



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO
FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

CENTRO ESTATAL DE ONCOLOGÍA

HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”

DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

**“ESTUDIO DE VIGILANCIA FARMACOLÓGICA INTENSIVA EN
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRATADOS EN EL CENTRO DE
ATENCIÓN ONCOLÓGICA DE MORELIA MICHOACÁN”**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

QUE PRESENTA:
ARELLANO RÍOS OMAR

ASESORA
M.C. MARÍA SANDRA HUAPE ARREOLA

DEDICATORIA

A las personas que mas *AMO* y *ADMIRO* en esta vida, a mis padres; mi Papá *JORGE ARELLANO ARANDA* y mi Mamá *MA. GUADALUPE RÍOS LÓPEZ*, a ustedes que con todo el amor del mundo me han criado y me han dado todo cuanto han podido sin ningún reproche, a ustedes que con sus consejos y sus regaños me han enseñado andar por el buen camino, a ustedes que si yo volviera a nacer le pediría a Dios con todo mi corazón que me diera la dicha de tenerlos de nueva cuenta como mis padres. Este pequeño logro Papás es de *USTEDES* y para *USTEDES*.

A mis hermanos: *Jorge Arellano Ríos, Jaime Arellano Ríos, Miguel Ángel Arellano Ríos, Claudia Arellano Ríos, Karen Arellano Ríos*. Con los que eh compartido juegos, peleas, risas, alegrías. Por que de cada uno eh aprendido tantas cosas, siendo todos tan diferentes.

A los nuevos integrantes de la familia con quien comparto nuevas alegrías; mí cuñada *Viridiana* y mis sobrinos hijos de Jaime *Ileana, Braulio y Emmanuel*.

A mis abuelos, en especial a; *Agustín Arellano[†]* y *Ma. Hilaria Aranda*, que fueron mis segundos padres.

A todos ustedes que son mi *FAMILIA*:

MIL GRACIAS.

A G R A D E C I M I E N T O S

A la Doctora *Ma. Sandra Huape Arreola* por la paciencia y el tiempo dedicado a este trabajo, por la gran amistad y la confianza que durante este tiempo se forjó, por su apoyo y sus conocimientos que sin ninguna limitación me brindó y sin dejar de mencionar que gracias a su ejemplo aprendí el valor de ser un profesional que busca siempre el conocimiento para ayudar sin ningún interés mas que la gratitud y el bienestar de los demás.

ETERNAMENTE AGRADECIDO.

Agradezco a mis maestros de la Facultad de Químico-Farmacobiología por contribuir en mi formación académica y por inculcar en mi el gusto por el saber.

A mis grandes amigos y compañeros de la 5ta. Sección de la generación 2000-2005, con los que conviví interminables momentos y aventuras inolvidables que siempre llevaré en mi corazón (**Andrés “nesh”, Miguel “panda”, Mauricio “Willy”, Erandi, Roberto (compadre), Rudy, Johnathan “chango”, Benjamín “chamin”, Luis “cule”, David “abuelo”, Dalia, Alejandro “hank”, Dulce, Carmen**).

A **Saila V. Cázares** por enseñarme el valor de la fortaleza, por ese buen consejo que siempre me has sabido dar, por tu amistad, por tu cariño.

A mis amigas de la unidad de investigación del hospital “Dr. Miguel Silva” por su gran apoyo y su amistad **QFB. Rosy y su mamá, Dra. Claudia Trujado, Secretaria Tita, Enfermera Irmita.**

A mis amigas y amigos de Yuriria con quienes eh pasado interminables horas y horas de risas, felicidad y por todas esas cosas que hacen para que cada día de mi vida valga la pena. **GRACIAS Nery “prieta”, GRACIAS Daniela “dana”, Fany, Andy (y sus papis), Victor Pantoja, Uriel Medina.**

A mis amigos que la vida me puso en el camino para enseñarme el valor de la verdadera amistad, **Mario Cortina y familia, Fernando Madrigal y familia, Juan Angel “juanito”, mi morenita Yuritzzy Gutiérrez, Willibaldo Alcanzar.**

A TODOS MUCHAS GRACIAS.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
PROBLEMA Y ANTECEDENTES.....	2
Farmacovigilancia.....	2
Cáncer de mama.....	10
Tratamiento del cáncer de mama.....	14
Monografías de los medicamentos observados.....	16
Antecedentes.....	25
JUSTIFICACIÓN.....	27
HIPÓTESIS.....	28
OBJETIVOS.....	29
Objetivo general.....	29
Objetivos particulares.....	29
MATERIAL Y MÉTODOS.....	30
PROCEDIMIENTO (Seguimiento de la paciente durante la aplicación del tratamiento).....	32
MÉTODOS Y TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	34
RESULTADOS.....	36
DISCUSIÓN.....	40
CONCLUSIONES.....	42
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43

RESUMEN:

PROBLEMA Y ANTECEDENTES

La **Farmacovigilancia (FV)** se encarga de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de medicamentos y productos biológicos con el objetivo de identificar información, nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes. La **FV Intensiva** es la vigilancia sistemática de la aparición de reacciones adversas de un principio activo durante toda la etapa de prescripción, incluye la recolección de datos completos sobre el diagnóstico y el tratamiento de pacientes hospitalizados o ambulatorios, seleccionados mediante entrevistas y protocolos estructurados”.

La oncología médica es quizá la que más ha contribuido al avance de la práctica médica en los últimos 40 años, gracias a la identificación de tratamientos curativos en diversos cánceres letales.

JUSTIFICACIÓN. La necesidad de implementar el Programa de Farmacovigilancia radica en la *obligación* evidente de velar por la seguridad del paciente en base a la terapéutica farmacológica prescrita.

HIPOTESIS. La Vigilancia Intensiva permitirá conocer un mayor número de casos de reacciones adversas y con ello se determinará la incidencia de éstas, en las pacientes sometidas a quimioterapia ambulatoria de cáncer de mama.

OBJETIVOS. Evaluar la incidencia de reacciones adversas de medicamentos antineoplásicos. Identificar y evaluar la presencia de factores asociados a la aparición de reacciones adversas.

METODOLOGIA. Se realizó un estudio observacional, prospectivo y abierto en el que se incluyeron 21 pacientes del sexo femenino, bajo tratamiento ambulatorio de cáncer de mama, en el Centro Estatal Oncológico, durante el periodo comprendido de marzo-septiembre 2006.

RESULTADOS. Se incluyeron en el estudio 169 Reacciones adversas a medicamentos (RAMs), en 21 pacientes del sexo femenino, cuya edad promedio fue de 52 ± 13 años, y peso promedio de 68.4 ± 14 Kg. Todas ellas con diagnóstico de cáncer de mama y con tratamiento ambulatorio. El tipo de cáncer de mama reportado con más frecuencia fue el Carcinoma Ductal Infiltrante. Se observa como las RAM reportadas como clásicas de los fármacos estudiados fueron las que tuvieron una mayor presentación, siendo la alopecia, náusea, fatiga y vómito, con un 39% las más frecuentes.

CONCLUSIONES Se concluye que la farmacovigilancia intensiva permite realizar un programa de vigilancia farmacológica más enérgico, que implantado y perfeccionado por un equipo de personal de salud, de “Farmacovigilancia” contribuiría de manera eficaz a fomentar la documentación del Centro Estatal de Farmacovigilancia, además de proporcionar beneficios en el orden educativo al centro hospitalario, lo que mejoraría la práctica de la prescripción y eleva la calidad de vida del paciente.

1. PROBLEMA Y ANTECEDENTES

1.1 FARMACOVIGILANCIA

Los medicamentos han evolucionado la manera de tratar y combatir las distintas patologías. No obstante, se siguen registrando evidencias de que las reacciones adversas a los fármacos son una causa frecuente de enfermedades, discapacidades o incluso la muerte ⁽¹⁾. El desastre de la Talidomida, fármaco prescrito sin receta como hipnótico y antiemético a mujeres en las etapas tempranas de gestación, indicaba algunas ventajas sobre los barbitúricos como un amplio margen de seguridad y no inducían adicción, esto desencadenó un número creciente de reportes de pediatras en los Países de Alemania, España, Inglaterra y Estados Unidos de Norteamérica de niños con deformaciones en las que las extremidades semejaban a las de las focas, por lo que *focomelia* fue el nombre con que se designó a ésta patología. Esta situación indicó la poca eficacia de los estudios clínicos al evaluar los efectos indeseables de los medicamentos ⁽²⁾. Esto condujo a un cambio fundamental en el desarrollo de la investigación farmacológica. Se realizaron nuevas y más exhaustivas pruebas de toxicidad en animales, ensayos clínicos controlados como prueba necesaria de eficacia y seguridad de los medicamentos para autorizar su comercialización ⁽³⁾.

El Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos, ubicado en Uppsala Suecia, define a la **Farmacovigilancia** como: “La ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos o cualquier problema relacionado con los fármacos” ⁽⁴⁾. Otras aportaciones extienden el concepto de Farmacovigilancia a cualquier nuevo efecto consecuente con la administración de un medicamento, si es una reacción adversa o si se trata de alguna nueva acción terapéutica, e

incluso en algún momento se propone incluir el control general de la utilización de los medicamentos en situaciones tales como hábitos de prescripción, observación de los tratamientos, etc. ⁽⁵⁾. No obstante el concepto ampliado de Farmacovigilancia no se encuentra en forma generalizada, sino que la mayoría de autores utilizan esta terminología para referirse únicamente al estudio de las reacciones adversas.

En nuestro País la **Farmacovigilancia** esta definida como: “La ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información, nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes”. Lo anterior establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002. Instalación y operación de la Farmacovigilancia, dentro del Marco Jurídico que establece la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, Ley Fundamental del Estado Mexicano ya que consagra en el artículo 4to. la garantía de la protección a la salud. Esta Norma Oficial Mexicana dicta los lineamientos sobre los cuales se deben realizar las actividades de la Farmacovigilancia; es de observancia obligatoria en el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, para los titulares del registro sanitario, comercializadores de los medicamentos y remedios herbolarios, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios con medicamentos. Según la Norma se entiende por **Reacción Adversa Medicamentosa (RAM)**: “Todo efecto no deseado y nocivo para el paciente, que aparece tras la administración del medicamento, que fue prescrito con fines diagnósticos, profilácticos o terapéuticos, de una forma de dosificación de un medicamento o una fórmula magistral, utilizada a dosis y en indicaciones correctas”⁽⁶⁾. En el año de 1969, la Organización Mundial de la Salud (OMS), por primera vez dicta una definición de reacción adversa, la cual se modifico en el año de 1972, ésta permanece vigente y aceptada por la mayoría de los centros nacionales, “Cualquier respuesta a un medicamento que sea perjudicial y no deseada, la cual se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función”⁽⁷⁾. Para clasificar las RAM los autores Rawlins y Thompson se basaron en dos aspectos: la posibilidad de predicción de las RAM y su relación con la dosis administrada. Así, encontraron que las RAM podían ser clasificadas en dos tipos, que se denominan A y B.

A continuación, se detallan las características de cada uno de los tipos.

Reacciones de tipo A (augmented): Efectos “aumentados” o exagerados de un fármaco, son reacciones relacionadas con la acción farmacológica de la droga. El hecho de que se relacionen con la farmacología “habitual” hace que se relacionen de manera directa con la dosis empleada, son bastante predecibles y por tanto asociadas generalmente a baja mortalidad.

Entre las reacciones de este tipo se encuentran:

1.-*Sobredosis o “toxicidad”*: La RAM se relaciona con la acción terapéutica primaria en el blanco primario de su acción, p.ej. la hemorragia que puede ocurrir en pacientes que usan anticoagulantes.

2.-*Efecto colateral*: La RAM se relaciona con la acción terapéutica primaria en un sitio diferente del blanco primario de acción p.ej. el sangrado digestivo que puede producirse con el uso de aspirina.

3.-*Efecto secundario*: La RAM se relaciona con una acción farmacológica diferente de la terapéutica primaria de la droga p.ej. la sequedad de mucosas que pueden producir los antidepresivos tricíclicos.

4.-*Interacción por drogas*: Se denomina interacción farmacológica, a la modificación del efecto de una droga por otra droga administrada antes, durante o después de la primera droga. Las razones para que se modifique el efecto de una droga por la presencia de otra pueden ser de tipo farmacocinética o farmacodinámica. Aparte de interacciones droga-droga, también puede haber interacción droga-enfermedad o droga-alimentos p.ej. la inducción enzimática producida por fármacos como el fenobarbital: toda droga metabolizada hepáticamente que se administre de manera concomitante tendrá una menor vida media.

Reacciones de tipo B (Bizarres): Son reacciones no relacionadas con la acción farmacológica de la droga, que aparecen solamente en ciertos individuos susceptibles. Son comparativamente raras y por no guardar relación con la acción farmacológica de las

drogas, generalmente tienen una limitada dependencia respecto a la dosis. Dada su poca frecuencia, estas reacciones pueden no llegar a ser descubiertas en los estudios iniciales relacionados con un fármaco.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

1.-*Intolerancia*: Se refiere a la presencia de un umbral particularmente bajo de reacción ante una droga determinada, que puede tener una base genética p.ej. la aparición de tinitus con el uso de la aspirina.

2.-*Reacción idiosincrática*: Reacciones no características que no pueden ser explicadas en términos de la farmacología conocida de la droga. Estos fenómenos tienen generalmente una base genética, como ocurre en el déficit genético de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenada en los eritrocitos, lo que conlleva a que el uso de antioxidantes pueda ocasionar anemia en estos pacientes.

3.-*Hipersensibilidad o Alergia*: Reacciones de tipo inmunológico (“inmunoalérgicas”), p.ej. La anafilaxia que puede ocurrir con el uso de penicilina. Esta RAM podría presentarse no solo ante la droga original sino ante otras relacionadas químicamente. Abarcan cuatro mecanismos fundamentales:

-Tipo I: Reacciones alérgicas inmediatas, mediadas por IgE.

-Tipo II: Reacciones alérgicas dependientes de complemento y células efectoras (citotóxicas).

-Tipo III: Reacciones del tipo “enfermedad del suero”, mediadas por IgG.

-Tipo IV: Alergia mediada por células.

4.-*Pseudoalergia (no inmunológica)*: Son aquellas RAM que simulan una reacción alérgica pero que no se producen por un mecanismo inmunitario, p.ej. ciertos relajantes musculares usados en la anestesia general pueden inducir la liberación no-inmunológica de histamina desde los basófilos y mastocitos.

COMPARACION ENTRE RAM DE TIPOS A Y B

TIPO A	TIPO B
Relacionadas a las acciones farmacológicas de la droga	No relacionadas a las acciones farmacológicas de la droga
Predecibles	Impredecibles
Dependientes de la dosis	Pueden presentarse a cualquier dosis
Mortalidad baja	Pueden ser muy serias
Alta incidencia (80% de todas las RAM)	Raras (<20% de todas las RAM)

La clasificación original de Rawlins y Thompson no da cabida a algunos efectos adversos claramente relacionados con el uso de fármacos; por esa razón, se ha propuesto la adición de tres grupos adicionales.

Reacciones de tipo C (Continuous): O continuas; relacionadas con el uso prolongado de un fármaco, p.ej. la dependencia a ansiolíticos o la nefropatía por analgésicos.

Reacciones de tipo D (Delayed): O retardadas; se refiere a efectos nocivos que, aunque pueden comenzar a desarrollarse desde el inicio de la terapia solo se ponen de manifiesto a muy largo plazo, p.ej. se incluye la teratogénesis y la carcinogénesis.

Reacciones de tipo E (End of use): O relacionadas al cese de uso; generalmente se manifiestan como "rebote" o reaparición, usualmente magnificada, de una manifestación clínica que había sido atenuada o abolida por el tratamiento farmacológico, p.ej. en el tratamiento de la insuficiencia adrenal con esteroides: esta administración puede causar mayor supresión adrenal, por lo que el cese brusco de la terapia se asocia frecuentemente a un cuadro clínico más grave que el original.

El programa nacional de Farmacovigilancia se basa en la Notificación Espontánea, éste concepto lo define la NOM-220-SSA1-2002 como: "El método empleado en Farmacovigilancia que consistente en el reporte voluntario que hacen los profesionales de la salud en lo concerniente a las sospechas de reacción adversa de los medicamentos"⁽⁶⁾||.

Entendiendo que se trata de una metodología en la cual la cooperación voluntaria de médicos, farmacéuticos y otros profesionales de la salud, identifican, registran y comunican una RAM. El médico describe sus observaciones clínicas de una sospecha de RAM a un fármaco que es comercializado, esto constituye la base de ésta comunicación espontánea-voluntaria, dependiente de la capacidad del médico ante el reconocimiento de las sospechas de reacciones adversas, la relación con el fármaco y la comunicación de sus observaciones.

Existen publicaciones en revistas médicas donde se presentan casos clínicos de algunas sospechas a RAM, esto constituye una manera tradicional de alertar a otros sobre los posibles riesgos que pueden surgir de la administración de cierto fármaco. Sin embargo, estas publicaciones presentan ciertas limitaciones, ya que solo una pequeña proporción es posible publicar además de la poca confiabilidad que presentan debido a que no se encuentran bien documentadas. La mayor parte de las compañías farmacéuticas han creado bases de datos, con el registro sistemático de los fármacos en investigación, así como también con los informes espontáneos de todo el mundo referentes a sus productos.

La comunicación de sospecha de reacciones adversas, a diferencia de otras técnicas de Farmacovigilancia como las que se mencionaran a continuación, dan inicio inmediatamente después de la comercialización de un nuevo fármaco, continúan de manera indefinida, por lo que se define éste método como la manera más rápida de detectar una sospecha de reacción adversa que se presentan con poca frecuencia ⁽⁸⁾.

El programa de ensayos clínicos del fabricante no termina cuando se aprueba el registro del nuevo fármaco, para ello se diseñan los estudios de fase IV en los cuales se estudia la seguridad y eficacia del fármaco durante la práctica clínica habitual y ofrecen a los médicos la oportunidad de comparar el nuevo fármaco con los tratamientos comunes. Al tiempo que es posible la prescripción del nuevo fármaco, los mismos clínicos pueden iniciar estudios con el fármaco en pacientes que presentan patologías de su propia especialidad, y que son sensibles a desarrollar problemas secundarios al tratamiento farmacológico. Para que un fármaco tenga éxito en el mercado, el número de pacientes incluidos en el programa de ensayos clínicos, por grande que sea, será pequeño en comparación con el número de pacientes tratados durante la permanencia del producto en el mercado. La notificación

espontánea como método postcomercialización, constituye la fuente principal de monitorización de la seguridad de los fármacos que han pasado de la etapa de desarrollo, al mercado mediante su comercialización, no se presenta como la única metodología empleada, autoridades sanitarias, algunos centros universitarios, compañías y organismos independientes, utilizan algunas técnicas diferentes para la monitorización y el estudio del perfil de reacciones adversas de los fármacos comercializados. Las notificaciones directas se complementan también con la comunicación periódica por parte de los laboratorios farmacéuticos, de los casos que ellos detectan en relación con sus productos propios.

La notificación espontánea ha demostrado ser útil para incrementar la información sobre las reacciones adversas que ya se conocen y detectar nuevas que han sido poco frecuentes o en casos especiales graves y que sirven de base para generar hipótesis de trabajo para posteriores estudios de vigilancia intensiva⁽⁵⁾⁽⁹⁾.

A nivel internacional se establece otra metodología de Farmacovigilancia que es la **Vigilancia Intensiva**, la cual es definida por la NOM-220-SSA1-2002 como: “La vigilancia sistemática de la aparición de reacciones adversas de un principio activo durante toda la etapa de prescripción, incluye la recolección de datos completos sobre el diagnóstico y el tratamiento de pacientes hospitalizados o ambulatorios, seleccionados mediante entrevistas y protocolos estructurados”.

Se trata de programas basados en una recolección de datos sistemática y detallada, de los efectos que se aceptan como inducidos por los medicamentos en grupos bien específicos de una población⁽⁵⁾.

Según el plan esta vigilancia intensiva puede dividirse en dos grupos:

El primero, es en el cual la vigilancia esta centrada en el medicamento y esto es, que en éste grupo se elige un determinado medicamento o grupo de medicamentos y se controla cuidadosamente a todos los pacientes de una población definida a quienes se administra, con objeto de registrar toda reacción adversa conocida, presunta o previamente insospechada.

El otro grupo, es aquel donde la vigilancia es centrada en el paciente, y esto se basa en elegir un grupo de pacientes y registrar todos los medicamentos que les son prescritos y cualquier sospecha de reacción adversa que se produzca. La elección de los pacientes suele hacerse en función de una posible susceptibilidad especial a las reacciones adversas a medicamentos por razones genéticas, de enfermedad, edad, etc.

Ambos grupos de estudio de vigilancia intensiva pueden ser prospectivos o retrospectivos. En el caso de un estudio prospectivo son aquellos en que la recolección de datos se realiza manteniendo a los enfermos bajo estricta vigilancia por personal especializado mientras se efectúa el tratamiento.

Los estudios retrospectivos realizan la recolección de datos mediante el análisis *a posteriori* de la historia clínica del enfermo y en general resultan menos fiables, ya que la validez de la información depende del grado de detalle y la exactitud de las anotaciones hechas por médicos y enfermeras en su trabajo diario⁽⁵⁾.

Las principales ventajas que se presentan al hacer un estudio de vigilancia intensiva; radican en que permiten obtener índices de reincidencia de las sospechas de reacciones adversas, analizar los factores predisponentes a la aparición de reacciones adversas a los medicamentos, detectar y estudiar nuevas reacciones e interacciones medicamentosas y en conjunto, no generar hipótesis de trabajo sino también confirmarlas.

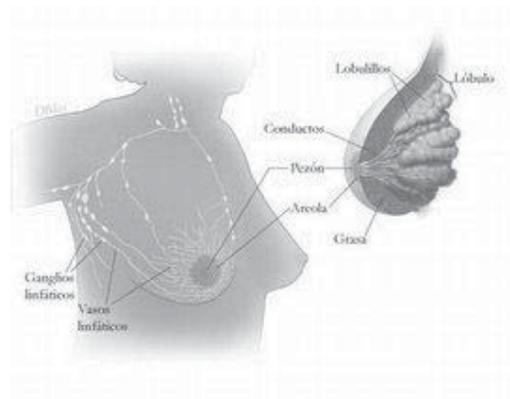
Los inconvenientes que pueden presentarse dentro de una vigilancia intensiva, es que en general requieren dotaciones de recursos importantes, el tamaño relativamente reducido de los grupos de población estudiados pueda traer consigo la no detección de reacciones adversas poco frecuentes, el periodo de observación es generalmente corto y no suelen detectarse los efectos adversos que aparecen a largo plazo y por ultimo la falta de continuidad de la información una vez finalizado el estudio⁽⁵⁾.

2. CANCER DE MAMA

Tumor que aparece en cualquier parte de la glándula mamaria. Es el segundo cáncer más frecuente en México después del de cuello de la matriz o cáncer cervicouterino¹⁵⁾.

2.1 ANATOMIA Y FISIOLOGIA DE LA MAMA

La mama está compuesta por lóbulos y conductos. Cada mama tiene 15 a 20 secciones llamadas lóbulos, las cuales comprenden secciones más pequeñas denominadas lobulillos. Los lobulillos terminan en docenas de bulbos minúsculos que pueden producir leche. Los lóbulos, los lobulillos y los bulbos están conectados por tubos delgados denominados conductos galactóforos.



Anatomía mamaria, muestra los ganglios linfáticos y vasos linfáticos.

Cada mama tiene también vasos sanguíneos y vasos linfáticos. Los vasos linfáticos transportan un líquido prácticamente incoloro llamado linfa. Los vasos linfáticos se

comunican con órganos pequeños llamados ganglios linfáticos, los cuales son estructuras con forma de frijol que se encuentran en todo el cuerpo. Filtran sustancias en un líquido llamado linfa. Grupos de ganglios linfáticos se encuentran cerca de la mama en la axila (bajo el brazo), sobre la clavícula y en el pecho.

La mayoría de los tumores que se producen en la mama son benignos, no cancerosos, y son debidos a formaciones fibroquísticas.

El quiste es como una bolsa llena de líquido y la fibrosis es un desarrollo anormal del tejido conjuntivo. La fibrosis no aumenta el riesgo de desarrollar un tumor y no requiere de un tratamiento especial. Los quistes, si son grandes, pueden resultar dolorosos. La eliminación del líquido con una punción suele hacer desaparecer el dolor. La presencia de uno o más quistes no favorece la aparición de tumores malignos⁽¹⁷⁾.

El tipo más común de cáncer de mama es el carcinoma ductal, el cual comienza en las células de los conductos. El cáncer que se origina en los lóbulos o los lobulillos se denomina carcinoma lobular y se encuentra con mayor frecuencia en ambas mamas que otros tipos de cáncer de mama. El cáncer inflamatorio de mama es un tipo de cáncer poco frecuente en el cual la mama está caliente al tacto, enrojecida e inflamada⁽¹⁶⁾.

Los tumores benignos están relacionados en su mayoría con factores genéticos. Los síntomas que producen son dolor e inflamación pero ni se diseminan al resto del organismo ni son peligrosos.

Dentro de los tumores malignos, existen varios tipos en función del lugar de la mama donde se produzca el crecimiento anormal de las células y según su estadio.

2.2 TIPOS DE CÁNCER DE MAMA Y SUS CLASIFICACIONES.

El carcinoma ductal in situ: se origina en las células de las paredes de los conductos mamarios. Es un cáncer muy localizado, que no se ha extendido a otras zonas ni ha producido metástasis. Por este motivo esta enfermedad 'pre maligna' puede extirparse fácilmente. La tasa de curación ronda el 100%. Este tipo de tumor se puede detectar a través de una mamografía.

El carcinoma ductal infiltrante: (o invasivo) es el que se inicia en el conducto mamario pero logra atravesarlo y pasa al tejido adiposo de la mama y luego puede extenderse a otras partes del cuerpo. Es el más frecuente de los carcinomas de mama, se da en el 80% de los casos.

El carcinoma lobular in situ: se origina en las glándulas mamarias (o lóbulos) y, aunque no es un verdadero cáncer, aumenta el riesgo de que la mujer pueda desarrollar un tumor en el futuro. Se suele dar antes de la menopausia. Una vez que es detectado, es importante que la mujer se realice una mamografía de control al año y varios exámenes clínicos para vigilar el posible desarrollo de cáncer.

El carcinoma lobular infiltrante: (o invasivo) comienza en las glándulas mamarias pero se puede extender y destruir otros tejidos del cuerpo. Entre el 10% y el 15% de los tumores de mama son de este tipo. Este carcinoma es más difícil de detectar a través de una mamografía.

El carcinoma inflamatorio: es un cáncer poco común, tan sólo representa un 1% del total de los tumores cancerosos de la mama. Es agresivo y de rápido crecimiento. Hace enrojecer la piel del seno y aumentar su temperatura. La apariencia de la piel se vuelve gruesa y ahuecada, como la de una naranja, y pueden aparecer arrugas y protuberancias. Estos síntomas se deben al bloqueo que producen las células cancerosas sobre los vasos linfáticos⁽¹⁷⁾.

2.2.2 ESTADIOS DEL CÁNCER

El Comité Conjunto Americano del Cáncer utiliza el sistema de clasificación TNM:

La letra **T**, seguida por un número que va del 0 al 4, indica el tamaño del tumor y la propagación a la piel o a la pared del tórax debajo de la mama. A un número más alto le corresponde un tumor más grande y/o una mayor propagación a los tejidos cercanos.

La letra **N**, seguida por un número que va del 0 al 3, indica si el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos a la mama y, si es así, si estos ganglios están adheridos a otras estructuras.

La letra **M**, seguida por un 0 o un 1, expresa si el cáncer se ha extendido a otros órganos distantes.

La clasificación, para los subgrupos, se realiza con números que van del I al IV.

ESTADIO I: indica que el tumor es menor de **2 cm** y no hay metástasis. El índice de supervivencia relativa a 5 años es del 98%.

ESTADIO II: abarca las siguientes situaciones:

- No mide más de 2 cm pero los ganglios linfáticos de la axila están afectados.
- Mide entre 2 y 5 cm y puede o no haberse extendido.
- Mide más de 5 cm pero los ganglios linfáticos axilares no están afectados. El índice de supervivencia a 5 años es del 88-76%.

ESTADIO III: se divide en estadio IIIA y IIIB:

El estadio III A puede integrar a las siguientes formas:

- El tumor mide menos de 5 centímetros, se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares y éstos están unidos entre sí o a otras estructuras.

-El tumor mide más de 5 cm y los ganglios linfáticos axilares están afectados. El índice de supervivencia relativa a 5 años es del 56%.

El estadio III B puede darse en los siguientes casos:

-El cáncer se ha extendido a otros tejidos cerca de la mama (piel, pared torácica, incluyendo costillas y músculos del tórax).

-El cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos dentro de la pared torácica cerca del esternón. El índice de supervivencia relativa a 5 años es del 46%.

ESTADIO IV: se produce cuando el cáncer se ha diseminado a otras estructuras del cuerpo. Los órganos en los que suele aparecer metástasis con mayor frecuencia son los huesos, los pulmones, el hígado o el cerebro. También puede ser que el tumor haya afectado localmente a la piel. El índice de supervivencia relativa a 5 años es del 16%⁽¹⁸⁾.

2.3 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

2.3.1 QUIMIOTERAPIA

De todas las subespecialidades de la medicina interna, la oncología médica es quizá la que más ha contribuido al avance de la práctica médica en los últimos 40 años, gracias a la identificación de tratamientos curativos en diversos cánceres letales. Nuevos medicamentos se han incorporado al uso clínico contra cuadros patológicos que antes no admitían tratamiento o se prestaban solo a formas locales, como cirugía y radiación.

Los métodos básicos para el tratamiento del cáncer se encuentran en cambio constante.

En el pasado, los fármacos antineoplásicos se identificaban mediante la detección a gran escala de sustancias químicas sintéticas y productos naturales contra sistemas tumorales en animales. Los agentes descubiertos en los primeros 20 años de quimioterapia oncológica (1950 a 1970) interactuaban en gran medida con DNA o sus precursores, e inhibían la síntesis de nuevo material genético o causaban daño irreparable al propio DNA.

En años recientes, la identificación de nuevos fármacos se ha ampliado desde el área de los productos naturales más comunes, hasta campos totalmente nuevos de investigación que representan la obtención de nuevos conocimientos sobre biología oncológica⁽¹⁹⁾.

La quimioterapia es el tratamiento con medicamentos contra el cáncer que se pueden administrar por vía intravenosa o por vía oral. Los medicamentos viajan a través de la sangre para llegar a las células cancerosas en cualquier lugar del cuerpo. Cuando se usa como terapia adyuvante después de la terapia de conservación de la mama o la mastectomía, la quimioterapia puede reducir significativamente el riesgo de recurrencia (reaparición) del cáncer de mama.

No es necesaria la hospitalización para recibir este tratamiento, se puede hacer de forma ambulatoria. Esto dependerá del estado de la paciente y del tiempo de duración del tratamiento, uno completo puede prolongarse entre cuatro y ocho meses. El tratamiento quimioterápico puede realizarse a modo adyuvante, es decir, sumado a la cirugía o como tratamiento único, para los casos de recidivas y que la cirugía no sea una solución⁰.

El término quimioterapia *neoadyuvante* significa que la quimioterapia se administra antes de la cirugía. La quimioterapia neoadyuvante con frecuencia reduce el cáncer de manera que la cirugía puede extirpar tumores cancerosos que, de otra forma, serían demasiado grandes para extirparse por completo. En otros casos, la reducción de un cáncer con quimioterapia neoadyuvante permite la opción de la terapia de conservación de la mama. Otra ventaja de la quimioterapia neoadyuvante es que los médicos pueden observar la respuesta del cáncer a la quimioterapia. Si el tumor no se reduce, se pueden sustituir diferentes medicamentos quimioterapéuticos. La quimioterapia se administra en ciclos, con cada período de tratamiento seguido por un período de recuperación. El procedimiento total de quimioterapia dura de tres a seis meses, dependiendo de los regímenes usados⁽²⁰⁾.

Por lo general, una combinación de medicamentos contra el cáncer es más eficaz que un solo medicamento. Las combinaciones utilizadas con más frecuencia son los esquemas de tratamiento siguientes:

- Fluorouracilo, Doxorubicina (Adriamicina) y Ciclofosfamida (abreviada, FAC)
- Paclitaxel (Taxol), Doxorubicina (Adriamicina) (abreviada, TA),
- Ciclofosfamida, Metotrexato y Fluorouracilo (abreviada, CMF)
- Doxorubicina (Adriamicina), seguida por CMF⁽²¹⁾.

FARMACOLOGIA DE LOS MEDICAMENTOS IMPLICADOS EN LAS RAM

ADRIBLASTINA RD

(DOXORUBICINA)

INDICACIONES TERAPÉUTICAS. Antineoplásico.

Tratamiento de la leucemia linfoblástica y mieloblástica. Tumor de wilms, neuroblastoma , cáncer de seno, ovario, vejiga. Linfoma hodgkin, no hodgkin.

FARMACOCINETICA:

La doxorubicina no es absorbida en el tracto gastrointestinal. Debido a que el fármaco es extremadamente irritante para los tejidos, debe ser administrado por vías intravenosa o intraarterial. Se distribuye rápida y ampliamente en los compartimientos extravasculares indicada por una vida media plasmática rápida (5 a 10 min). Se metaboliza principalmente en el hígado. El mayor metabolito de la doxorubicina es el 13-OH-doxorrubicinol, producido por aldocetorreductasas, el cual posee cierto grado de actividad antitumoral. Después de la administración I.V. Los niveles plasmáticos de la doxorubicina siguen una declinación multifásica, con una vida media terminal reportada en un rango de 20 a 48 hrs. Esta eliminación lenta a partir del plasma puede verse prolongada en pacientes con función hepática deteriorada. 40 o 50 por ciento de la dosis administrada se recupera en la bilis o en las heces en 7 días. La excreción renal es modesta, siendo solo de 5% a 10% de la dosis administrada en 5 días.

FARMACODINAMIA:

El fármaco, una vez que ha penetrado a la célula, se une mayormente a la cromatina, forma un complejo con el ADN por intercalación de sus anillos planares con los pares de bases de los nucleótidos. Las consecuencias de estas intercalaciones son serias alteraciones en la síntesis de ADN, síntesis de ARN ADN-dependiente, y síntesis de proteínas.

DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACIÓN:

La doxorubicina es un fármaco citotóxico que se administra que administra generalmente a pacientes con cáncer, por vía intravenosa y cuando es apropiada, por vía intravesical.

Administración intravenosa: La dosis se calcula usualmente en base al área de superficie corporal (mg/m^2).

El esquema de dosificación de la doxorubicina a ser suministrada puede diferir dependiendo de la indicación terapéutica (por ejemplo, tumores sólidos o leucemias agudas).

Tratamiento de tumores sólidos: Cuando la doxorubicina se administra como agente único, la dosis recomendada por ciclo es de $60\text{-}75 \text{ mg}/\text{m}^2$ cada tres semanas. Si la doxorubicina se usa con otros agentes antitumorales con toxicidades potencialmente sobrepuestas, la dosis recomendada por ciclo esta en el rango de $30\text{-}60 \text{ mg}/\text{m}^2$.

Tratamiento de leucemias: La dosis recomendada de doxorubicina es de $2.4 \text{ mg}/\text{kg}$ de peso corporal (aproximadamente correspondientes a $75\text{-}90 \text{ mg}/\text{m}^2$) a ser administrados durante tres días consecutivos.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

La toxicidad dosis limitante de la terapia con doxorubicina son la mielosupresión y la cardiotoxicidad.

Reacciones más comunes:

- Cardiovascular: Cardiotoxicidad, insuficiencia cardiaca congestiva.
- Dermatológicas: Extravasación, necrosis de la piel, celulitis vesicación, flebitis, alopecia reversible, flebosclerosis, estrías eritematosas a lo largo de la vena proximal en el sitio de la inyección.
- Gastrointestinal: Náuseas, vómito, mucosis (estomatitis y esofagitis) diarrea.
- General: Deshidratación, enrojecimiento facial (cuando la inyección ha sido dada rápidamente)
- Hematológica: Mielosupresión, leucopenia

Reacciones menos comunes:

- Dermatológicas: Hiperpigmentación de las uñas y de la dermis, rash, urticaria, reacciones de la piel debido a radioterapia previa.
- General: Enfriamiento y fiebre ,anorexia, anafilaxis.
- Hematológicas: Trombocitopenia, anemia.
- Sistema nervioso: Somnolencia.
- Ocular: Conjuntivitis.
- Renal: Daño renal.

BRISTAXOL

(PACLITAXEL)

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

PACLITAXEL esta indicado en el tratamiento del carcinoma mamario y ovárico avanzados, recurrentes o refractarios al tratamiento convencional.

FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA

El paclitaxel promueve la unión de los dímeros de tubulina de los microtúbulos. Estabiliza los microtúbulos impidiendo la despolimerización, resultando en la inhibición de la reorganización normal dinámica de la red de microtúbulos, esencial para las funciones celulares. El paclitaxel también produce formaciones o “fascículos” anormales de microtúbulos a lo largo del ciclo celular y múltiples ésteres de microtúbulos durante la mitosis.

Después de 3 horas de infusión de 175 mg/m^2 , el promedio de la vida media Terminal se calculó en 9.9 hrs; la media de la eliminación total del cuerpo fue de 12.4 L/h/m^2 . En promedio el 89% del medicamento va unido a las proteínas séricas; la presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina no afecta la unión de paclitaxel a la proteína. La eliminación del paclitaxel en los humanos no ha sido aclarada en su totalidad.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Carcinoma mamario:

Tratamiento adyuvante: paclitaxel 175 mg/m^2 , administrado intravenoso en 3 horas cada 3 semanas por 4 cursos terapéuticos, en forma secuencial al esquema de combinación estándar.

Esquema monodroga, como primera línea de tratamiento después de recaída dentro de los primeros 6 meses después de un tratamiento adyuvante: paclitaxel 175 mg/m^2 , administrado intravenoso en 3 horas cada 3 semanas.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

- Hematológicos: Neutropenia, trombocitopenia, anemia.
- Hipersensibilidad: Disnea, bochornos, dolor de pecho y taquicardia, salpullido.
- Cardiovascular: Bradicardia, hipotensión.
- Neurológicas: Neuropatía periférica (convulsiones, encefalopatía, íleo paralítico).
- Artralgia/mialgia: Dolor de las articulaciones de los brazos y piernas.

- Reacciones en el sitio de punción: Flebitis, edema, dolor, eritema, induración, celulitis, decoloración de la piel.
- Efectos gastrointestinales: Náuseas/vómito, diarrea, mucositis.
- Otros: Alopecia, cambios menores y pasajeros en uñas y piel.

GENOXAL

(CICLOFOSFAMIDA)

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

CICLOFOSFAMIDA esta indicado en Sarcomas, neuroblastoma, carcinoma ovárico y mamario y otros tumores más. También se utiliza para tratar enfermedad de Hodgkin, micosis fungoides, síndrome nefrótico, lupus eritematoso, artritis reumatoide grave y vasculitis reumatoide. Así mismo, forma parte del régimen de acondicionamiento para trasplante de médula ósea.

Mecanismo de acción: la ciclofosfamida es un profármaco que necesita ser activado por el sistema de enzimas microsomales hepáticas para ser citotóxico. Estas enzimas hepáticas convierten la ciclofosfamida en primer lugar a aldofosfamida y 4-hidrociclofosfamida, y luego a acroleína y fosforamida, dos potentes sustancias alquilantes del ADN. Al reaccionar con el ADN, los agentes alquilantes forman unos puentes que impiden la duplicación del mismo y provocan la muerte de la célula.

Farmacocinética: después de una dosis oral de hasta 100 mg, la ciclofosfamida se absorbe por el tracto digestivo. Las dosis de 300 mg o más, muestran una biodisponibilidad del 75%. Los metabolitos activos de la ciclofosfamida se distribuyen por todos los tejidos, pero el fármaco no pasa la barrera hematoencefálica en dosis suficientes como para tratar la leucemia meníngea. La ciclofosfamida se detecta en la leche materna y alcanza unas concentraciones en el líquido amniótico que son un 25% las observadas en el plasma. El fármaco se une sólo en pequeña proporción a las proteínas del plasma. Aproximadamente el 15% de la dosis se elimina como fármaco sin alterar en la orina.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La dosificación varía según los diferentes protocolos disponibles en cada hospital.

Dosis: En pacientes adultos sin problemas hematológicos, en la fase de inducción suele utilizarse una dosificación de 40 a 50 mg/kg en una sola o en dos a cinco dosis y luego se ajusta a la dosificación de mantenimiento, que es de 10 a 15 mg/kg por vía I.V. cada 7 a 10 días o de 3 a 5 mg/kg por vía I.V. dos veces por semana.

Tratamiento del cáncer de mama:

Administración intravenosa:

- Adultos: 500-1000 mg/m² IV el día 1 en combinación con fluorouracilo y metotrexato o doxorubicina o sólo con doxorubicina.

Administración oral:

- Adultos: se han descrito numerosos regímenes de tratamiento. Algunos de los más empleados son: Ciclofosfamida en dosis de 100 mg/m² PO en 1-14 días en combinación con metotrexato y fluorouracilo.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

- Después de dosis altas pueden aparecer: Malestar, náuseas y vómitos, lesiones de la médula ósea, alteraciones del cuadro hemático, alopecia.

EPILEM

(CLORHIDRATO DE EPIRUBICINA)

INDICACIONES TERAPEÚTICAS:

EPIRUBICINA esta indicado en leucemias agudas, linfomas, mieloma múltiple, carcinomas de ovario, mama y tracto gastrointestinal, vejiga, sarcoma de partes blandas y osteosarcomas; cáncer de pulmón.

FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA

Después de la administración intravenosa epirubicina se distribuye rápida y extensamente en los tejidos, metabolizándose en el hígado y eliminándose principalmente a través de la bilis. El metabolismo principal es el epirubicin que también presenta actividad antineoplásica. La epirubicina tiene una vida media aproximada de 40 hrs.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

Se aplica exclusivamente por vía intravenosa, preferentemente por infusión endovenosa de 3 a 5 min. La concentración aconsejada es de 2mg/ml. La dosis recomendada es de 60 y 90 mg/m² de superficie corporal en intervalos de 21 días.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

La reacción adversa más severa es la cardiotoxicidad que tiene mayor probabilidad de aparecer cuando la dosis excede de los 700 mg/m². Efectos secundarios que pueden ser transitorios y reversibles al interrumpir la administración son: hipoplasia medular, anorexia, náuseas, vómito, astenia, fiebre, estomatitis, alopecia, arritmias, conjuntivitis, necrosis tisular por extravasación, reacciones de hipersensibilidad.

TECFLU

(FLUOROURACILO)

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

FLUOROURACILO es efectivo en el manejo paliativo de algunas neoplasias malignas: cáncer gástrico y de páncreas, cáncer de colon y recto, carcinoma mamario y carcinoma de la vejiga.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Exclusivamente por vía intravenosa. La dosis de fluorouracilo en mg/kg de peso corporal o en m² de superficie corporal variará de acuerdo con las neoplasias a tratar y el esquema de combinación de drogas. No deberán sobrepasar 800 mg de 5-fluorouracilo como dosis diaria.

Inyección: Se administrarán 12 mg/kg 6.480 mg/m² al día durante 3 días consecutivos. En caso de que no se presenten síntomas de toxicidad (estomatitis, diarrea, leucopenia o trombocitopenia) se administrarán 6 mg/kg 6.240 mg/m² al quinto, séptimo y noveno días y si aún no se han presentado efectos adversos se continuará con la dosificación de mantenimiento. En los casos en los que sí se hayan presentado reacciones indeseables, deberá esperarse a la desaparición de las mismas para la aplicación de las dosis subsecuentes. Es muy importante que la inyección se aplique muy lentamente.

Infusión: Administrar 12 mg/kg 6.480 mg/m² al día divididos en 300-500 ml de solución glucosada al 5% a pasar en 4 horas. Esta dosificación se repetirá diariamente hasta que aparezcan los primeros efectos indeseables (estomatitis, diarrea, leucopenia o trombocitopenia), en este momento se suspenderá el tratamiento para reanudarlo cuando los efectos gastrointestinales hayan desaparecido y la cuenta de leucocitos haya aumentado a 3,000-4,000/m³ y la de plaquetas a 80,000-100,000/mm³. La dosificación a seguir en esta etapa será la de mantenimiento.

Estos medicamentos se administran a modo de ciclos, con un período de recuperación entre cada uno.

Los efectos secundarios de la quimioterapia dependen del tipo de medicamentos, de la cantidad administrada y de la duración del tratamiento.

Debido a que son medicamentos muy TOXICOS, presentan unos efectos secundarios que, en algunos casos, resultan muy molestos. Hay que decir que se administran, junto con ellos, otros fármacos que disminuyen algunos de esos efectos. Los más frecuentes son:

- Náuseas y vómitos.
- Pérdida de apetito.
- Pérdida del cabello.
- Llagas en la boca.
- Cansancio.
- Riesgo elevado de infecciones por la disminución de los glóbulos blancos.
- Cambios en el ciclo menstrual.
- Hematomas⁽²²⁾.

3. ANTECEDENTES

Con respecto a los Estudios realizados sobre Farmacovigilancia intensiva; Bermúdez Camps y cols, estudiaron 600 pacientes, 320 niños y 280 adultos seleccionados aleatoriamente a partir de los 2 368 casos. Los autores detectaron 511 reacciones adversas a medicamentos en 261 pacientes, 187 adultos y 74 niños, con un índice de aparición de este fenómeno del 61 y 20 % respectivamente. Los medicamentos responsables de la mayor parte de las reacciones adversas detectadas fueron la aminofilina y la fenitoína en los pacientes pediátricos y en los adultos la furosemida, el manitol y también la aminofilina⁽²³⁾.

Rousseau M., y cols. Llevaron a cabo en un estudio retrospectivo, “Farmacovigilancia Intensiva” del Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), que realizaron desde el inicio del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos aires, en agosto de 1987 hasta junio de 2002. Detectaron 22 casos, 15 correspondieron a SSJ y 7 a NET (3 fatales). Los medicamentos causales fueron: Fenobarbital y con dipirona o fenitoína, carbamazepina, fenitoína usada sola y con fenobarbital, lamotrigina, co-trimoxazol, nevirapina, amoxicilina-Ac. clavulánico y abacavir/stavudina. Los casos fatales correspondieron a Síndrome de Lyell por fenobarbital, fenitoína y carbamazepina. La causalidad demostró ser Probable para 17 casos y Posible para 5. Un 40% de los casos de SSJ fueron de intensidad moderada y un 60% de intensidad grave, y un 57% de los casos de SSJ fueron de intensidad moderada y 43% de los casos de NET fueron de intensidad moderada y 60% grave⁽²⁴⁾.

Lau et als., ya enfocados en la Farmacovigilancia de anticancerosos, ellos realizaron en el Hospital de Oncología, Peter MacCallum de Australia, un estudio prospectivo para determinar incidencia, previsibilidad y prevención así como la severidad de las reacciones adversas de los fármacos en pacientes hospitalizados en un Centro oncológico. Los autores identificaron 454 RAM en 171 admisiones al centro, reportando constipación, náusea vómito, fatiga y alopecia, como las reacciones más frecuentes⁽²⁵⁾.

4. JUSTIFICACION

La necesidad de implementar el Programa de Farmacovigilancia radica en la *obligación* evidente de velar por la seguridad del paciente en base a la terapéutica farmacológica prescrita, además de buscar una mayor eficacia así como el hecho real de que determinadas reacciones adversas no fueron detectadas en los estudios toxicológicos en animales, ni en los ensayos clínicos de fase II Y III de Desarrollo de Nuevos Medicamentos.

El cáncer de mama representa un verdadero problema de salud pública en nuestro país ya que constituye la segunda causa de muerte por neoplasias malignas. De ahí la importancia de establecer una farmacovigilancia que nos permita reducir los riesgos e identificar nuevos, para establecer una seguridad más amplia en este grupo de fármacos para beneficio de los pacientes.

5. HIPOTESIS DE TRABAJO

La Vigilancia Intensiva permitirá conocer un mayor número de casos de reacciones adversas y con ello se determinará la incidencia de éstas, en las pacientes sometidas a quimioterapia ambulatoria de cáncer de mama.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la incidencia de reacciones adversas a los medicamentos antineoplásicos (esquemas A,B,C), prescritos en el tratamiento de cáncer de mama, en pacientes que acudan al centro de atención oncológica de Morelia, Michoacán.

6.2 OBJETIVOS PARTICULARES

Conocer la incidencia de las reacciones adversas a los medicamentos de los esquemas de tratamiento A, B, C, de cáncer de mama, durante un periodo Marzo-Septiembre del 2006.

Identificar y evaluar la presencia y características de factores asociados a la aparición de reacciones adversas.

7. MATERIAL Y METODOS

7.1 POBLACION

Pacientes del sexo femenino, bajo tratamiento ambulatorio de cáncer de mama, en el Centro Estatal Oncológico, durante el periodo comprendido de marzo 2006-marzo 2007.

7.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACION.

Es un estudio exploratorio, observacional, prospectivo y abierto.

7.3 ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

- (A) **FAC**
 - 5 Fluorouracilo
 - Adriamicina o Doxorrubicina
 - Ciclofosfamida

- (B) **FEC**
 - 5 Fluorouracilo
 - Epirubicina
 - Ciclofosfamida

- (C) **TA**
 - Paclitaxel
 - Adriamicina o Doxorrubicina

7.4 CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes del sexo femenino que acudan al Centro Estatal de Oncología (CEO).
- Que cursen con cualquier tipo de cáncer de mama.
- Que se encuentran recibiendo ciclos de quimioterapia.
- Que den su consentimiento informado de participar en la investigación.

7.4.1 CRITERIOS DE NO INCLUSION

- Pacientes que cursen con cáncer de mama y otro tipo de cáncer simultáneamente.
- Pacientes que se encuentren participando en otro protocolo de investigación.
- Pacientes con cáncer de mama que reciban otro esquema de tratamiento distinto al planteado en la investigación.
- Pacientes que no estén en disposición de participar en la investigación.

7.4.2 CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes que no se adhieran al tratamiento, como se indicó, dejando inconclusa la terapia.
- No apegarse a los procedimientos descritos en el protocolo.

7.5 PROCEDIMIENTO

7.5.1 SEGUIMIENTO DE LA PACIENTE DURANTE LA APLICACIÓN DEL TRATAMIENTO.

- La paciente al ingresar al centro oncológico, cuenta con un carnet donde se programa la fecha y la hora de la cita en la cual recibirá la quimioterapia. La paciente es recibida por personal del centro, es pasada a consulta con el medico para ser evaluada y ver si es candidata a recibir la quimioterapia posteriormente es llevada a la sala donde recibirá el tratamiento. Ya en la sala la paciente permanece sentada y es canalizada con catéter endovenoso, esta será una de las vía por donde se administrará el medicamento, otra será la vía oral.
- Después de recibir el medicamento, se invitó de forma verbal a la paciente a participar en el estudio, en caso de aceptar se le pidió que indique cualquier tipo de síntoma o molestia que sienta durante el tratamiento. Además, la paciente estuvo en constante vigilancia durante toda la sesión por parte del investigador para tratar de identificar algún acontecimiento adverso inesperado.
- Cuando hubo la presencia de algún síntoma o sospecha de reacción adversa, se procedió a evaluar los eventos para confirmar si se trata de una RAM, además de identificar al o los medicamentos causantes de la sintomatología.
- La recolección de datos se llevó a cabo por medio de una ficha de reporte (anexo 1) que consta de tres partes: la primera parte recopila información referente a la paciente, la segunda parte recoge los datos de los síntomas del evento adverso y la tercera parte reúne la información de la ficha técnica del medicamento o medicamentos responsables de la reacción adversa. Los datos serán expuestos en una hoja de reporte llamada tarjeta amarilla expedida por el SSA ya que esta

constituye el sistema de notificación de reacciones adversas al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNF).

- Al finalizar la sesión se hará la invitación a la paciente para que al retirarse a su casa ella siga pendiente de cualquier sintomatología que se presente durante el resto del día y la notifique en una ficha de reporte (anexo 2) que se le entregará en caso de aceptar la petición.

7.6 VARIABLES CLÍNICAS DE ESTUDIO

Variables independientes:

-Esquemas de tratamiento A, B, C.

Variables dependientes.

-Reacciones adversas al tratamiento A, B, C.

8. MÉTODOS Y TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La información necesaria para la investigación se obtuvo de la historia clínica de la paciente, de la entrevista que se le hizo de acuerdo a la ficha de reporte (anexo 1) y de la ficha de reporte (anexo 2). La información recabada se sometió a una evaluación para clasificar a las RAM. La clasificación se hizo de acuerdo a dos criterios: La relación causal y la severidad de la RAM.

Para establecer la relación de causalidad se utilizó una modificación del algoritmo de Karch y Lasagna, (anexo 3) que contempla la secuencia temporal entre el o los fármacos sospechosos y la aparición del cuadro clínico. Para valorar la causalidad del fármaco asociado con el evento adverso se clasifican cuatro categorías:

Reacción adversa:

- **Probada o Definida:** Relación temporal entre la administración del fármaco y el signo o síntoma. El síntoma o signo desaparece al suspender el fármaco y reaparece al administrarlo nuevamente. El signo o síntoma se ha asociado con anterioridad y no puede ser explicado por la enfermedad del paciente, enfermedades asociadas o por otras drogas o tratamientos.
- **Probable:** Igual que la anterior pero no hubo readministración del fármaco.
- **Posible:** Igual que la anterior pero el síntoma o signo puede explicarse por la enfermedad del paciente enfermedades asociadas o por otros fármacos o tratamientos concomitantes.
- **No relacionada o dudosa:** Carece de reportes previos y no cumple con los criterios anteriores para establecer una relación de causalidad.

La severidad de la RAM se clasificó de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica:

- **Leves:** Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.
- **Moderadas:** Interfiere con la actividades sin amenazar directamente la vida de la paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.
- **Graves:** Cualquier ocurrencia médica que se presente con la administración de cualquier dosis de un medicamento que ocasione lo siguiente:
 - Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente-
 - Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
 - Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
 - Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
 - Letal: Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

NOTA: Independientemente de la relación causa-efecto entre el fármaco y el evento adverso, si el evento satisface cualquiera de los criterios anteriormente referidos, debe considerarse "GRAVE" sin importar la fuente del informe.

8.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística Descriptiva, con medidas de tendencia central, medidas de dispersión y porcentajes.

8.2 CONSIDERACIONES ÉTICAS Y PREVENCIÓN DE RIESGOS.

El proyecto fue sometido a evaluación de los comités de investigación y de Ética del Hospital General "Dr. Miguel Silva", como lo establece la Ley de Salud en el Estado.

A los pacientes seleccionados para participar en el proyecto se les informó en forma explícita, la justificación y objetivos del estudio. Tendrán conocimiento de su colaboración voluntaria, así como de la posibilidad de abandonar el estudio en el momento que lo deseen.

9. RESULTADOS

La incidencia de RAM a tres esquemas establecidos de quimioterapia, fue de 19%.

Sólo tres pacientes no aceptaron participar en el protocolo, debido a su condición de enfermedad (refirieron “sentirse mal”, sin ánimos de contestar el cuestionario).

Se incluyeron en el estudio 169 Reacciones adversas a medicamentos (RAMs), en 21 pacientes del sexo femenino, cuya edad promedio fue de 52 ± 13 años, y peso promedio de 68.4 ± 14 Kg. Todas ellas con diagnóstico de cáncer de mama y con tratamiento ambulatorio para dicha patología, en el Centro Estatal de atención Oncológica, durante el período comprendido de marzo a septiembre del 2006, en Morelia, Michoacán.

Durante el período del estudio.

El tipo de cáncer de mama reportado con más frecuencia fue el Carcinoma Ductal Infiltrante.

Los esquemas de quimioterapia con los cuales recibieron tratamiento las pacientes fueron (A) FAC, (B) FEC y (C) TA.

(A) FAC	(B) FEC	(C) TA
5 Fluorouracilo	5 Fluorouracilo	Taxol
Doxorrubicina	Epirubicina	Doxorrubicina
Ciclofosfamida	Ciclofosfamida	

Tabla no. 1 Esquemas de quimioterapia.

Cabe señalar que las pacientes incluidas en el presente trabajo, cursaban diferente ciclo de quimioterapia, como se muestra en la siguiente tabla.

Ciclo de Quimioterapia	Pacientes
2° Ciclo	5
3° Ciclo	6
4° Ciclo	4
5° Ciclo	3
6° Ciclo	3

Tabla no. 2 Ciclos de quimioterapia que cursaban las pacientes que presentaron RAM

Se consideraron las RAM de acuerdo a su frecuencia, las que tuvieron un reporte igual o mayor $< a7$ y las de frecuencia de reporte menor a 7. De acuerdo a ésta clasificación y al agruparse las reacciones más frecuentes, se observa como las RAM reportadas como clásicas de los fármacos estudiados fueron las que tuvieron una mayor presentación, siendo la alopecia, náusea, cansancio o fatiga y vómito, con un 39% las mas frecuentes, como se reporta en otros estudios y como se muestra en la siguiente gráfica.



Figura 1. Reacciones adversas con frecuencia mayor de 7 RAM

Las RAM que se presentaron con menos frecuencia, se agruparon en trastornos gastrointestinales, trastornos generales, alteraciones del SNC, trastornos dermatológicos y alteraciones psiquiátricas. Como se muestra en la siguiente gráfica



Figura 2. Muestra la frecuencia de las reacciones reportadas menor de 7 RAM.

Para establecer la relación de causalidad, se utilizó el Algoritmo de Karch y Lasagna, modificado por Naranjo, el cual contempla la secuencia temporal entre el o los fármacos sospechosos y la aparición del cuadro clínico. De acuerdo a ello, correspondieron a RAMs probables un 86% y a RAMs dudosas un 14%.

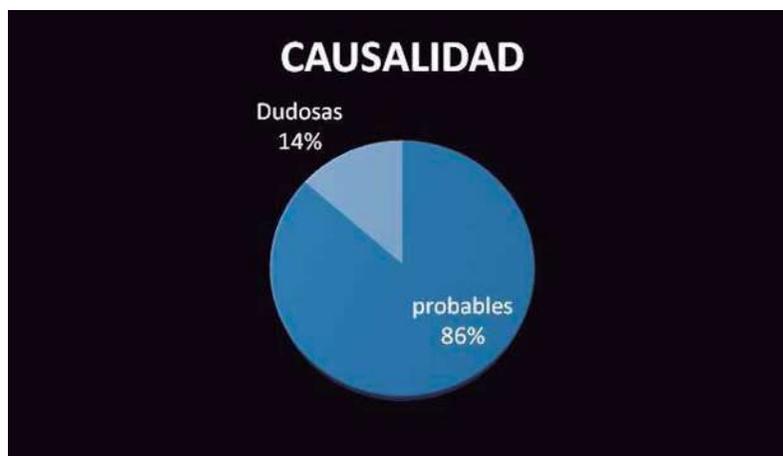


Figura 3. Porcentaje de la causalidad de las RAMs según el algoritmo de Naranjo modificado por Karch y Lasagna.

De acuerdo a la gravedad de las reacciones, resultó un 33% de RAM moderadas y 67% leves. Lo cual concuerda con lo reportado en la literatura a éste respecto.



Figura 4. Porcentaje de RAMs de acuerdo a la gravedad

Se encontró también, que de las reacciones reportadas por los pacientes algunas no están referidas en la literatura, como acúfenos, cambios en el estado de ánimo, calambres, aumento de apetito, entre otras; encontrándose de éstas, un bajo porcentaje, (14%).

10. DISCUSIÓN.

La Farmacovigilancia Intensiva es un tema poco abordado en nuestro país, ya que la FV se ha enfocado casi exclusivamente, al reporte espontáneo de las reacciones adversas. Menos aún cuando se aborda la vigilancia farmacológica de medicamentos antineoplásicos.

Hasta años recientes, a nivel Internacional, se han visto publicaciones referentes a FV de drogas antineoplásicas⁽²⁶⁾, abordadas en estudios retrospectivos⁽²⁷⁾ o prospectivos, con el objeto de evaluar la frecuencia de las RAM, los fármacos relacionados con ellas, el costo que representan, así como la gravedad de las mismas; sin hacer un estudio enfocado a patologías específicas y otros en los que se aborda específicamente a uno o varios fármacos en particular⁽²⁸⁾.

Estudios dirigidos a los efectos adversos de antineoplásicos, han mostrado la gravedad de las reacciones adversas de ese grupo de medicamentos, manifestadas por vasoespasmos coronario, hipertensión arterial, isquemia miocárdica, angina de pecho e infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca así como shock cardiogénico y muerte súbita, entre otros⁽²⁹⁾. En dichos trabajos queda de manifiesto la utilidad de los programas de FV intensiva.

En el presente trabajo, la incidencia de las reacciones adversas fue de 19%, lo cual es acorde a lo referido por otros autores. Se reportaron 169 RAMS, en 21 pacientes, (8 RAMs/paciente) relacionadas con los esquemas A, B y C de fármacos antineoplásicos en las pacientes sometidas a quimioterapia de cáncer de mama y las RAM más frecuentes fueron alopecia, fatiga, náusea y vómito⁽³⁰⁾. Las cuales corresponden a las reacciones más frecuentemente reportadas en la literatura.

Es importante señalar que las pacientes incluidas en el presente trabajo, cursaban diferente “ciclo” de quimioterapia, lo que podría haberse reflejado en la severidad de las RAM

En cuanto a la gravedad de las reacciones adversas, en un alto porcentaje (67%) fueron leves, lo cual correlaciona con otros estudios⁽³¹⁾ aún cuando son conocidos los efectos graves de cardiotoxicidad y las reacciones de hipersensibilidad reportadas con la administración de 5fluoracilo, adriamicina (Nguyen-Ho) y paclitaxel, o cistitis química, ocasionada por ciclofosfamida (Clínical pharmacology, Kennet L. Melmon, MD) por ejemplo.

Sólo un 33% de RAM, se englobaron en la categoría de moderadas. No reportándose en nuestro estudio, reacciones graves, ni letales, como es referido por otros autores.

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente trabajo se observó que la incidencia de RAMs, es común, en pacientes con cáncer de mama, bajo tratamiento ambulatorio en el Centro Oncológico de Morelia, debido probablemente, a las características farmacológicas de los medicamentos administrados en los tratamientos oncológicos, entre otros factores; éstas reacciones son predecibles, y por lo tanto podrían ser potencialmente prevenibles.

Es relevante señalar la necesidad de continuar con los estudios de farmacovigilancia intensiva en estos grupos de pacientes, debido a la gran toxicidad de los fármacos oncológicos que aunado a la polifarmacia se ve incrementado el riesgo de que éstas pacientes presenten un mayor número de RAMs, así como el potencial de interacción farmacocinética y farmacodinámica entre las diferentes combinaciones de medicamentos. Por otro lado la importancia de la Farmacovigilancia en el área clínica queda en evidencia ya que el conocer ampliamente la farmacología de los medicamentos usados por los médicos especialistas, da la oportunidad que sean detectadas de manera oportuna las reacciones adversas de los fármacos y por lo tanto susceptibles de prevención.

Una de las principales funciones del equipo de Farmacovigilancia además de la detección de las reacciones adversas, es, la minimización de estas que se puede lograr a través de la difusión y la actuación directa en el cuidado del paciente en todo lo referente a beneficios y riesgos del uso de medicamentos.

También hay que señalar la importancia de promover la educación e información al paciente, sobre éste tema.

11. CONCLUSIONES

La incidencia de Reacciones adversas en nuestro estudio, fue elevada.

Las reacciones reportadas con más frecuencia fueron la alopecia, náusea, fatiga y vómito, como se reporta en otros trabajos.

Se concluye que la farmacovigilancia intensiva aplicada en pacientes bajo tratamiento oncológico permite realizar un programa de vigilancia farmacológica más enérgico, que implantado y perfeccionado por un equipo de personal de salud, de “Farmacovigilancia” contribuiría de manera eficaz a fomentar la documentación del Centro Estatal de Farmacovigilancia en nuestro estado, además de proporcionar beneficios en el orden educativo al centro hospitalario, lo que mejoraría la práctica de la prescripción y eleva la calidad de vida del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Organización Mundial de la Salud, “La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos”, Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, Organización Mundial de la Salud Ginebra, Octubre 2004.
2. Rodríguez B. J. Leticia.; et al. “Farmacovigilancia I. El inicio”, Revista Medica IMSS 2004; 42 (4).
3. COFEPRIS, Farmacovigilancia, Antecedentes.
<http://www.cofepris.gob.mx/pyp/farmaco/antec.htm>
4. Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos.
<http://www.who-umc.org>
5. Giráldez Joaquín, “El Farmacéutico y la Farmacovigilancia en el Hospital”, Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales, Marzo 1984.
6. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002. Instalación y operación de la Farmacovigilancia. Diario Oficial. Lunes 15 de Noviembre 2004.
7. Rodríguez B. J. Leticia.; et al., “Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas y el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos”, Revista Medica IMSS 2004; 42 (5): 419-423.
8. Departamento Internacional de Farmacovigilancia, “Farmacovigilancia, una responsabilidad compartida”, España. Glaxo Wellcome Chrchill Livingstone, 1992.
9. Fundación Española de Farmacia Hospitalaria, “Farmacia Hospitalaria” 3ra Edición, España. Glaxo Smith Kline, 2002, Tomo I.
10. “Consejo general a los prescriptores”
<http://mednet3.who.int/EMLib/wmf/spanish/word/consejo04.doc>
11. Comisión Federal para la protección contra riesgos sanitarios. Centro Nacional de Farmacovigilancia. México D.F.
<http://www.cofepris.gpb.mx/bV/presfv/fv7.pp+#362,28,diapositiva 28>
12. Guía de farmacovigilancia para el reporte de eventos adversos en investigación clínica http://www.cofepris/pyp/farmaco/guia_estudios_clínicos_1_1.pdf
13. Dirección de prestaciones médicas, División institucional de cuadros básicos de insumos para la salud, Centro Institucional de Farmacovigilancia, Sistema

- Institucional de Farmacovigilancia
<http://www.imss.gob.mx/cuadrosbasicos/farmaco%2Dvigilancia/>
14. Rodríguez-betancourt JL, García-Vigil JL, Giral-Barnés C, Hernández-Santillán D, Jasso-Gutiérrez L. Farmacovigilancia I. El inicio. RevMed IMSS 2004;42(4):327-329.
 15. www.meb.uni-bonn.de/cancernet/spanish/200013.html
 16. www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno
 17. <http://www.elmundo.es/elmundosalud/especiales/cancer/mama5.html>
 18. Fundación para la Educación Pública y la Formación Oncológica Continuada (FEFOC). <http://www.fefoc.org/>
 19. Goodman & Gilman “Las bases farmacológicas de la terapéutica”. Editorial Mc Graw Hill. Décima edición
 20. Instituto Nacional del Cáncer <http://www.cancernet.nci.nih.gov/>
 21. “Quimioterapia” <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/medmaster/a682221-es.html>.
 22. www.tusalud.com.mx/130101.htm
 23. Isis B. Bermúdez Camps, 1 Naillet Real Bestard, 2 José R. Acosta Torres 3 y Aurelio Rodríguez Fernández 4. [Farmacovigilancia intensiva en pacientes adultos y pediátricos]. Rev Cubana Farm v.33 n.2 Ciudad de la Habana Mayo-ago. 1999.
 24. Rousseau Marcela*, Graciela Calle*, Sebastián Bellucci**, Maria Celia Staneloni***. [Farmacovigilancia intensiva. síndrome de stevens johnson, necrólisis epidérmica tóxica causadas por drogas].
 25. CALLE G*, ROUSSEAU M*, LEMOS N** [Farmacovigilancia intensiva: Detección de anemia hemolítica inducida por cefalosporinas]. Rev. O.F.I.L. 2004, 14;1:24-33.
 26. Couffignal AL, Lapeyre-Mestre M, Bonhomme C, Bugat R, Montastruc JL, [Adverse effects of anticancer drugs: apropos of a pharmacovigilance study at a specialized oncology institution]. Therapie. 2000 Sep-Oct;55(5):635-41.
 27. Abd El Sater Fayad, M. Sánchez Álvarez, L. Manso, G. Hidalgo A. [Implicación de los antineoplásicos en las reacciones adversas publicadas en revistas de urología].

28. Ruiz-Casado A, Calzas J, García J, Soria A, Guerra J. [Life-threatening adverse drug reaction to paclitaxel. Postmarketing surveillance]. Clin Transl Oncol. 2006 Jan;8(1):60-1.
29. **Georgieva S**, **Kinova E**, **Iordanov V**, **Gudev A**, **Tzekova V**, **Velikova M**. [Acute heart failure after treatment with 5-fluorouracil]. J BUON. 2007 Jan-Mar;12(1):113-6.
30. Lau PM, Stewart K, Dooley M. [The ten most common adverse drug reactions (ADRs) in oncology patients: do they matter to you?]. Support Care Cancer. 2004 Sep;12(9):626-33.
31. Tsibiribi P, Descotes J, Lombard-Bohas C, Barel C, Bui-Xuan B, Belkhiria M, Tabib A, Timour Q. [Cardiotoxicity of 5-fluorouracil in 1350 patients with no prior history of heart disease]. Bull Cancer. 2006 Mar 1;93(3):E27-30.