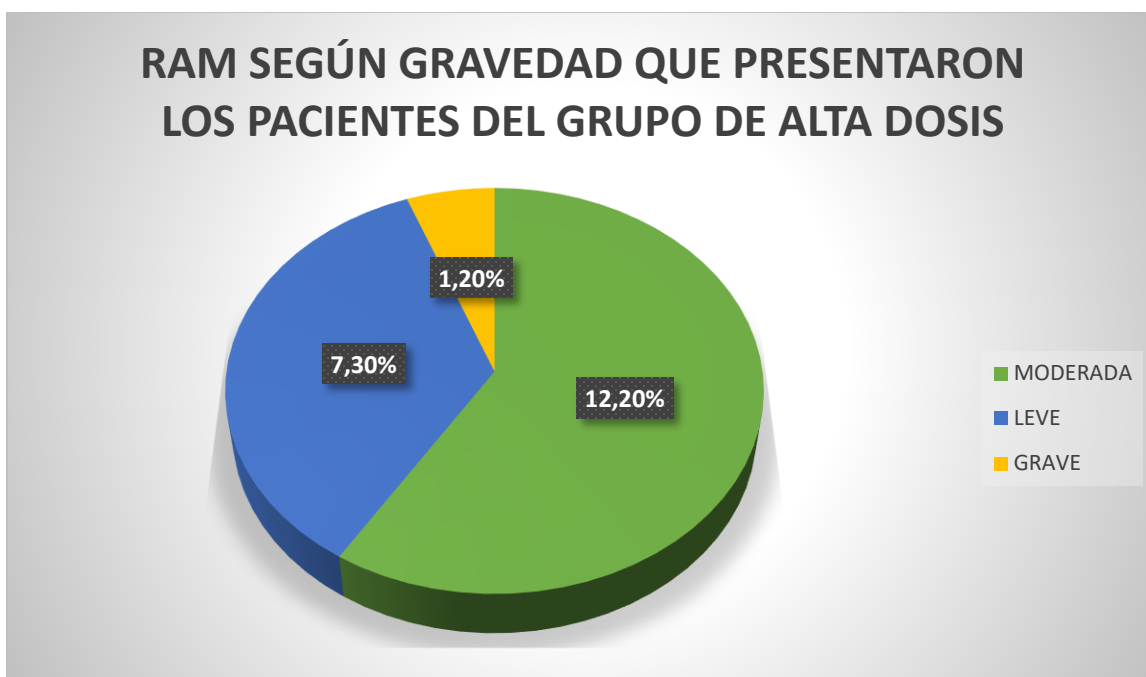
De 1361 pacientes escogidos para evaluar sus datos, se repartieron en dos grupos para determinar RAM de Viscum álbum L- a causa de dosis altas y bajas, se tiene que el 37,9%, o sea 516 pacientes fueron los del grupo de dosis inicial recomendada (dosis baja) y el 62,1%, es decir 845 pacientes, fueron los del grupo de dosis, más altas de las recomendadas.⁽³⁶⁾

Ahora bien, enfatizando en las RAM con base a todo lo anterior, hay que recordar que las RAM están más relacionadas con las dosis altas que las bajas:

Tabla 4: Relaciones de las RAM para dosis altas y/o bajas.

PACIENTES	1361	RAM
Dosis Alta:	845 Pacientes	175 Pacientes
Dosis Baja:	516 Pacientes	4 Pacientes

(Las RAM evidenciadas en el sitio de administración de la inyección, se determinó que fueron las más frecuentes, tanto para los pacientes de dosis bajas como los de dosis altas)



GRÁFICA 6: RAM según gravedad que presentaron los pacientes del grupo de alta dosis.

En el grupo de dosis alta, con 845 pacientes, 175 presentaron RAM, de los cuales 62 pacientes (7,3%) presentaron RAM leves, 103 (12,2%) presentaron RAM moderadas y 10 (1,2%) presentaron RAM graves.

En el grupo de pacientes de dosis bajas, de 516 pacientes solo 4 presentaron RAM, las cuales todas fueron leves, es decir un 0,08%, motivo por el cual no se vio la necesidad de plasmar gráficamente dicho resultado. ⁽³⁶⁾

En conclusión:

Comenzar la terapia VA con una dosis más alta que la recomendada, aumentó el riesgo relativo de experimentar una RAM en comparación con comenzar la terapia con la dosis baja recomendada.

CAPITULO V: ¿PUEDE EL RITUXIMAB DESENCADENAR RAM MORTALES?

Durante el desarrollo de este capítulo se dio a conocer un caso clínico, relacionado con Rituximab y Ciclofosfamida.

Los medicamentos oncológicos son empleados para llevar a cabo la aplicación de tratamientos a pacientes que padecen cáncer, esto con el fin de tratar, aliviar, prevenir y curar dicha condición.

Se conoce que los medicamentos para el cáncer se clasifican en ciertos grupos, debido a sus distintos mecanismos de acción. El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti CD-20

Los anticuerpos son el sistema de defensa del organismo, los cuales este usa para atacar cualquier microorganismo o agente extraño, llamado antígeno lo que genera resistencia al organismo ante posibles infecciones. Un anticuerpo monoclonal es aquel que reconoce específicamente una parte del antígeno, es decir un epítipo concreto, y que es producido por un clon de linfocitos B. ⁽³⁸⁾

Importante tener en cuenta:

Las regiones concretas donde se produce el reconocimiento por parte de un anticuerpo hacia un epítipo en concreto, se llaman regiones CDR (complementary determining regions – regiones determinantes de complementariedad o hipervariables) hay tres tipos de estas denominadas CDR1, CDR2, CDR3 y todas se localizan en las regiones o dominios variables de cada cadena del anticuerpo.

Dianas terapéuticas reconocidas por los anticuerpos monoclonales terapéuticos comercializados actualmente:

- Virus
- Células tumorales
- Citoquinas
- Factores de crecimiento

Tipos de anticuerpos monoclonales:

- Anticuerpos murinos
- Anticuerpos quiméricos
- Anticuerpos humanizados
- Anticuerpos humanos.

Anticuerpos quiméricos:

En este tipo de anticuerpos las regiones variables proceden del ratón y las regiones constantes son humanas. Están contruidos gracias a técnicas de ingeniería genética. Con esta estrategia se consigue reducir la respuesta inmune que se producía frente a los anticuerpos marinos.

Actualmente existen cinco anticuerpos monoclonales de este tipo en el mercado, uno de ellos es el protagonista de este capítulo, el Rituximab. El cual su diana terapéutica es el antígeno CD-20 de linfocitos B, para tratar linfomas no-Hodgkin´s y artritis reumatoide. También para manifestaciones graves del lupus eritematoso sistémico.

En cuanto al cáncer los anticuerpos monoclonales se usan actualmente combinados con quimioterapia y radioterapia para aumentar su efecto antitumoral.

El uso de este medicamento en este caso se emplea con el fin de buscar un tratamiento efectivo como con la ciclofosfamida pero que pueda tener un perfil de seguridad más favorable, lo que llevo a que ciertos estudios hicieran la comparación y dio como resultado que tienen perfiles de seguridad similares, pero en conclusión el rituximab se situó como tratamiento de primera línea en vasculitis a ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo) de reciente diagnóstico y en recaídas.⁽³⁸⁾

Con respecto al uso de este medicamento, se presentaron efectos adversos frecuentes, pero en su mayoría son leves, y lo hacen durante la primera administración, ya sea durante la infusión o pocas horas posterior a esta (aunque se han reportado hasta 30 días después)⁽³⁸⁾

Pero se han presentado casos en donde a pacientes portadores de enfermedades hematológicas han descrito reacciones severas, tales como broncoespasmo, insuficiencia respiratoria aguda e hipotensión.

Ahora haciendo énfasis en el tema central de este capítulo el cual es una tormenta de citoquinas como reacción adversa, resultado del uso del rituximab, el artículo de investigación en el cual está basado el presente capítulo, informa que (la reacción llamada “tormenta de citoquinas” ha sido escasa documentada en la literatura en pacientes portadores de vasculitis.

A partir del año 2017, fecha en la que el artículo de investigación fue publicado, se conoce que el caso clínico ahí expuesto, es el primero reportado en la literatura, haciendo referencia a que una tormenta de citoquinas se asocia al uso de rituximab en vasculitis.

Como se redactó anteriormente, el rituximab resulto ser un tratamiento de primera línea, en cuestión de vasculitis, lo que se presenta en el caso clínico es un paciente con las siguientes condiciones.

Tabla 5: *Condiciones del paciente que recibe tratamiento de primera línea, Rituximab.*

PACIENTE	
SEXO	MASCULINO
EDAD	81 AÑOS

Portador de poliartritis simétrica de manos, años más tarde se estableció el diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA con compromiso pulmonar, además de eso el paciente contaba con antecedente de cardiopatía coronaria, insuficiencia cardiaca y enfermedad renal crónica etapa 3. El paciente había presentado un síndrome coronario agudo en el año 2012, pero la oclusión de los vasos principales no era significativa, tampoco tenía hipertensión grave de la arteria pulmonar. Al inicio del diagnóstico se intentó usar ciclofosfamida oral, pero el paciente presento pancitopenia severa, por lo que se suspendió.⁽³⁸⁾

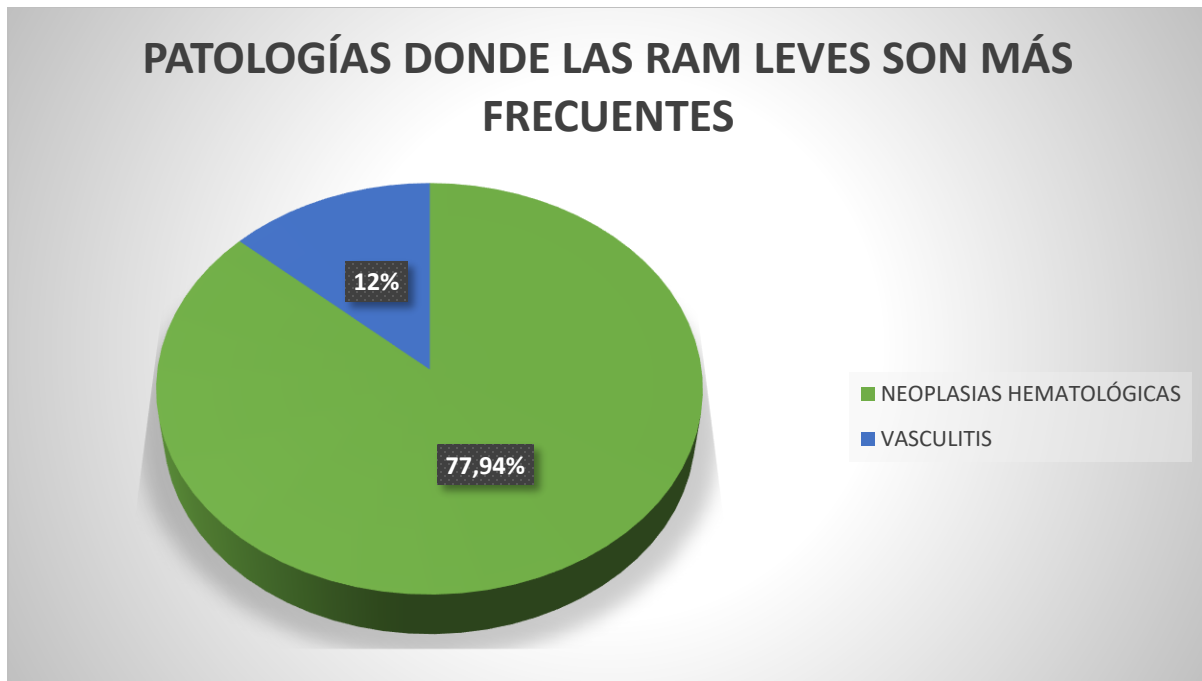
En tratamiento de mantención por 4 años con prednisona 5mg/día y azatriopina mg/día. Estable y asintomático. Las semanas previas a su última consulta el diagnostico arrojo la reactivación de la vasculitis, por reinicio de dolor y parestias en extremidades inferiores. Por lo que se procede a inducción de remisión con rituximab. Realizando previamente varios tipos de exámenes como:

- Hemoglobina
- Glóbulos blancos
- Creatinina
- Nitrógeno ureico
- Glicemia
- Albumina
- Colesterol
- Bilirrubina

Para la administración, se hospitalizo premedicándose con metilprednisolona (125mg), transcurriendo sin incidentes y retornándolo a su domicilio. A las 24h de su infusión inició fiebre hasta 39.8 °C, dificultad respiratoria, tos con expectoración mucoporulenta y marcado compromiso del estado general. Al consultar al servicio de urgencias se constató mal perfundido y con uso de musculatura accesoria.

Lo que de ahí en adelante se realiza el tratamiento y cuidado pertinentes para la recuperación del paciente.

Entonces se tiene como resultado que, debido a su administración, las reacciones adversas más frecuentes son leves y transitorias, donde estas se hacen más presentes con un 77-94% en las neoplasias hematológicas y con un 12% en vasculitis, durante la primera exposición al fármaco. ⁽³⁸⁾

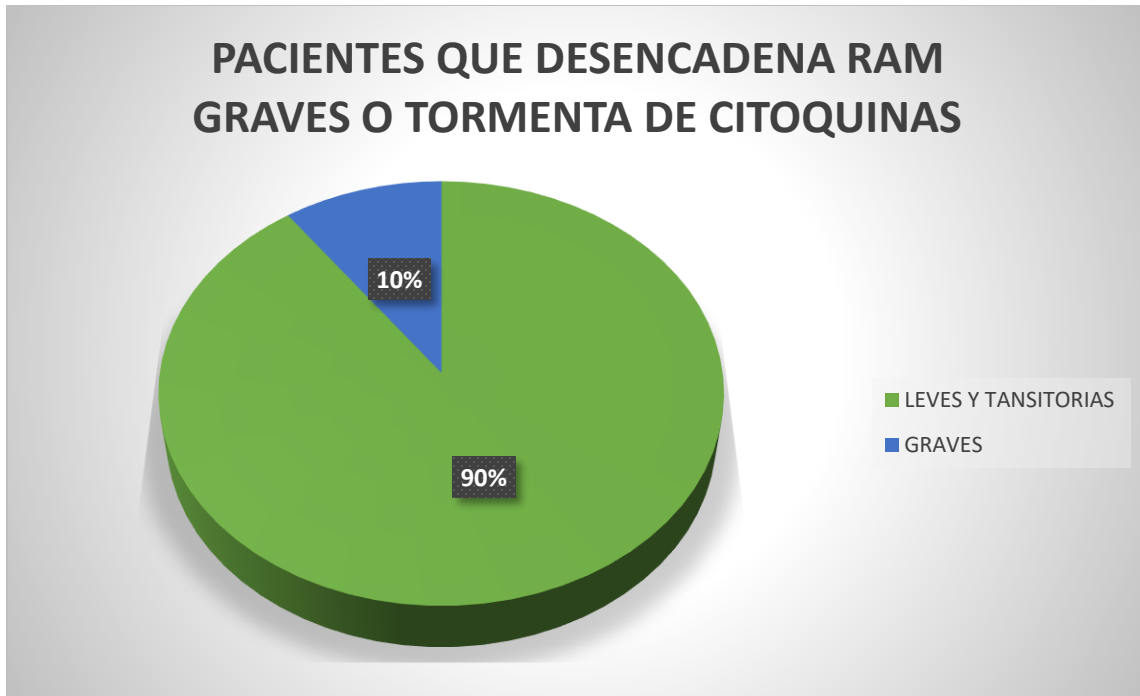


GRÁFICA 7: Patologías donde las RAM leves son más frecuentes, según caso clínico, publicado por Revista médica de Chile en febrero de 2017

El 77, 94% de RAM leves se presenta en neoplasias hematológicas

El 12% de RAM leves se presentan en vasculitis

En cuanto a las reacciones adversas como hipotensión, infarto al miocardio, fibrilación ventricular, shock cardiogénico, broncoespasmo, angiodema y síndrome de distres respiratorio agudo. Se refiere que aproximadamente el 10% de los pacientes las presentan, los estudios acerca de estas complicaciones son aun inciertas, pero se postula que podrían ser secundarias a la tormenta de citoquinas.

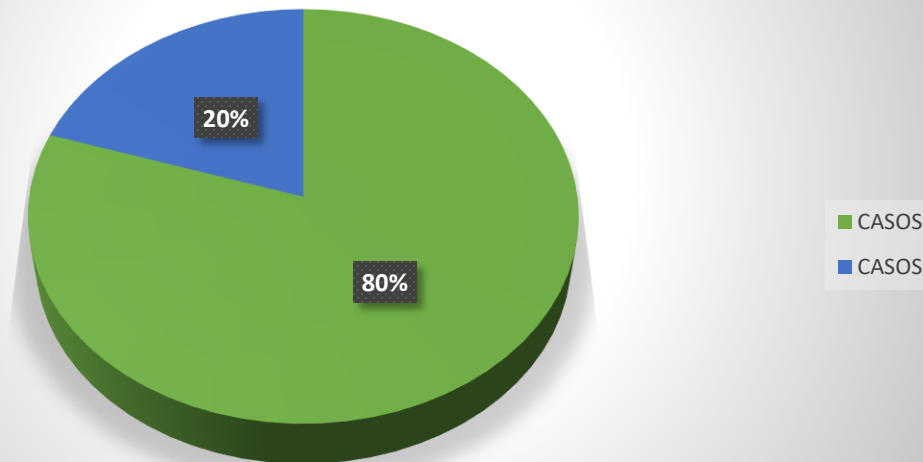


GRÁFICA 8: Pacientes que desencadenan reacciones adversas graves o tormenta de citoquinas, según caso clínico, publicado por Revista de Chile en febrero de 2017.

El 10% de los pacientes que reciben tratamiento con rituximab, presentan reacciones adversas graves o tormentas de citoquinas.⁽³⁸⁾

Indicaciones sobre las reacciones cardiopulmonares fatales, según datos post marketing y registros, ocurren del 0,04 a 0,07% de los pacientes, relacionando la primera infusión en el 80% de los casos.⁽³⁶⁾

REACCIONES CARDIOPULMONARES FATALES ASOCIADAS A LA PRIMERA INFUSIÓN



GRÁFICA 9: Reacciones cardiopulmonares fatales asociadas a la primera infusión

El 80% de los casos de reacciones cardiopulmonares fatales, fueron asociados a la primera infusión.

Es importante saber que la tormenta de citoquinas se ha asociado principalmente a pacientes oncológicos, y el riesgo aumentado depende del paciente, teniendo en cuenta su edad y condición de portador de vasculitis ANCA, (la que se ha asociado con mayor frecuencia a neoplasias.)

Aunque las reacciones adversas severas a rituximab son poco frecuentes, pero potencialmente letales. Se recomienda una monitorización estricta durante y después de la infusión, la suspensión de hipotensores, las horas previas y premedicación, así se podría disminuir la incidencia de estos eventos adversos. ⁽³⁸⁾

CAPITULO VI: PACIENTES ONCOLÓGICOS, LA INMUNOTERAPIA Y SUS REACCIONES ADVERSAS

Como su nombre lo dice la inmunoterapia, hace relación a la parte del sistema inmunológico del cuerpo humano. Como se conoce, este es la herramienta que usa el organismo como mecanismo de defensa, la cual tiene por objetivo combatir las enfermedades, virus e infecciones que se desarrollan y afectan la salud de los pacientes.

(40)

La inmunoterapia también es conocida como terapia biológica, esta es empleada como tratamiento para el cáncer, con el fin de mejorar, reforzar o restaurar la función del sistema inmunitario de las siguientes formas:

- Detener o retrasar el crecimiento de las células cancerosas
- Impedir que el cáncer se disemine a otras partes del cuerpo
- Mejorar la capacidad del sistema inmune a la hora de combatir y destruir las células cancerosas.

Es importante tener en cuenta que las células cancerosas tienen la capacidad de esconderse o camuflarse en el sistema inmunológico, lo que les facilita su propagación y replicación, y lo que le dificulta al sistema de defensa del organismo actuar para destruirlas, lo que hace la inmunoterapia es ayudar a que el sistema inmunitario logre encontrar esas células para destruirlas.⁽⁴⁰⁾

Para la aplicación de esta terapia se utilizaron sustancias producidas por el cuerpo o fabricadas en un laboratorio, es decir, sustancias hechas a partir de organismos vivos o versiones de sustancias orgánicas vivas, fabricadas en laboratorios.

Tipos de inmunoterapia:

- Anticuerpos monoclonales y terapias agnósticas del dolor
- Inmunoterapias no específicas
- Terapia con virus oncolíticos
- Terapia con células T
- Vacunas contra el cáncer

En relación con las RAM (reacciones adversas medicamentosas) la inmunoterapia, como cualquier otro método de tratamiento que contenga sustancias para combatir enfermedades, así este hecha de organismos vivos sacados el cuerpo humano, u organismos vivos orgánicos, no está exenta de causar una reacción al medicamento inesperada y no deseada.⁽⁴⁰⁾

Abordando el objetivo de este trabajo, se indagó en diferentes fuentes de información acerca de cualquier tipo de reacciones adversas a medicamentos en pacientes que padezcan cáncer, dentro de esas investigaciones no hubo limitación en cuanto a basarse en un solo tipo de medicamento que genere estas reacciones y un tipo de reacción es específico, si no que se investigó ampliamente para conocer diversas causas o medicamentos que afecten a los pacientes oncológicos y que hayan sido el razón de provocar reacciones adversas medicamentosa.

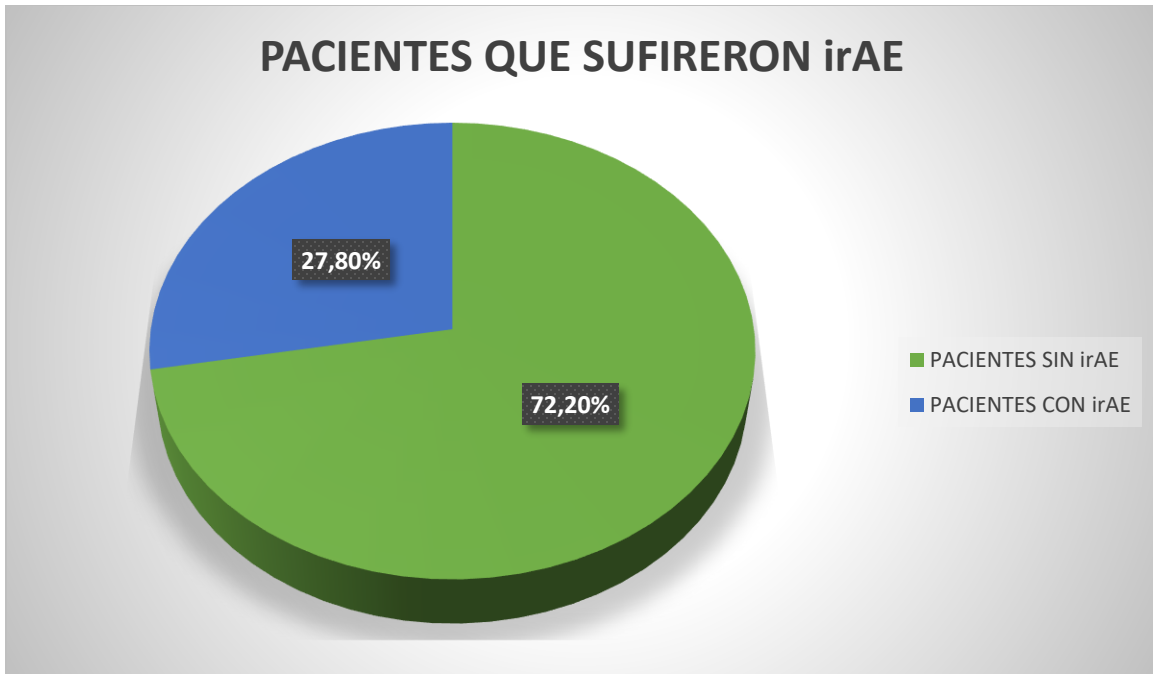
Este capítulo, se elaboró gracias a un estudio difundido mediante un artículo de investigación publicado por Elsevier España, el 09 de agosto del presente año. Dicho estudio se realizó a un total de 79 pacientes con:

- Carcinoma de pulmón (24 pacientes)
- Carcinoma renal (11 pacientes)
- Melanoma (44 pacientes)

En estado o fase IV de la enfermedad, donde todos fueron tratados con fármacos inmunoterápicos.⁽⁴⁰⁾

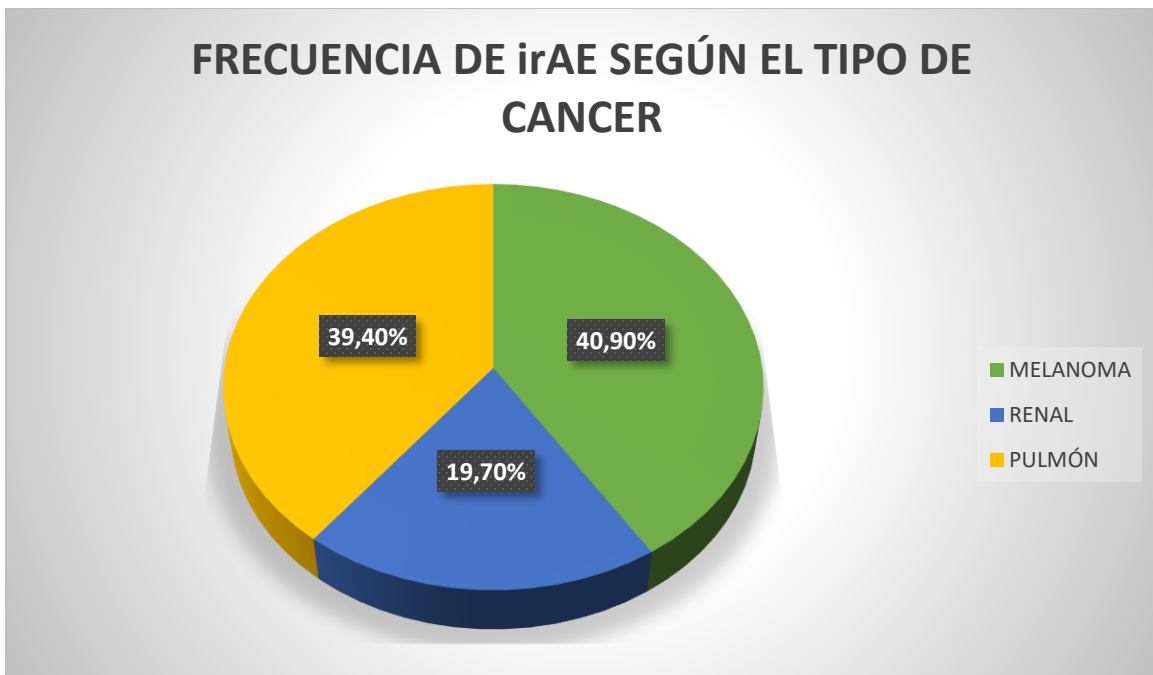
El objetivo de este estudio, era identificar la incidencia de reacciones adversas inmunomediadas o reacciones adversas a nivel del sistema inmunológico que se hubieran manifestado o no radiológicamente.

El estudio a los 79 pacientes, se trataba de valorar la aparición de irAE (reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune) y que manifestaciones radiológicas tuvieron esas reacciones.



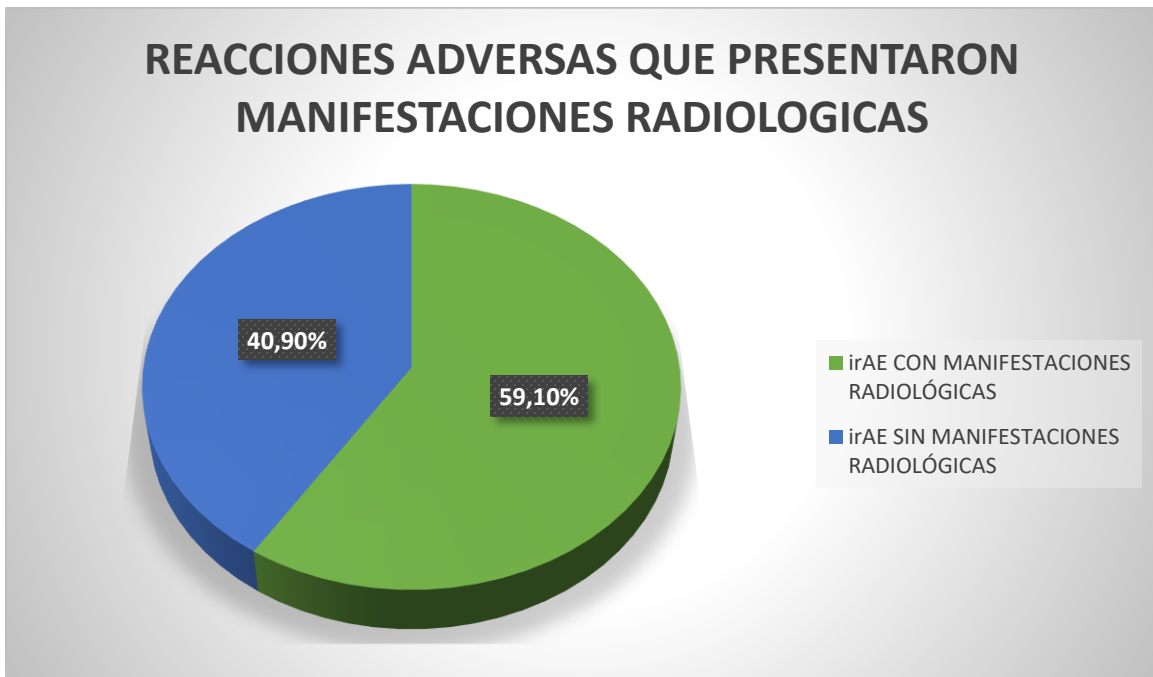
GRÁFICA 10: Pacientes que sufrieron irAE.

Del total de los pacientes valorados, se encontró que el 27,8% sufrieron irAE (eventos adversos relacionados con el sistema inmune) ⁽⁴⁰⁾



GRÁFICA 11: Frecuencia de irAE según el tipo de cancer.

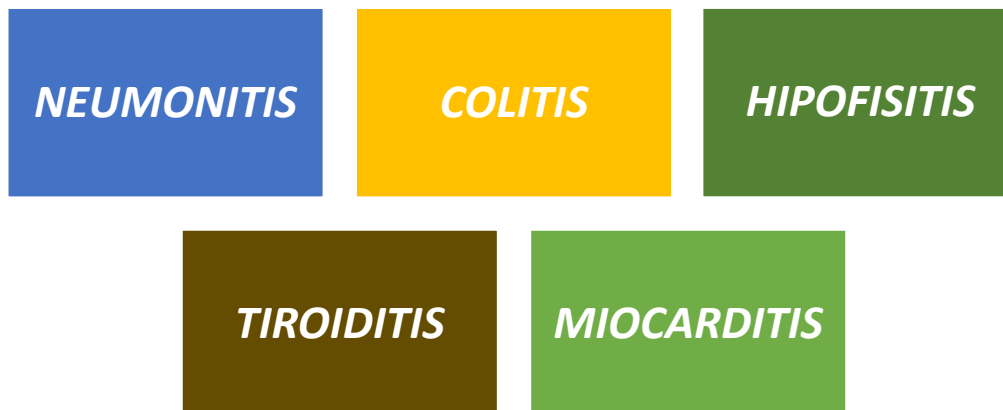
De 79 pacientes evaluados, los que padecían melanoma fueron quienes más irAE sufrieron, con un 40,9%²⁴.



GRÁFICA 12: Reacciones adversas que presentaron manifestaciones radiológicas

Más de la mitad de las reacciones (59,1%) presentaron manifestaciones radiológicas.⁽⁴⁰⁾

Esas manifestaciones radiológicas fueron del siguiente modo:



Neumonitis fue la irAE con expresión radiológica más frecuente.

CAPITULO VII: INCIDENCIA DE RAM A PACIENTES ONCOLOGICOS POR TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA

¿Qué es la quimioterapia?

Es uno de los diferentes tratamientos que puede recibir un paciente cuando este es diagnosticado con cáncer, ya sea para curarlo o para aliviar sus síntomas, en esta se incluye la Quimioterapia tradicional (estándar) y la Terapia Dirigida.

La quimioterapia no solo destruye las células que se multiplican con rapidez, sino que también afecta aquellas células sanas que crecen y se dividen con rapidez, entre las que encontramos las células normales en la sangre, la boca, el tubo digestivo, la nariz, las uñas, la vagina y el cabello. La consecuencia de esto, es la aparición de efectos adversos que pueden ir desde náuseas, úlceras en la boca hasta un daño grave a nivel sistémico. ⁽²⁵⁾

La quimioterapia se puede dividir en varios tipos, entre los que se encuentra, la tradicional o citotóxica, en la cual se administró al paciente fármacos fuertes, denominados así ya que afectan tanto las células cancerígenas como las sanas.

Clasificación de los fármacos oncológicos

Los fármacos utilizados en Quimioterapia se clasifican según su mecanismo de acción:

- Alquilantes
- Antimetabolitos y Terapia relacionada
- Antibióticos citotóxicos
- Inhibidores de la topoisomerasa II

Citostáticos que actúan sobre la mitosis celular sin afectar al ADN

- Alcaloides de la vinca y otros productos naturales

Reacciones adversas a Quimioterapéuticos

La magnitud de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) que puede padecer un paciente oncológico, asociadas a los tratamientos de quimioterapia es enorme,

haciéndolas casi sinónimo del tratamiento. Investigaciones epidemiológicas realizadas en hospitales australianos reportaron que el 11% de las RAM se asociaron con fármacos antineoplásicos y con fármacos inmunosupresores combinados con fármacos antineoplásicos, como los agentes medicamentos más comunes responsables de las hospitalizaciones en estos lugares.⁽⁴⁾

Escala de gravedad de la Reacción Adversa a Medicamentos.

Para el desarrollo de la investigación se utilizó un patrón de terminología descriptiva para la enumeración de los eventos adversos, denominada por el Instituto Nacional Cáncer, Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). En este sistema, los eventos adversos han sido agrupados en categorías definidas en función de su fisiopatogenia, de la anatomía o de amabas.⁽⁴⁾

Objetivo De La Investigación:

Determinar la incidencia de reacciones adversas asociados a la administración de Quimioterapia en pacientes adultos hospitalizados en Cuidado Intensivo de la Fundación Valle del Lili.⁽⁴⁾

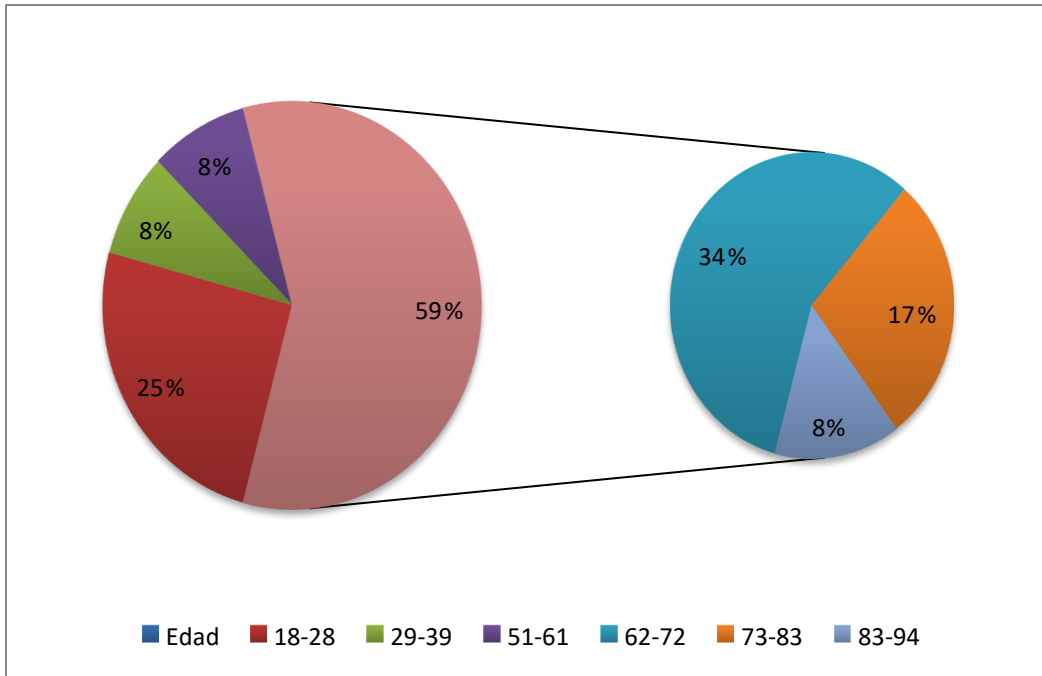
Como Resultados:

Se evaluó 12 pacientes de los cuales 6 son mujeres y 6 son hombres, con una edad media entre 62-72 años. Se encontró que 9 pacientes, el 75% de la población, tenían un índice de masa corporal (IMC) entre 18 a 25 indicando un peso normal y 3 pacientes, el 25% de la población tenían un peso insuficiente, repartidos como 2 pacientes con un IMC entre 17-18 y 1 paciente con un IMC <16 ver gráfico 2. Adicionalmente, se encontró que el promedio de medicamentos por día administrados a un paciente es de 8, considerándose como pacientes poli medicados.⁽⁴⁾

Tabla 6: *Características Demográficas Y Clínicas*

Características	n
Edad (años)	
18-28	3
29-39	1
51-61	1
62-72	4
73-83	2
84-94	1
Género	
Masculino	6
Femenino	6
Medicamentos	
Promedio	8

Se encontró que el 59% de la población tenía una edad entre los 62 años y los 94 años, siendo el intervalo de 62 años a 72 años el mayor representante con un 34%, seguido por 73 años a 83 años con un 17% y por último el intervalo de 83 años a 94 años con un 8%. ⁽⁴⁾



GRAFICA 13:Intervalos de edades representados en porcentajes

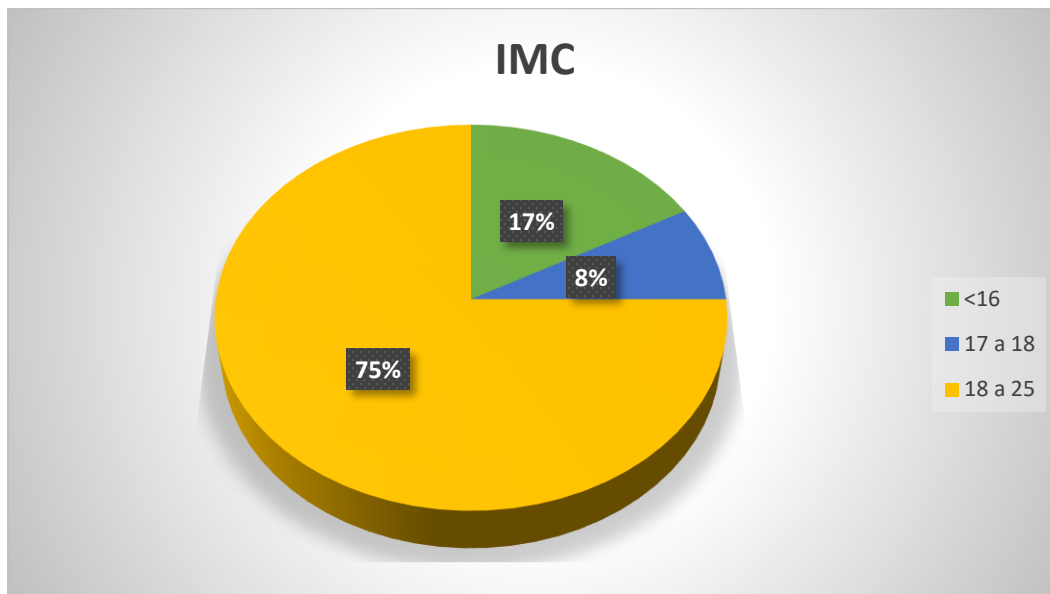


GRAFICO 14: IMC de la población de estudio

Comorbilidades

Se encontró que 7 pacientes tenían al menos 1 comorbilidad, 58% de la población. Adicionalmente se halló que la hipertensión arterial (HTA) fue la comorbilidad con mayor representación en la población de estudio. También se halló que tres pacientes presentaban 1 comorbilidad, tres pacientes presentaban 2 comorbilidades y un paciente presentaba 4 comorbilidades. En la Tabla 2 se encuentra reportado el tipo de enfermedades halladas y el número de pacientes que las presentaron. En el Gráfico 3 se puede apreciar que el 42% restante de la población no presentaba comorbilidades⁽⁴⁾

Tabla 7: *Distribución de comorbilidades*

Numero de Comorbilidades	Comorbilidad	Número de pacientes que la representaron
Ninguna	Sin comorbilidad	5
1	Hipertensión arterial	3
2	Glaucoma Hipertensión arterial	1
2	Diabetes mellitus Hipertensión arterial	1
2	Hipertensión arterial Insuficiencia venosa de miembros inferiores	1

4	Hipertensión arterial severa Diabetes mellitus Estenosis arterial renal Artritis reumatoide	1
---	---	---

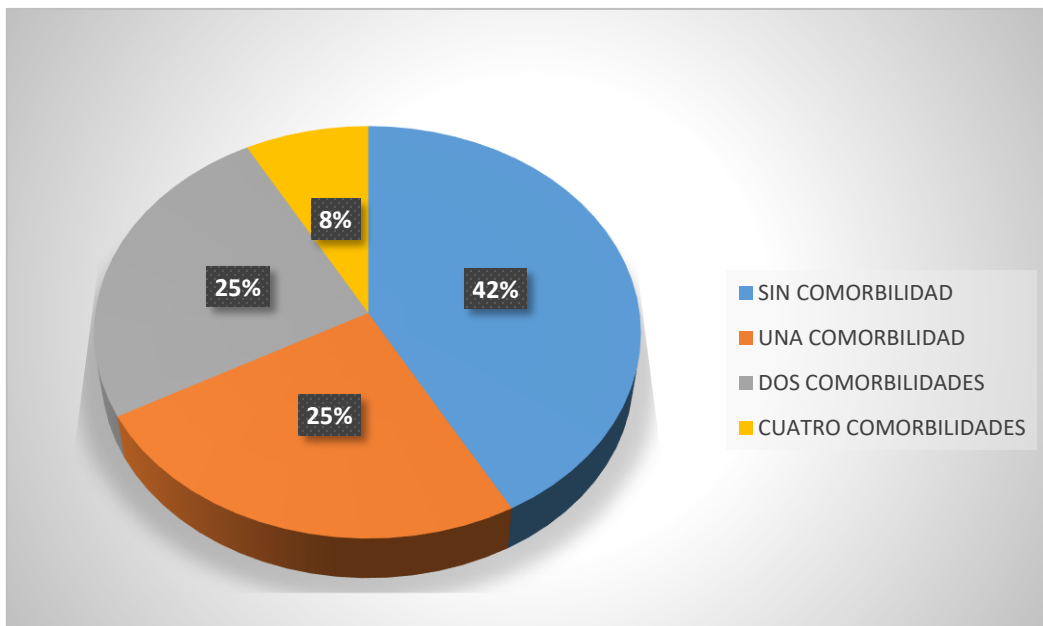


GRAFICO 15: Distribución de comorbilidades representadas en porcentajes

Reacciones Adversas por Sistemas

Al analizar la aparición de reacciones adversas por sistemas, se halló que el sistema más afectado fue el hematológico con un total de 9 reacciones adversas, seguido por el cardiovascular con 3 reacciones adversas.

Medicamentos Oncológicos implicados en la aparición de RAM

El total de los medicamentos fue de 12, de los cuales se encontró que el Dasatinib produjo un total de 4 reacciones adversas en un solo paciente, seguido por el Metrotexato con 3 reacciones adversas y la Citarabina con un total de 3 reacciones adversas presentadas. En segundo lugar, nos encontramos con Vincristina, Etoposido y Doxorrubicina implicados en la aparición de 2 reacciones adversas cada uno. El restante de medicamentos produjo 1 reacción adversa.⁽⁴⁾

CAPITULO VIII: REACCIONES ADVERSAS POR CAPECITABINA Y EL IMPORTANTE PAPEL QUE JUEGAN LAS ENFERMERAS Y FARMACEUTAS PARA PREVENIRLAS

En este capítulo se habló acerca de un estudio realizado a bases de datos de RAM en pacientes coreanos, por el uso de Capecitabina como tratamiento para el cáncer, y la mejor parte es que se mencionó la importancia de capacitar y educar a los pacientes y al personal asistencial a la hora de consumir o administrar un medicamento, porque es esto lo que hace que tanto personal de enfermería como farmaceutas cumplan un rol esencial en el proceso de tratamiento de un paciente.

Como ya ha sido mencionado en este trabajo, el cáncer es una complicación grave de salud que no mide fronteras, ni raza, edad, sexo, estrato social, o ubicación demográfica, es por eso que se considera una de las mayores causas de muerte a nivel mundial, en cada rincón de la faz de la tierra están sucediendo muchos casos de cáncer, por eso cada día los profesionales de la salud, y la ciencia, trabajan de la mano arduamente para encontrar una cura definitiva contra esta enfermedad y para brindar las mejores herramientas a los pacientes para que puedan vencer la lucha contra esta enfermedad.

De la gran variedad de medicamentos empleados en combinación con otros para tratar pacientes oncológicos, la Capecitabina es uno de ellos. La Capecitabina, un agente quimioterapéutico antimetabólico, inhibe la capacidad de las células cancerosas para producir los materiales necesarios para su crecimiento.⁽⁴¹⁾

Diversos ensayos clínicos a gran escala realizados en la década de 2000 han demostrado los efectos anticancerígenos de la Capecitabina, específicamente contra el cáncer colorrectal y de mama. Además de usarse como monoterapia para la quimioterapia paliativa en pacientes inoperables, actualmente se usa capecitabina, en combinación con radioterapia preoperatoria, como terapia adyuvante postoperatoria, o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos que son efectivos contra ciertos tipos de cáncer. ⁽⁴¹⁾

El estudio que se desarrolló, tuvo por propósito, evaluar las RAM de pacientes coreanos, que se encontraban en una base de datos.

Lo que se hizo fue tomar 676 informes, de los cuales se identificaron 1069 RAM relacionadas con capecitabina.⁽⁴¹⁾

Este capítulo se centró directamente en los resultados, ya que como conclusión se ha determinado que siempre para prescribir un tratamiento o medicamentos, ya sea para el cáncer o cualquier tipo de patologías, se debe tener en cuenta las características de los pacientes, como edad, sexo, tipo de la enfermedad, en el caso del cáncer la fase en la que esta se encuentra, etc.

La enseñanza que deja este capítulo es que, como profesionales de la salud, se debe mejorar la parte de realizar un trabajo sistematizado, y trabajar en pro de la salud, usando más el lado humano y racional. En este caso para tratar a un paciente, cada persona que forma parte del proceso cumple un papel indispensable, ya sea el médico, el personal asistencial como enfermeras, auxiliares los farmacéutas en incluso el mismo paciente, esto porque las reacciones adversas a medicamentos hoy en día son causa de gran cantidad de muertes a nivel mundial. Por diferentes tipos de razones:

- ✓ Uso irracional de los medicamentos
- ✓ Polimedicación
- ✓ Automedicación
- ✓ Manejo inadecuado de tratamiento
- ✓ Administración incorrecta de medicamentos
- ✓ Entre muchas otras.

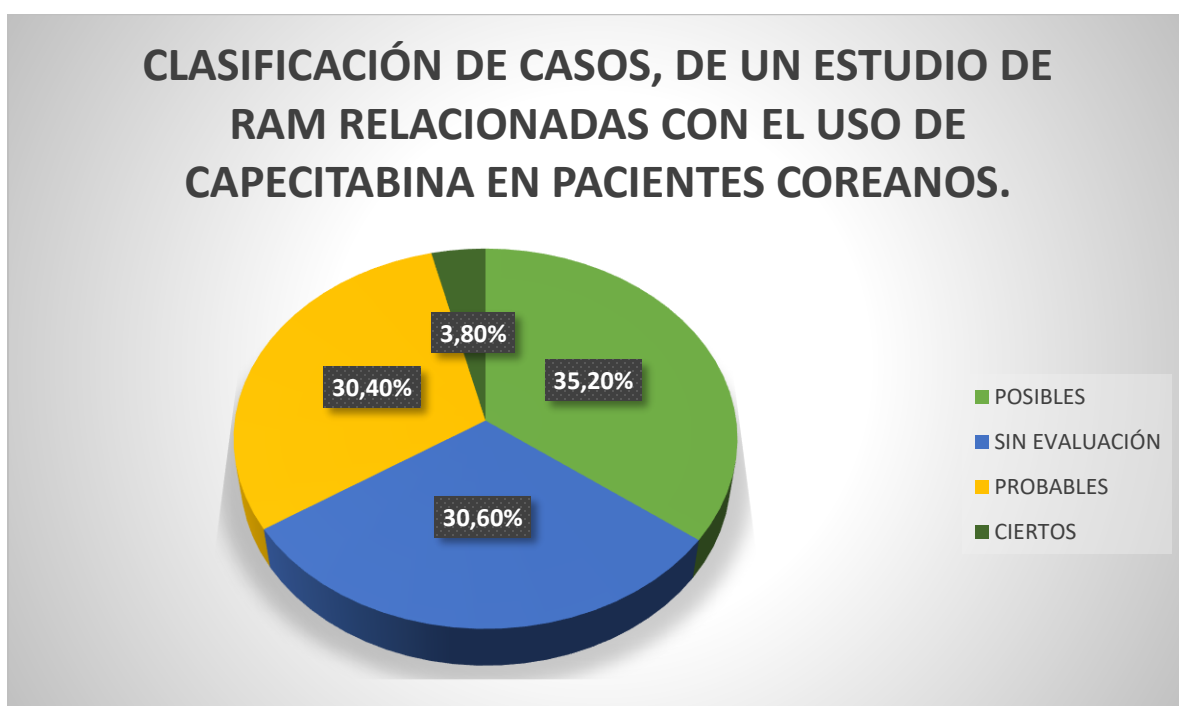
De lo mencionado anteriormente, se determinó que cada vez, debe ser más el compromiso de los profesionales de la salud de que no solo es administrar un tratamiento, o dispensar un medicamento, si no que EDUCAR tanto al personal asistencial como al paciente es tan importante y necesario, como un dolor necesita de un analgésico.

En este capítulo se quiso aprovechar más que las estadísticas o resultados, el mensaje que se puede dar a la comunidad de trabajar en equipo y con consciencia para que se logren reducir causas de la aparición de una reacción adversa a los pacientes.

Básicamente la fuente de información escogida para la realización de este capítulo muestra que tipos de reacción adversas y que tan graves pueden ser estas, por el uso de capecitabina.

A continuación, resultados del estudio que se realizó a pacientes coreanos, de RAM relacionadas con el uso de capecitabina.

1. Estudio de 1096 casos de RAM relacionados con el uso de capecitabina. Clasificados en casos ciertos, probables, posibles y sin evaluación.⁽⁴¹⁾



GRÁFICA 16: Clasificación de casos de RAM relacionadas con el uso de capecitabina en pacientes coreanos.

2. Los siguientes resultados de este estudio se refieren a la cantidad de casos reportados por los profesionales de la salud.



GRAFICA 17: Cantidad de casos reportados por grupo profesional de la salud

Los farmacéuticos fueron el grupo más grande de reporteros en 224 casos (33.1%), seguidos por 183 casos (27.1%) reportados por enfermeras y 106 casos (15.7%) por médicos.⁽⁴¹⁾

Se consideró de suma importancia, tanto las conclusiones como las recomendaciones empleadas en el estudio, ya que se deben de tener en cuenta tanto para el uso de dicho medicamento como para crear consciencia en el personal asistencial y en los pacientes.

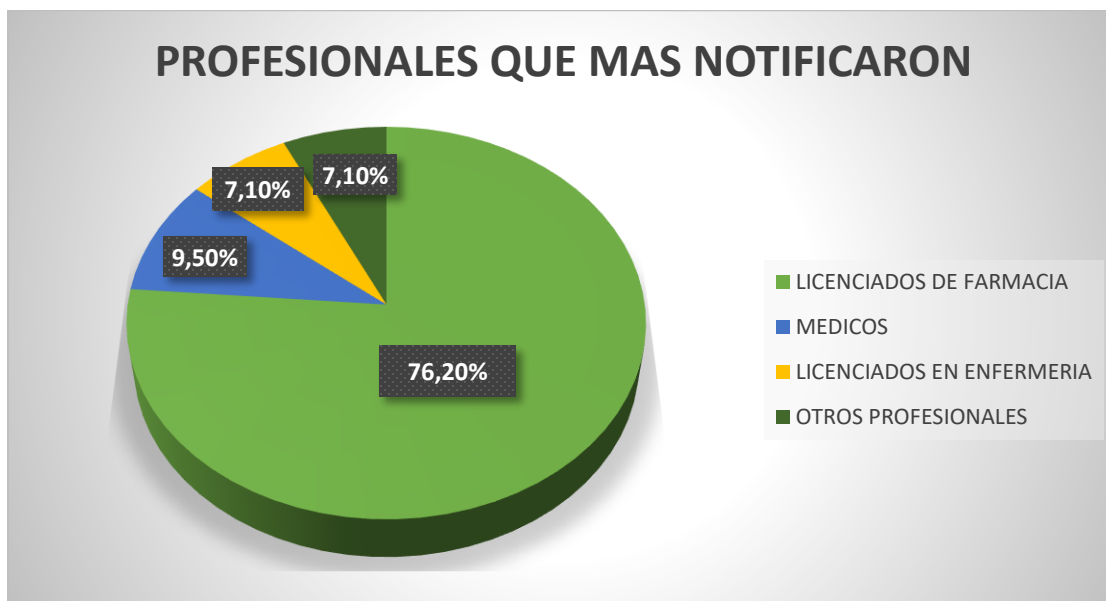
*Las RAM relacionadas con la capecitabina más comúnmente reportadas fueron trastornos del sistema gastrointestinal, incluyendo diarrea, náuseas, vómitos y estomatitis. Otras reacciones adversas frecuentes fueron decoloración de la piel, picazón y erupción cutánea, trastornos del apéndice, síndrome de manos y pies y trastornos del sistema nervioso central y periférico, que se informaron como hormigueo en la piel y neuropatía.. Los pacientes deben ser educados sobre las RAM comunes asociadas con la ingesta de capecitabina en un entorno clínico. Las características del paciente deben considerarse al determinar la dosis de capecitabina y el riesgo de RAM, y **la intervención de enfermería es crítica para prevenir la exacerbación de estas RAM. Además, debe ser para farmacéuticos y enfermeras trabajar en colaboración sobre las necesidades de educación del paciente en esta área.***⁽⁴¹⁾

CAPITULO IX: AUMENTO DEL NÚMERO DE REACCIONES ADVERSAS DE FARMACOS ONCOLOGICOS EN CENTRO HOSPITALARIO DE CUBA

Como es bien sabido, una de las afecciones que más prevalecen hoy en día es el cáncer, considerada principal causa de muerte en el mundo, el tratamiento para este tipo de diagnóstico es multidisciplinario, debido a que requiere varias terapias simultaneas, por lo cual es importante establecer un control de vigilancia sobre las principales reacciones adversas que se pueden llegar a presentar, por lo cual los programas de farmacovigilancia son de vital importancia en el campo de la salud.

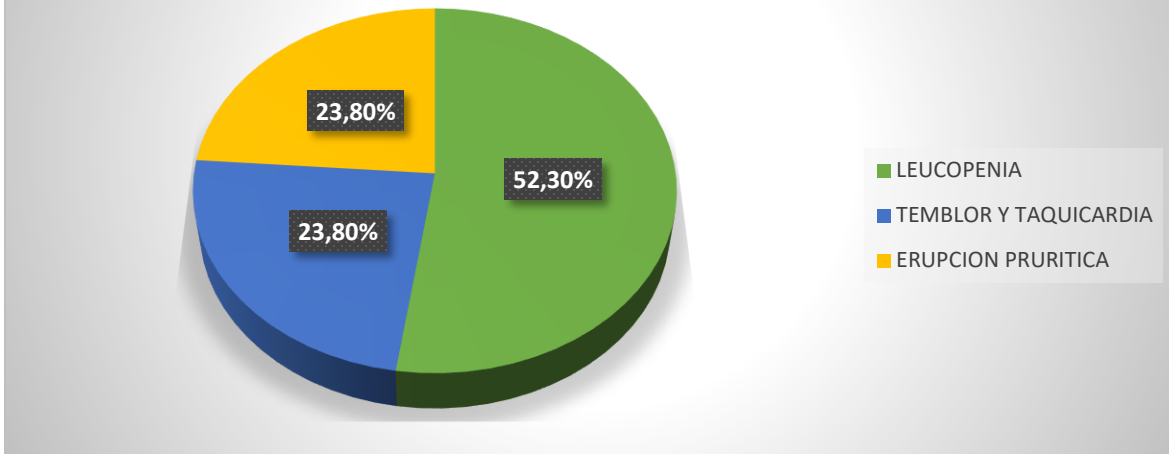
En el Hospital Oncológico Docente “Conrado Benítez”, de Cuba, realizaron un estudio descriptivo transversal a 42 pacientes con reacciones adversas medicamentosas en el segundo semestre del año 2016, con el fin de determinar las RAM más frecuentes en estos pacientes, cuáles fueron los fármacos que más repercutieron en ello y que clase de profesional hizo la debida notificación.

Las variables que más sobresalieron en el estudio, fue especialidad del notificador, sexo, edad, medicamento, grupos farmacológicos y reacción más notificada. ⁽³⁾



GRAFICA 18: Profesionales que más notificaron reacciones adversas medicamentosas.

REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS MAS COMUNES



GRAFICA 19: Reacciones adversas medicamentosas en pacientes oncológicos más comunes, según estudio realizado en Hospital Docente Oncológico en Cuba.

En primer lugar, la Leucopenia se presentó en 22 pacientes de los 42 estudiados, esta reacción adversa fue relacionada con la administración de Ciclofosfamida, seguida por erupción prurítica presentada en 10 pacientes, con relación a administración de gluconato de calcio; finalmente, temblor y taquicardia dada igual en 10 pacientes, respectivo a concentración de eritrocitos. ⁽³⁾

Según la causalidad de las RAM, se catalogan como definitiva, probable y posible a lo cual en la siguiente tabla evidencia los resultados de dicha causalidad. ⁽²³⁾

Tabla 8: Causalidad por reacción adversa medicamentosa en pacientes oncológicos.

REACCION ADVERSA MEDICAMENTOSA	CAUSALIDAD					
	DEFINITIVA	# PACIENTES	PROBABLE	# PACIENTES	POSIBLE	# PACIENTES
LEUCOPENIA	7,10%	3	45,20%	19	—	—
TAQUICARDIA Y TEMBLOR	4,70%	2	11,90%	5	7,10%	3
ERUPCION PRURITICA	14,20%	6	7,10%	3	2,30%	1
TOTAL		11		27		4

Referente a la edad y sexo donde se presentó con más frecuencia las reacciones medicamentosas, además que el tipo de cáncer más común, estos fueron los resultados.

Tabla 9: RAM más comunes según edad, sexo, al igual que el tipo de cáncer con más frecuencia.

REACCION ADVERSA MEDICAMENTOSA	EDAD	SEXO MAS FRECUENTE	TIPO DE CANCER
LEUCOPENIA	40-50 AÑOS	MUJERES	CANCER DE MAMA
TAQUICARDIA Y TEMBLOR	50-60 AÑOS	MUJERES	CANCER DE MAMA
ERUPCION PRURITICA	50-60 AÑOS	HOMBRES	CANCER DE PROSTATA

El estudio concluye que por causalidad un 74,3% fueron catalogadas como probables, factores fisiológicas sexo femenino con RAM 65,4%, masculino 34,6%, el grupo etario más afectado se localizó entre los 50-60 años, esto por cambios farmacocinéticos con el

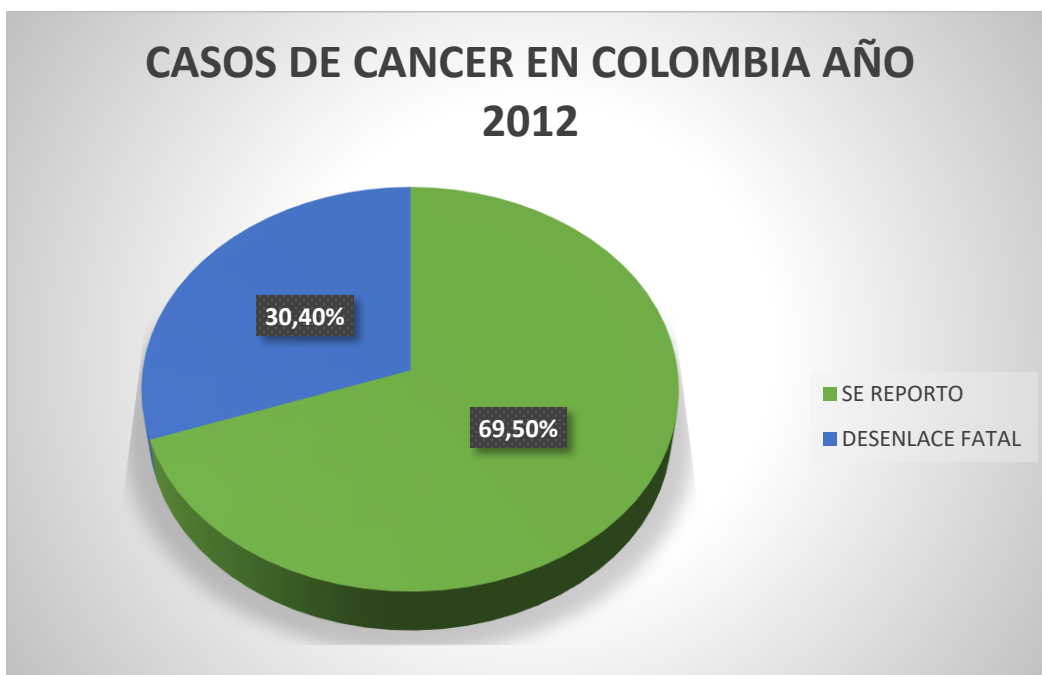
aumento de la edad, y finalmente el medicamento que más reacciones adversas presentó fue la Ciclofosfamida. ⁽³⁾

Por todo lo anterior, es importante hondar en temas de farmacovigilancia, la cual se encarga de vigilar todo lo referente a las reacciones adversas de cualquier medicamento que se comercialice en cada país, contribuyendo al mejoramiento de salud de la humanidad.

CAPITULO X: CÁNCER MUNDIAL, TAMOXIFENO Y SUS PRINCIPALES REACCIONES ADVERSAS

El CA de mama, es considerado como el cáncer con la segunda incidencia más alta del total de los casos reportados a nivel mundial, y se posiciona en el quinto lugar con mayor número de muertes registradas globalmente después del CA de pulmón, hígado, estómago y de colon. ⁽⁴²⁾

En Colombia, es el segundo tipo de cáncer más común después del cáncer de próstata, para el año 2012, un equivalente de 8.686 casos reportados, con un porcentaje de 69,50% de estas un total de 2.649 mujeres sufrieron un desenlace fatal, esto equivale al 30,4%. ⁽⁴²⁾



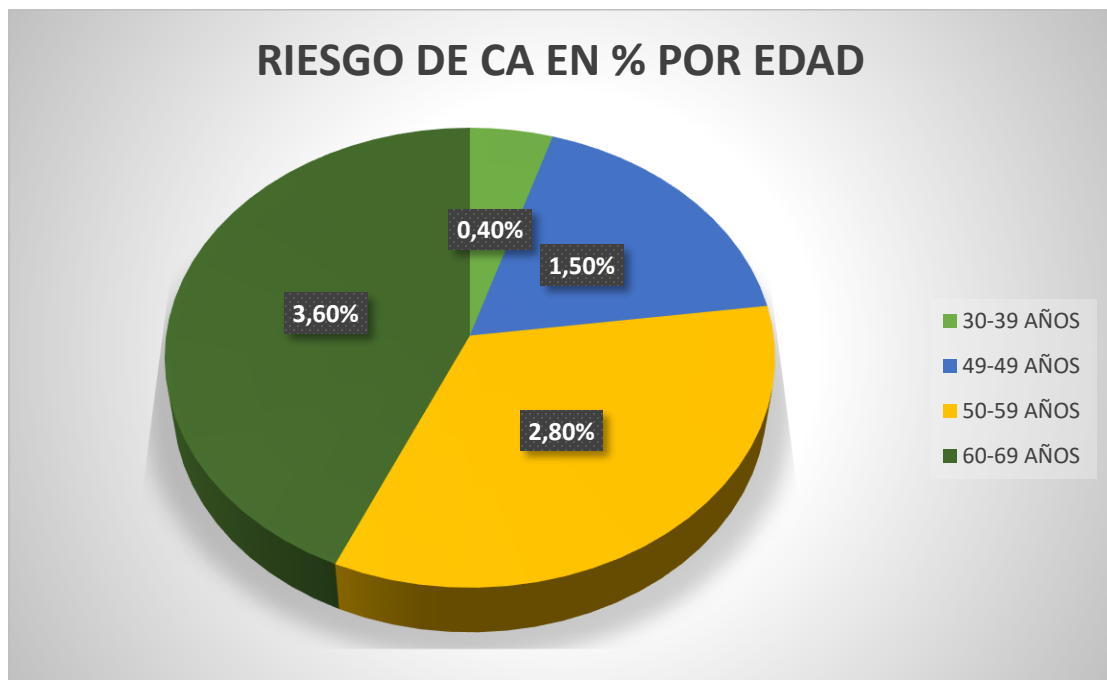
GRAFICA 20: Casos de cáncer de mama en Colombia reportados en el año 2012

Dentro de los métodos de diagnóstico más usados esta la mamografía, resonancia magnética nuclear, el autoexamen y la biopsia; al salir positivo el diagnóstico para cáncer de mama se debe dar inicio a la terapia farmacológica indicada para tal fin, y uno de los fármacos más usados es el Tamoxifeno, el cual apareció en el año de 1971 con el fin de

ser el primer medicamento de elección para tratar el CA de mama avanzado, pero como todo medicamento se pueden llegar a presentar Reacciones Adversas, y este fármaco no es la excepción, existen múltiples RA asociadas a su consumo continuo y en Colombia se han registrado ante el INVIMA, varios casos durante el periodo 2010 - 2015. ⁽⁴²⁾

Factores de riesgo frente al cáncer de mama.

- Genética: mutaciones de genes supresores tumorales, esto hace que los mecanismos regulatorios del cuerpo se pierdan y se produzca una proliferación descontrolada de las células que pueda resultar en aparición de neoplasias malignas.
- Edad y estatura: cáncer de menor incidencia en mujeres que presenten su primera menstruación y se aumenta en mujeres que presenten la menopausia después de los 54 años.



GRAFICA 21: Factor de riesgo de padecer cáncer de mama por edad, evidenciado en porcentaje.

- **Obesidad y dieta:** después de la menopausia, la obesidad es un factor de riesgo inminente, ya que los ovarios al dejar de ser la principal fuente de estrógeno, su papel lo constituye el tejido adiposo.
- **Alcoholismo y tabaquismo:** la actividad cancerígena del alcohol, puede deberse al efecto que ejercen los metabolitos de este sobre las membranas plasmáticas del epitelio de las glándulas mamarias.
- **Radiaciones ionizantes:** estos generan radicales libres en el organismo que a su vez pueden producir alteraciones importantes sobre el ADN.
- **Factores sociológicos y ambientales:** la clase media alta en el mundo es más susceptible de contraer el cáncer de mama, debido a que en esta hay mayor consumo de grasas.
- **Raza:** mayor incidencia en mujeres caucásicas, sin embargo, las mujeres de raza negra tienen una tasa de supervivencia escasa, debido a la mala nutrición.
- **Lactancia:** algunos autores afirman que hay reducción del 50% de riesgo para mujeres que amamantan por largos periodos de tiempo (2 años o más).⁽⁴²⁾

El Tamoxifeno.

En el año 1977 la FDA, aprobó la introducción en el mercado de este nuevo medicamento para el tratamiento del cáncer de mama, es un anti estrógeno que actúa inhibiendo la unión del estradiol con los receptores de estrógeno, su administración es vía oral en tableta o jarabe. ⁽⁴²⁾

Reacciones Adversas al Tamoxifeno.

Efectos dermatológicos:

- Alopecia.
- Vasculitis.
- Dermatitis por radiación.
- Erupción cutánea.
- Síndrome de Steven Johnson.

Efectos endocrinos y metabólicos:

- Cáncer de mama contralateral.
- Galactorrea.
- Hipercalemia.
- Dislipidemia.
- Porfiria.

Efectos gastrointestinales:

- Cálculos biliares.
- Leiomiomatosis peritonealis diseminada.
- Pancreatitis.

Efectos hematológicos:

- Agranulocitosis.
- Anemia.
- Leucopenia.
- Trombocitopenia.
- Trastorno tromboembólico.

Efectos hepáticos:

- Hepatotoxicidad.

Efectos neurológicos:

- Túnel carpiano.
- Accidente cerebro – vascular.
- Meningioma.

Efectos oftalmológicos:

- Maculopatía de retina.
- Retinopatía.

Efectos psiquiátricos:

- Depresión.

Efectos renales:

- Síndrome nefrótico.
- Incontinencia urinaria.

Efectos reproductivos.

- Quiste de ovario.
- Endometriosis.
- Pólipo endometrial secundario.
- Cáncer uterino.
- Flujo vaginal.

Efectos respiratorios:

- Asma.
- Fibrosis pulmonar.

Efectos cardiológicos:

- Taquicardia.

Se concluye que tener o basarse de un programa de farmacovigilancia, en instituciones hospitalarias, contribuye a la pronta detección de las RAM frente al Tamoxifeno, e incluso cualquier otro tipo de medicamento, por consiguiente puede llevarse de mejor manera el tratamiento farmacológico para este tipo de cáncer o cualquier otro tipo de afección en los pacientes. ⁽⁴²⁾

CAPITULO XI: LAS RAM MÁS COMUNES EN PACIENTES

ONCOLÓGICOS

El presente artículo nos informó sobre las diez RAM más comunes en pacientes oncológicos de una población seleccionada de Australia, los cuales 167 asociados con 171 admisiones, en el Centro de Cáncer Peter MacCallum de Australia; del 28 de febrero al 2 del 2000 fueron seleccionados para entrevistas sobre los síntomas relacionados con su terapia con medicamentos. También se revisaron las historias clínicas, la causalidad, previsibilidad, evitabilidad, utilizadas para evaluar cada RAM. ⁽⁴³⁾

En la práctica de la oncología, las reacciones adversas a medicamentos (RAM) de tratamientos contra el cáncer se han visto similares con los mismos tratamientos. 454 RAM fueron identificados en 127 (74,3%) de admisiones separadas (media ADR por admisión 2.7, rango 0-18). Ochenta y ocho por ciento de las RAM fueron predecibles. De estos, 1,6% se clasificó como sin duda puede prevenir y 46,1%, probablemente evitable. ⁽⁴³⁾

Las RAM más comunes fueron estreñimiento, náuseas, vómitos, fatiga, alopecia, somnolencia, mielosupresión, las reacciones de la piel, anorexia, mucositis y diarrea. Después de la revisión de estudios realizados en Australia encontraron que entre el 32 y el 69% de los ingresos relacionados con la droga fueron clasificados como definitivamente o posiblemente evitables.

En Australia la magnitud de las RAM sufridas por los pacientes oncológicos es significativa. El 1992 Australian National de morbilidad hospitalaria de datos informó que 11% de las RAM en hospitales australianos se asociaron con fármacos anti-neoplásicas e inmuno-supresores. La Calidad 1995 en el Estudio de Cuidado de la Salud de Australia, que revisó los registros médicos de más de 14.000 admisiones a 28 hospitales en Nueva Gales del Sur y Australia del Sur, también implicados antineoplásicos entre los agentes más comunes responsable de las hospitalizaciones relacionadas con la medicación. ⁽⁴³⁾

El impacto de las RAM en el bienestar de los pacientes con cáncer ha sido un tema muy discutido en los dos escenarios públicos y médicos. Hay pruebas que demuestran que las perspectivas médicas no necesariamente coinciden con las de los pacientes que

están siendo tratados. Los pacientes son más propensos a informar molestias, pero no clínicamente síntomas importantes. Es importante que las perspectivas de los pacientes y los problemas psicosociales tenerlos en cuenta cuando se trata de identificar, priorizar y desarrollar estrategias para combatir el problema.

Las estrategias para reducir la carga de las Reacciones adversas a medicamentos y para mejorar la calidad del uso de medicamentos en la atención sanitaria son claramente necesarias. El informe de la Comisión de Auditoría británica 2001 “cucharada de azúcar”, destacó el papel proactivo importante que los farmacéuticos desempeñan en la gestión de la medicina. El informe de 2002 de la Sociedad Clínica oncológica de Australia, el Consejo de Cáncer de Australia y la Iniciativa Nacional para el Control del Cáncer destacó de manera similar la contribución de los farmacéuticos a la calidad del tratamiento del cáncer y la atención de los pacientes.⁽⁴³⁾

El objetivo de este estudio fue evaluar la incidencia, la previsibilidad, evitabilidad y la gravedad de las RAM en hospitalización de pacientes oncológicos y para determinar la percepción de cómo RAM impactan el bienestar de los pacientes y usaron la siguiente encuesta.

Se usaron ciertos criterios para determinar evitabilidad de una reacción farmacológica adversa (RAM):

- Si responde (SI) a una o más de las siguientes implica que un RAM es DEFINITIVAMENTE prevenible.

1. ¿Existe un historial de alergia o reacciones previas a la droga?
2. ¿Era el fármaco implicado inapropiado para la situación clínica del paciente?
3. ¿Fue la dosis, ruta, o la frecuencia de administración inadecuada para la edad, peso o estado de la enfermedad del paciente?

Si las respuestas son negativas a lo anterior, a continuación, proceder a la sección B

Sección B

- Si responde (SI) a una o más de las siguientes implica que un RAM es

PROBABLEMENTE prevenible.

1. ¿Fue necesaria la monitorización terapéutica u otras pruebas de laboratorio que no se realizan?
2. ¿Era una interacción medicamentosa documentado que participan en el ADR?
3. ¿Fue un mal cumplimiento involucrado en el RAM?
4. ¿era una medida preventiva no se administra al paciente?
5. ¿Si se le administró una medida preventiva, que era insuficiente y / o inadecuada?

Respuesta (NO) si esta pregunta es no aplicable

Si las respuestas son todas negativas de lo anterior, a continuación, proceder a la Sección C.

Sección C

El RAM no se puede prevenir.

Número de ADR identificado

456 ADR fueron identificados de 127 de las 171 admisiones (74,3%). ADR por admisión variaron de 0 a 18, con un modo de 0, una mediana de 2 y una media de 2,7.

Prevención de las ADR

Más de la mitad (53,4%) de las RAM fueron clasificados como no se puede prevenir, probablemente el 45% y el 2% prevenible definitivamente evitable. A los diez RAM más frecuentes, sólo tres casos fueron evaluados como definitivamente prevenibles y dos casos de somnolencia, que fueron causadas por las dosis de opiáceos inapropiados, y un caso de diarrea, que fue causado por el uso simultáneo de tres laxantes. Una alta proporción de estreñimiento, náuseas y vómitos, diarrea y mucositis se evaluaron como probablemente evitable. Alopecia y anorexia siempre se evaluaron como no evitable.⁽⁴³⁾

Cuando se produce un ADR predecible, las preguntas deben ser planteadas acerca de si se puede prevenir y si es así, si se han utilizado medidas preventivas de manera adecuada y oportuna.

Nuestros datos identifican las reacciones que los pacientes considerados como un impacto significativo en su bienestar que eran previsibles y podría haber sido mejor evitar. Constipación causada por el uso de opiáceos y náuseas, vómitos de la quimioterapia son dos ejemplos obvios. Si bien estos pueden parecer trivial en el contexto de la enfermedad en cuestión, que son obviamente importantes para los propios pacientes.

El hecho de que estas reacciones adversas eran todavía los ADR que ocurren con mayor frecuencia en este estudio a pesar de estar disponibles medida de prevención indica que las prácticas actuales de prevención y gestión de ADR requieren atención. Una mayor comprensión de las perspectivas de los pacientes permitiría áreas específicas que se deben identificar y captar a la intervención vigorosa y vigilante

Cuando se produce un ADR predecible, las preguntas deben ser planteadas acerca de si se puede prevenir y si es así, si se han utilizado medidas preventivas de manera adecuada y oportuna.

Los opiáceos eran la causa aparente de la mayoría de los incidentes de estreñimiento (63,8%), todos los cuales fueron predecible y casi el 90% clasificado como evitable.⁽⁴³⁾

CAPITULO XII: REACCIONES ADVERSAS MÁS COMUNES

Las RAM representan un problema de la salud pública y han adquirido gran importancia mundial; se consideran uno de los principales problemas de la terapia con drogas. Aun en circunstancias ideales, existen reacciones adversas graves; estudios confirman que aunque algunas sean prevenibles, se ubican dentro de las 6 primeras causas de muerte en algunos países, por encima de la diabetes, neumonía y accidentes automovilísticos.⁽¹⁾

Se plantea que un gran número de reacciones adversas a medicamentos y factores de riesgo no salen a la luz hasta años posteriores a la comercialización de medicamentos.

La farmacovigilancia es el conjunto de actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.

En el medio hospitalario no se realizan trabajos que evalúen las RAM en los servicios de urgencia y dentro de estos en unidades quirúrgicas, lo que constituye hoy un problema de salud desconocido.

Métodos

Se realizó un estudio en el hospital militar central de Cuba “Dr. Luis Díaz Soto” durante el 2010, el cual fue de gran importancia ya que fueron participes 2128 pacientes en esta unidad y se seleccionaron los pacientes que presentaron una reacción adversa durante su hospitalización y recuperación en este hospital.⁽¹⁾

Se utilizaron criterios de causalidad nombrados por la OMS; de acuerdo con su gravedad se clasificaron en: leves, moderadas. Graves, mortales.

También se tomó como patrón el formulario nacional de medicamentos y como expertos a la unidad nacional de farmacovigilancia, y se revisaron los protocolos del servicio de anestesia.

Resultados:

De los pacientes que se sometieron a vigilancia activa y pasiva durante el acto quirúrgico y la estancia en recuperaciones, 65 presentaron al menos una RAM (3,05 %), con un índice de aparición por paciente del 1,12 % (73 RAM en 65 pacientes). predomina el sexo femenino con 45 pacientes (69,2 %) sobre el masculino con 20 casos (30,8 %).

Según la distribución de pacientes que desarrollaron algún evento adverso por grupos de edad, el mayor porcentaje se correspondió con pacientes de 45-59 años (40,0 %), seguido del grupo de 60 años y más (27,7 %), el de 30-44 años (20,0 %) y el de 15-29 años (12,3 %). la media para la edad fue de 54,8 años. ⁽¹⁾

Fármacos productores de RAM

En relación con el fármaco productor de RAM, los medicamentos de más alto porcentaje fueron la cefazolina y la ketamina con nueve reacciones adversas notificadas (13,8 %). seguidamente se encontró el tiopental con ocho pacientes (12,3 %). el diclofenaco sódico y el fentanyl estuvieron también entre los más reportados con cinco RAM (7,7 %) ⁽¹⁾

Tabla 10: *Distribución De Los Principales Medicamentos Producto De RAM*

FARMACO	PACIENTES RAM	CON %
Cefazolina	9	13,8
Ketamina	9	13,8
Tiopental	8	12,3
Diclofenaco Sódico	5	7,7
fentanyl	5	7,7
Espasmoforte	4	6,1
Duralguina	4	6,1

Bupivacaina	4	6,1
Metronidazol	2	3,3
Penicilina-Rapi-		
Lenta	2	3,3
Succinilcolina	2	3,3
Propofol	2	3,3
Otros	9	13,8
Total	65	100

Discusión

La aparición de RAM en la unidad quirúrgica de urgencias del hospital militar central "Dr. Luis Díaz soto" fue elevada, lo que demuestra la importancia de la vigilancia farmacológica. La mayor frecuencia de RAM se detectó en pacientes del sexo femenino y con edades comprendidas entre los 45 y 59 años. Los anestésicos generales y los antimicrobianos aportaron la mayor frecuencia de RAM, fundamentalmente a través de la cefazolina y la ketamina como los fármacos más notificados. ⁽¹⁾

8. CRONOGRAMA

Cronograma de actividades del anteproyecto.

No.	Actividad	Tiempo (meses)					
		1	2	3	4	5	6
1	Presentación del anteproyecto al comité de investigación						
2	Selección de las bases de datos para la búsqueda						
3	Definición de criterios de búsqueda						
4	Selección de los artículos						
5	Procesamiento y análisis de los datos						
6	Elaboración del informe final						
7	Presentación del informe final a la coordinación de investigación						
8	Sustentación del informe final						

9. PRESUPUESTO

Presupuesto global del anteproyecto.

PRESUPUESTO GLOBAL DEL PROYECTO			
RUBROS	RECURSOS		TOTAL
	Efectivo	Especie	
PERSONAL		X	-
EQUIPOS Y SOFTWARE		X	-
ARRENDAMIENTO DE EQUIPOS	30.000		30.000
FOTOCOPIAS E IMPRESIONES	46.000		46.000
SERVICIOS DE TRANSPORTE	40.000		40.000
DIVERSOS "MATERIALES BIBLIOGRÁFICOS, PUBLICACIONES , INSUMOS Y SERVICIOS TÉCNICOS"	10.000	X	10.000
TOTAL	126.000	-	126.000

10. CONCLUSIONES

1. Se encontró que los pacientes oncológicos tienden a ser más propensos y desencadenar RAM, que otros tipos de patologías, por el tratamiento quimioterapéutico tan fuerte que recibe el paciente y en la fase en la que se encuentre este, en conjunto de los fármacos anticancerosos con un alto nivel de toxicidad, además que por lo general son pacientes poli-medicados.
2. Según la edad, las RAM más frecuentes estuvieron entre pacientes de 55 – 85 años, predominando el sexo femenino.
3. Se determinó que la Ciclofosfamida es uno de los medicamentos que más reporte de RAM obtuvo y más frecuentes según la literatura encontrada, provocando como RAM más común, la leucopenia entre mujeres de 40 – 50 años que padecen cancer de mama, seguido por el Rituximab, que en un 90% de los casos son leves y transitorios, llegando a ser solo el 10% de los casos graves o incluso fatales, el Tamoxifeno que presento múltiples RAM, como erupción cutánea, Hipercalemia, alopecia, anemia, asma, depresión, síndrome nefrótico y por último la Cefazolina.
4. De acuerdo a la síntesis y análisis de resultados, las RAM más frecuentes/comunes en pacientes oncológicos fueron; pancitopenia, erupción cutánea, taquicardia, nauseas, vómitos, alopecia, asma entre otras.

11.RECOMENDACIONES

1. Establecer o fortalecer programas de Farmacovigilancia activa en cada institución donde se presten servicios de salud, para tratar pacientes oncológicos, ya que mediante la existencia de este programa se puede vigilar y controlar de cerca, eventualidades inesperadas y lograr que se hagan los respectivos informes, registros y reportes a los entes reguladores.
2. Educar a los pacientes sobre uso racional de medicamentos, al igual que capacitar al personal de salud sobre el pronto reporte de eventos adversos y/o cualquier RAM que presente cualquier paciente.
3. Realizar seguimiento al paciente aun después de terminado el tratamiento, ya que la RAM según la OMS es cualquier respuesta a un fármaco que es nociva no intencionada y que se produce en dosis habituales, o a su vez después de finalizado el tratamiento.
4. Informar inmediatamente al laboratorio del fármaco el cual se realizó el reporte de RAM para que este realice también seguimiento y pruebas de laboratorio al paciente afectado por el fármaco.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lic. María Luisa González Guibert, Dr. Mario Santiago Puga Torres, Dr C. Héctor Lara Fernández, Dr C. Osvaldo Miranda Gómez, Dra. Ana Labañino Cantillo. Reacciones adversas a medicamentos en una unidad quirúrgica de urgencia. Revista cubana de Medicina Militar 2014; 43(2):216-227, La Habana (Cuba) 2014. [Citado el 15 de Octubre del 2019]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572014000200010
2. Alfredo José Pardo Cabello, Reacciones adversas medicamentosas fatales en pacientes hospitalizados. [Tesis Doctoral], España, Editorial de la Universidad de Granada; 2008. [Citado el 15 de Octubre del 2019]. Disponible en:
<https://hera.ugr.es/tesisugr/17340093.pdf>
3. Dra. Neity Mendo Alcolea, Dra. Leidy Cala Calviño, Dra. Tania Leyva Miranda, Lic. Leticia Álvarez Escalante, Dra. Niurka Traba Delis. Reacciones adversas medicamentosas en pacientes con cáncer atendidos en el Hospital Oncológico Docente “Conrado Benítez” MEDISAN 2017; 21(11):3145, Santiago de Cuba (Cuba), 2017. [Citado el 15 de Octubre del 2019]. Disponible en:
<http://scielo.sld.cu/pdf/san/v21n11/san022111.pdf>
4. Estefanía Yepes González, Incidencia de Reacciones Adversas Asociadas a la Administración de Quimioterapia en pacientes adultos hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos en una Clínica de Alta Complejidad en Cali, Colombia [Tesis para optar por el título de Química Farmacéutica], Cali Colombia, Universidad ICESI, Facultad de Ciencias Naturales Departamento de Ciencias Farmacéuticas, 2017. [Citado el 15 de Octubre del 2019]. Disponible en:
http://repository.icesi.edu.co/biblioteca_digital/bitstream/10906/83016/1/TG01789.pdf

5. Organización Mundial de la Salud, OMS (en línea) 2018 (acceso el 14 de Noviembre del 2019), (1-2-3 páginas). Disponible en:
https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/GSMS_report_SP.pdf

6. Estefanía Yepes González, Incidencia de Reacciones Adversas Asociadas a la Administración de Quimioterapia en pacientes adultos hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos en una Clínica de Alta Complejidad en Cali, Colombia [Tesis para optar por el título de Química Farmacéutica], Cali Colombia, Universidad ICESI, Facultad de Ciencias Naturales Departamento de Ciencias Farmacéuticas, 2017. [Citado el 15 de Octubre del 2019]. Disponible en:
http://repository.icesi.edu.co/biblioteca_digital/bitstream/10906/83016/1/TG01789.pdf

7. Organización Mundial de la Salud, OMS (en línea) 2019 (acceso el 25 de octubre del 2019), (1 página). Disponible en:
<https://www.who.int/mediacentre/news/releases/pr81/es/>

8. Irene Bernal y Eva Iráizoz, Medicamentos para el Cáncer: Altos precios y desigualdad, Campaña No es Sano, España; 2018. [Citado el 15 de Octubre del 2019]. Disponible en:
<http://noessano.org/es/wp-content/uploads/2018/05/Informe-Los-medicamentos-para-el-cancer.pdf>

9. J. C Toral Peña, Complicaciones debidas al tratamiento oncológico que afectan a la nutrición. En: Sociedad Española de Oncología médica, España; 2006. P 183-194. [Citado el 15 de Octubre del 2019]. Disponible en:
http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/cap_14.pdf

10. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA, (en línea) 2019 (acceso del 15 de Octubre del 2019), (1 página). Disponible en:
<https://paginaweb.invima.gov.co/farmacovigilancia-invima>
11. Organización Mundial de la Salud, OMS (en línea) 2019 (acceso el 15 de Noviembre del 2019), (1 página). Disponible en:
<https://www.who.int/es/about/who-we-are/frequently-asked-questions>
12. Cursos abiertos de la UNED, UNED (en línea) 2007 (acceso el 15 de Noviembre del 2019), (1 página). Disponible en:
http://ocw.innova.uned.es/ocwuniversia/educacion_para_la_salud/formacion-en-promocion-y-educacion-para-la-salud/tema_2
13. Mayo Clinic, Cáncer (en línea) 2019 (acceso el 15 de Noviembre del 2019), (1 página). Disponible en:
<https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/cancer/symptoms-causes/syc-20370588>
14. Resolución 1383 de 02 de mayo del 2013, Por el cual se adopta el Plan Decenal para el Control del Cáncer en Colombia, 2012-2021 (pág. 1 - 2). [Citado el 15 de Octubre del 2019]. Disponible en:
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-1383-de-2013.pdf>
15. Ley 1384 del 19 de Abril del 2010, Ley Sandra Ceballos, por la cual se establecen las acciones para la atención integral del cáncer en Colombia, (pág. 1 - 2). [Citado el 15 de Octubre del 2019]. Disponible en:
http://www.defensoria.gov.co/public/Normograma%202013_html/Normas/Ley_1384_2010.pdf

16. Resolución 8430 del 04 de Octubre de 1993, Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, (pág. 1 - 2). [Citado el 15 de Octubre del 2019]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>

17. Resolución 1403 del 14 de mayo del 2007, Por la cual se determina el Modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico, se adopta el Manual de Condiciones Esenciales y Procedimientos y se dictan otras disposiciones, (pág. 1). [Citado el 15 de Octubre del 2019]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/documents/20143/453029/Resoluci%C3%B3n+1403+de+2007.pdf/6b2e1ce1-bb34-e17f-03ef-34e35c126949>

18. Decreto 3518 del 09 de Octubre del 2006, por el cual se crea y reglamenta el Sistema de Vigilancia en Salud Pública y se dictan otras disposiciones, (pág. 1). [Citado el 15 de Octubre del 2019]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Normatividad%20Nuevo/DECRETO%203518%20DE%202006.pdf>

19. Resolución 1441 del 06 de Mayo del 2013, Por la cual se definen los procedimientos y condiciones que deben cumplir los Prestadores de Servicios de Salud para habilitar los servicios y se dictan otras disposiciones, (pág. 1). [Citado el 15 de Octubre del 2019]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-1441-de-2013.pdf>

20. Resolución 3974 octubre 21 de 2009: por la cual se adoptan unas determinaciones en relación con la cuenta de alto costo (pág. 1 - 2). [Citado el 05 de mayo del 2020]. Disponible en:

https://docs.supersalud.gov.co/PortalWeb/Juridica/OtraNormativa/R_MPS_3974_2009.pdf

21. Acuerdo 260 febrero 04 de 2004: Por el cual se define el régimen de pagos compartidos y cuotas moderadoras dentro del Sistema General de Seguridad Social en Salud. (pág. 1 - 3). [Citado el 05 de mayo del 2020]. Disponible en:

https://docs.supersalud.gov.co/PortalWeb/Juridica/OtraNormativa/A_CNSSS_0260_2004.pdf

22. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA, (en línea) 2015 (acceso del 15 de Octubre del 2019), (1 página). Disponible en:

<https://www.invima.gov.co/es/web/guest/biologicos-y-de-sintesis-quimica>

23. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA, (en línea) 2015 (acceso del 15 de Octubre del 2019), (1 página). Disponible en:

<https://www.invima.gov.co/documents/20143/467802/IVC-VIG-GU001.pdf/4876c132-45b1-ecc7-5a4f-a3d4fb59e598>

24. G. Cajaraville M. J. Carreras J. Massó M. J. Tamés, Oncología En: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, España; 2002. P 1172 – 1175. [Citado el 15 de Octubre del 2019]. Disponible en:

<https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP14.pdf>

25. Cáncer.Net (en línea) 2018 (acceso el 25 de Octubre del 2019), (1 página). Disponible en:

<https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/quimioterapia/qu%C3%A9-es-la-quimioterapia>

26. Josefa Valcárcel, Sociedad Española de Oncología Médica: Te acompañamos en tu viaje a la Quimioterapia, España; 2013. [Citado el 05 de Mayo del 2020]. Disponible en:

http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Te_acompanamos_en_tu_viaje-web.pdf

27. Cáncer.Net (en línea) 2018 (acceso el 25 de Octubre del 2019), (1 página). Disponible en:

<https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/radioterapia/qu%C3%A9-es-la-radioterapia>

28. Asociación Española Contra el Cáncer (en línea) 2018 (acceso del 15 de Octubre del 2019), (1 página). Disponible en:

<https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/que-es-cancer/fases>

29. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA, (en línea) 2019 (acceso del 15 de Octubre del 2019), (1 página). Disponible en:

<https://www.invima.gov.co/documents/20143/462902/boletin19de2008.pdf/26d53fbc0ef4-50dc-c5e0-9af220252046>

30. Organización Mundial de la Salud, OMS (en línea) 2019 (acceso del 15 de Octubre del 2019), (1 página). Disponible en:

<https://www.who.int/topics/epidemiology/es/#>

31. Daniel Capurro N, Gabriel Rada G, El proceso Diagnóstico, Chile, 2007, [Citado el 25 de Octubre del 2019]. Disponible en:

https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872007000400018

32. Organización Mundial de la Salud, OMS (en línea) 2019 (acceso el 25 de Octubre del 2019), (1 página). Disponible en:

<http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js4874s/1.html#Js4874s.1>

33. Medline Plus, (en línea) 2019 (acceso el 25 de Octubre del 2019), (1 página). Disponible en:

<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007451.htm>

34. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en personas, Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 1989. [Citado el 25 de Octubre del 2019]. Disponible en:

http://www.conamed.gob.mx/prof_salud/pdf/helsinki.pdf

35. Siurana Aparisi JC. Los principios de la bioética y el surgimiento de una bioética intercultural. Veritas [Internet]. marzo de 2010, España, [citado 25 de octubre de 2019]: (22). Disponible en:

http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S07192732010000100006&lng=en&nrm=iso&tlng=en

36. Friedemann Schada, Anja Thronicke, Antje Merkle, Harald Matthes, Megan L. Steele, Immune-related and adverse drug reactions to low versus high initial doses of *Viscum album* L. in cancer patients, Alemania; 2017. [Citado el 15 de Octubre del 2019]. Disponible en:

<https://usc.elogim.com:2119/science/article/pii/S0944711317301204>

37. Vademecum.es (en línea), 2018 (acceso el 25 de Octubre del 2019) (1 página).
Disponible en:
<https://www.vademecum.es/principios-activos-viscum+album-l01cx+m1>
38. Estefanía Palma, Vicente González, Daniela Grünholz, María Landaeta, María Mallea, José Pérez, Tomás Armstrong, Tormenta de Citoquinas: Reacción Adversa Inhabitual por Rituximab. Caso clínico, Rev. Med Chile 2017; 145: 260-263 [Citado el 26 de Octubre del 2019]. Disponible en:
https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S003498872017000200015&script=sci_arttext
39. Estefanía Palma, Vicente González, Daniela Grünholz, María Landaeta, María Mallea, José Pérez, Tomás Armstrong, Tormenta de Citoquinas: Reacción Adversa Inhabitual por Rituximab. Caso clínico, Rev. Med Chile 2017; 145: 260-263 [Citado el 26 de Octubre del 2019]. Disponible en:
https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0034-98872017000200015&script=sci_arttext
40. A. Ezponda Casajúsa, M. Calvo Imirizaldua, J.P. de Torres Tajés, A. García-Baizána E. Castañón Álvarez, D. Cano Rafarta, I. Vivas Pérez, G. Bastarrika Alemán, Reacciones adversas inmunomediadas como predictoras de respuesta en pacientes oncológicos en tratamiento con inmunoterapia, Departamento de Oncología Médica, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España, 2018, [Citado el 26 de Octubre del 2019]. Disponible en:
<https://doi.org/10.1016/j.rx.2019.06.004> Get rights and content
41. Jeong Yun Park, Analysis of data on capecitabine-related adverse drug reactions from the Korean adverse event reporting system database, European Journal of Oncology Nursing 34 (2018) 55–60, [Citado el 26 de Octubre del 2019].
Disponible en:
<https://usc.elogim.com:2119/science/article/pii/S1462388918300486>

42. Dayana Beltrán Gaitán, Cristian Fernando Amaya Rodríguez, Estudio de consumo y reacciones adversas a Tamoxifeno en Colombia en el periodo 2010-2015 [Tesis para optar por el título de Químico Farmacéutico], Bogotá D.C, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales, Facultad de Ciencias, 2018 [Citado el 17 de Octubre del 2019]. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/1110/1/ESTUDIO%20DE%20CONSUMO%20Y%20REACCIONES%20ADVERSAS%20A%20TAMOXIFENO%20EN%20COLOMBIA%20EN%20EL%20PERIODO%202010-2015.pdf>
<https://repository.udca.edu.co>
43. Phyllis M. Lau Kay Stewart Michael Dooley, The ten most common adverse drug reactions (ADRs) in oncology patients: do they matter to you?, Support Care Cancer (2004) 12:626–633 DOI 10.1007/s00520-004-0622-5, Australia, 2004, [Citado el 26 de Octubre del 2019]. Disponible en: <https://www.readcube.com/articles/10.1007%2Fs00520-004-0622-5>
44. Organización Mundial de la Salud, OMS (en línea) 2004 (acceso el 25 de Octubre del 2019), (2 página). Disponible en: <https://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/4.4.html>