

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y
Biotechnológicas
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica



**EVALUACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA
ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ONCOLOGICOS EN PACIENTES DEL
HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA-
2019**

Tesis presentada por el Bachiller:

Talledo Monroy, Piero

Para optar el Título Profesional de:

Químico Farmacéutico

Asesor:

Mg. Guillén Nuñez, María Elena

Arequipa – Perú

2022

UNIVERSIDAD CATOLICA DE SANTA MARIA
Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas
y Biotecnológicas
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Expediente N°. 2018000050376

N° Trámite en Fac. 1764-2018
Fecha 16-11-2018

FORMATO DE TITULACION PROFESIONAL

DE: **TALLEDO MONROY, Piero**

TITULO DEL PROYECTO DE TESIS:

"ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA REALIZADO EN EL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO- NIVEL IV DE LA CIUDAD DE AREQUIPA 2018"

DICTAMINADORES: 1) Mgter. Angélica Corzo Salas 2) Dra. Karin Vera Lopez

DICTAMEN DE PLAN: Señor Decano de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, en atención a su designación, como Dictaminadores del Plan de Tesis presentado por las recurrentes, se ha procedido a la revisión del mismo, sugiriendo se cambie el título a: **"EVALUACION DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACION DE FARMACOS ONCOLOGICOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO, AREQUIPA-2019"**, y después de realizadas las correcciones y sugerencias correspondientes, consideramos se encuentra APTO para continuar con los trámites estipulados en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad

Atentamente
Firmas:   Fecha 11/7/2019

ASESOR: Mgter. Maria Elena Guillén Núñez

DICTAMEN DE ASESOR:



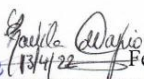
Señor Decano de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, en atención a su designación se ha asesor del presente Trabajo de Investigación y después de efectuadas las observaciones, y verificado el cumplimiento de los objetivos y la redacción del informe con los resultados, discusión y conclusiones correspondientes, considero se encuentra APTO para continuar con los trámites estipulados en el Reglamento de Grados y Títulos de nuestra Facultad.

Atentamente
Firma  Fecha 20/11/2019

DICTAMINADORES BORRADOR DE TESIS:

D^r. Gonzalo Dávila del Carpio 2) **Mter. Angélica Corzo Salas**
D^ra. Karin Vera López

DICTAMEN DE BORRADOR: Señor Decano de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, en atención a su designación hemos procedido a revisar el Borrador de Tesis presentado por el recurrente, y habiendo cumplido con las correcciones respectivas consideramos, que el presente Trabajo de Investigación, de encuentre APTO para continuar con el trámite de acuerdo al Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad.

Firma    Fecha 13/4/22

JURADOS: Presidente
Vocal
Secretario

SUSTENTACIÓN DE TRABAJO:

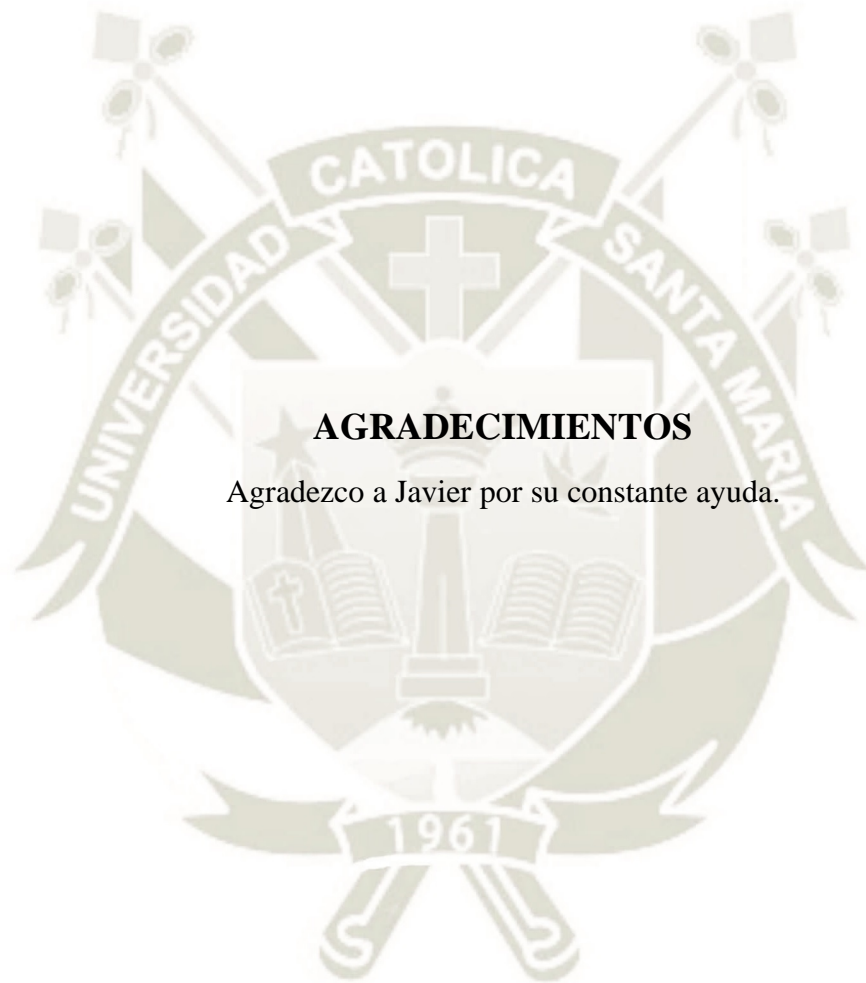
Fecha: **Hora:** **Local: C- 402 (SUM)**

DECANO



DEDICATORIA

Le dedico a mis padres quienes me ayudaron en el proceso de mi tesis.



AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Javier por su constante ayuda.

RESUMEN

En el presente trabajo de Investigación se evaluaron las reacciones adversas asociadas a la administración de fármacos oncológicos en pacientes del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo, Arequipa. Para ello se caracterizó a la población de pacientes según su edad, sexo, diagnóstico, tipo de neoplasia, días de hospitalización, la frecuencia e incremento de las reacciones adversas asociadas a la administración de fármacos oncológicos y se estableció la relación de la causalidad de las reacciones adversas con la edad y sexo según la administración de fármacos oncológicos.

Se realizó un estudio de investigación de tipo descriptivo y observacional de corte transversal. Se recolectaron los datos de 435 pacientes de la unidad de oncología, entre los meses de enero a junio del 2019; en la ficha clínica, se llenó el reporte de sospecha de reacciones adversas a medicamentos y el instructivo para evaluación de la causalidad usando el algoritmo Karch y Lasagna modificado, aprobado por el ministerio de salud (Resolución Directorial N° 813-2000-DG-DIGEMID con el nombre de “Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos”), y los datos fueron tratados utilizando la prueba estadística de chi cuadrado de Pearson con un nivel de significancia del 5%.

Los resultados fueron: 91.0% no presentaron reacciones adversas, el 6.4% presentaron reacciones adversas que según el algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna modificado califican como probables, el 2.3% como posibles y el 0.2% condicionales. Respecto a la frecuencia de incidencia de reacciones adversas asociadas a la administración de fármacos oncológicos el 11.6% de los pacientes presentaron como reacción adversa vomito, mientras que el 10.6% de los pacientes presentaron cefalea como reacción adversa. El mes donde se reportó mayor cantidad de casos de RAMs fue en abril; con relación a la edad ($p = 0.93$) y sexo ($p = 0.52$) de los pacientes, estos factores no están asociados a la presencia de reacciones adversas de medicamentos. Se concluye que la administración de fármacos oncológicos produce diversos efectos adversos que deben ser considerados para evitar la ineficacia del tratamiento farmacológico.

Palabras Clave: Reacciones adversas, fármacos, oncológicos.

ABSTRACT

In the present research work, adverse reactions associated with the administration of oncological drugs in patients of the Carlos Alberto Seguín Escobedo National Hospital, Arequipa, were evaluated. To do this, the patient population was characterized according to their age, sex, diagnosis, type of neoplasia, days of hospitalization, the frequency and increase of adverse reactions associated with the administration of cancer drugs, and the causality relationship of the Adverse reactions with age and sex according to the administration of oncological drugs.

A descriptive and observational cross-sectional research study was conducted. Data from 435 patients from the oncology unit were collected, between the months of January to June 2019; In the clinical file, the report of suspected adverse drug reactions and the instructions for evaluating causality were filled out using the modified Karch and Lasagna algorithm, approved by the Ministry of Health (Directorial Resolution No. 813-2000-DG-DIGEMID with the name of “Decision algorithm for the evaluation of the causality relationship of an adverse drug reaction”), and the data were treated using Pearson's chi-square statistical test with a significance level of 5%.

The results were: 91.0% presented no adverse reactions, 6.4% presented adverse reactions that according to the modified Karch and Lasagna causality algorithm qualify as probable, 2.3% as possible and 0.2% conditional. The month with the highest number of ADRs was reported in April; in relation to the age and sex of the patients, these factors are not associated with the presence of adverse drug reactions.

It is concluded that the administration of oncological drugs produces various adverse effects that must be considered to avoid the ineffectiveness of drug treatment.

Key Words: Adverse reactions, drugs, oncological.

ÍNDICE

RESUMEN.....	v
ABSTRACT	vi
INTRODUCCIÓN	1
HIPOTESIS	2
OBJETIVOS.....	3
1. OBJETIVO GENERAL.....	3
2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	3
CAPÍTULO I MARCO TEÓRICO	1
1. CANCER	2
1.1. Concepto	2
1.2. Reseña histórica de la quimioterapia	2
2. Quimioterapia.....	4
2.1. Tipos de Quimioterapia.....	4
2.1.1. Quimioterapia adyuvante.....	4
2.1.2. Quimioterapia Neoadyuvante	4
2.1.3. Quimioterapia Concomitante.....	4
2.1.3. Quimioterapia Alternante	4
3. Fármacos quimioterápicos	5
4. Agentes antineoplásicos y ciclo celular.....	5
4.1. Fase G0:	5
4.2. Fase G1:	5
4.3. Fase G2:	6
4.4. Fase M:.....	6
5. Efectos Secundarios sistémicos de la quimioterapia	6
6. Reacciones adversas a fármacos	7
6.1. Definición.....	7

6.2. Clasificación	7
6.2.1. Según el mecanismo de acción	8
6.2.2. Clasificación de las alergias.....	9
6.2.3. Según la incidencia.....	10
6.2.4. Según la gravedad	10
6.2.5. Según el grado de conocimiento de la RAM	11
7. Farmacovigilancia	11
7.1. Definición.....	11
7.2. Detección y evaluación de Reacciones adversas	11
8. Farmacovigilancia en el Perú.....	12
9. Algoritmo de Karch y Lasagna	12
9.1. Antecedentes investigativos	14
9.1.1. A nivel local.....	14
9.1.2. A nivel nacional	14
9.1.3. A nivel internacional	15
CAPITULO II MATERIALES Y MÉTODOS	17
1. Población de estudio.....	18
1.1. Población.....	18
1.2. Muestra.....	18
2. Técnicas e instrumentos.....	18
2.1. Ficha clínica	18
2.2. Ficha de reacciones adversas a medicamentos.....	18
2.3. Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa	19
3. Métodos	20
3.1. Muestreo.....	20
3.1.1. Criterios de selección	20

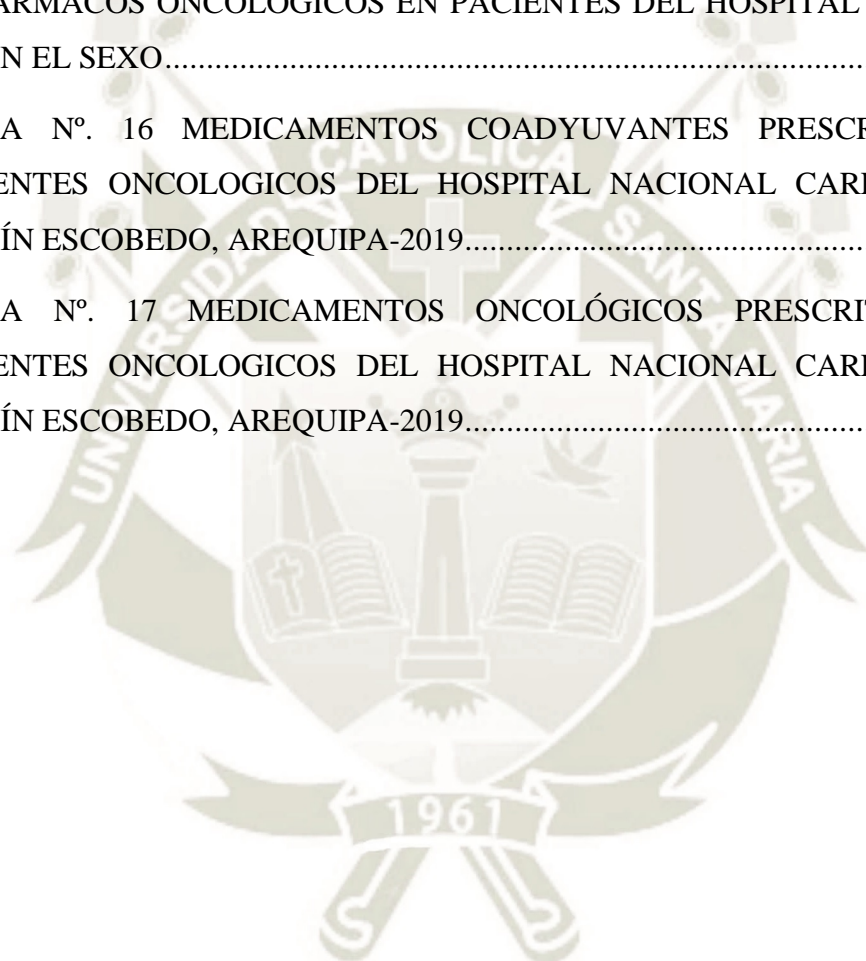
3.1.2. Consideraciones éticas.....	20
3.2. Plan terapéutico de los pacientes	21
3.3. Sospecha de reacciones adversas medicamentosas	21
3.4. Evaluación de las reacciones adversas asociadas a la administración de oncológicos	21
3.5. Criterios de evaluación.....	22
3.5.1. Secuencia temporal	22
3.5.2. Conocimiento previo.....	23
3.5.3. Efecto del retiro del medicamento	23
3.5.4. Efecto de re-exposición al medicamento sospechoso	24
3.5.5. Existencias de causas alternativas	24
3.5.6. Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad.....	25
3.5.7. Exploraciones complementarias	25
3.6. Análisis de datos.....	25
CAPITULO III RESULTADOS.....	26
1. ASPECTOS GENRALES DE LA POBLACION DE ESTUDIO	27
1.1. EDAD.....	27
1.2. SEXO	29
1.3. DIAGNOSTICO	30
1.4. TIPO DE NEOPLASIA	32
1.5. FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ONCOLÓGICOS	34
1.6. INCREMENTO DE LAS REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ONCOLÓGICOS	39
1.7. REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ONCOLÓGICOS	40
1.8. REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ONCOLÓGICOS	42

DISCUSION.....	48
CONCLUSIONES	51
RECOMENDACIONES	52
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
ANEXOS.....	57
Anexo 1 Matriz de datos	58
Anexo 2 Ficha Clínica.....	74
Anexo 3 Reporte de sospecha de reacciones adversas a medicamentos	75
Anexo 4 Instructivo para evaluación de la causalidad usando el algoritmo Karch y Lasagna modificado.....	76
Anexo 5 Consentimiento informado.....	78
Anexo 6 Minsa resolución directoral 813 2000 DG DIGEMID	79
Anexo 7 Permiso para realizar el trabajo de investigación	83
Anexo 8 Aprobación del comité de ética	84
Anexo 9 Aprobación para el uso de las fichas clínicas.....	85
Anexo 10 Cuadros estadísticos.....	86
Anexo 11 Ejemplo de evaluación de la relación de causalidad de RAM de un paciente con náuseas	88

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA N°. 1 INSTRUCTIVO PARA EVALUAR LA RAM EN CUANTO A LA SECUENCIA TEMPORAL.....	22
TABLA N°. 2 INSTRUCTIVO PARA EVALUAR LA RAM EN CUANTO AL CONOCIMIENTO PREVIO.....	23
TABLA N°. 3 INSTRUCTIVO PARA EVALUAR LA RAM EN CUANTO AL EFECTO DEL RETIRO DEL FÁRMACO.....	23
TABLA N°. 4 INSTRUCTIVO PARA EVALUAR LA RAM EN CUANTO AL EFECTO DE LA RE-EXPOSICIÓN AL MEDICAMENTO SOSPECHOSO.....	24
TABLA N°. 5 INSTRUCTIVO PARA EVALUAR LA RAM EN CUANTO A LA EXISTENCIA DE CAUSAS ALTERNATIVAS	24
TABLA N°. 6 INSTRUCTIVO PARA EVALUAR LA RAM EN CUANTO A LOS FACTORES CONTRIBUYENTES QUE FAVORECEN LA RELACIÓN DE CAUSALIDAD	25
TABLA N°. 7 INSTRUCTIVO PARA EVALUAR LA RAM EN CUANTO A EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS.....	25
TABLA N°. 8 EDAD DE LOS PACIENTES ONCOLOGICOS DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA-2019.....	27
TABLA N°. 9 SEXO DE LOS PACIENTES ONCOLOGICOS DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA-2019.....	29
TABLA N°. 10 DIAGNOSTICO DE LOS PACIENTES ONCOLOGICOS DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA-2019	30
TABLA N°. 11 TIPO DE NEOPLASIA EN LOS PACIENTES ONCOLOGICOS DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA-2019	32
TABLA N°. 12 FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ONCOLÓGICOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL MENCIONADO	38

TABLA N°. 13 INCREMENTO DE LAS REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ONCOLÓGICOS	39
TABLA N°. 14 REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ONCOLÓGICOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL MENCIONADO SEGÚN LA EDAD.....	40
TABLA N°. 15 REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ONCOLÓGICOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL MENCIONADO SEGÚN EL SEXO.....	42
TABLA N°. 16 MEDICAMENTOS COADYUVANTES PRESCRITOS A LOS PACIENTES ONCOLOGICOS DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA-2019.....	44
TABLA N°. 17 MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS PRESCRITOS EN LOS PACIENTES ONCOLOGICOS DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA-2019.....	46



ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRAFICO N°. 1 EDAD DE LOS PACIENTES ONCOLOGICOS DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA-2019.....	28
GRAFICO N°. 2 SEXO DE LOS PACIENTES ONCOLOGICOS DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA-2019.....	29
GRAFICO N°. 3 DIAGNOSTICO PRESUNTIVO DE LOS PACIENTES ONCOLOGICOS DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA-2019.....	31
GRAFICO N°. 4 TIPO DE NEOPLASIA EN LOS PACIENTES ONCOLOGICOS DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA-2019	33
GRAFICO N°. 5 REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ONCOLÓGICOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL MENCIONADO	35
GRAFICO N°. 6 FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ONCOLÓGICOS POR GÉNERO EN PACIENTES DEL HOSPITAL MENCIONADO	36
GRAFICO N°. 7 FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ONCOLÓGICOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL MENCIONADO	38
GRAFICO N°. 8 INCREMENTO DE LAS REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ONCOLÓGICOS	39
GRAFICO N°. 9 REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ONCOLÓGICOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL MENCIONADO SEGÚN LA EDAD.....	41
GRAFICO N°. 10 REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ONCOLÓGICOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL MENCIONADO SEGÚN EL SEXO.....	43

GRAFICO N°. 11 MEDICAMENTOS COADYUVANTES PRESCRITOS A LOS
PACIENTES ONCOLOGICOS DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO
SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA-2019.....45

GRAFICO N°. 12 MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS PRESCRITOS EN LOS
PACIENTES ONCOLOGICOS DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO
SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA-2019.....47



INTRODUCCIÓN

El término cáncer engloba un grupo numeroso de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales, que se dividen, crecen y se diseminan sin control en cualquier parte del cuerpo (1).

Las células normales se dividen y mueren durante un periodo de tiempo programado. Sin embargo, la célula cancerosa o tumoral “pierde” la capacidad para morir y se divide casi sin límite. Tal multiplicación en el número de células llega a formar unas masas, denominadas “tumores” o “neoplasias”, que en su expansión pueden destruir y sustituir a los tejidos normales (2).

A los pacientes con enfermedades neoplásicas se les deben suministrar fármacos oncológicos los cuales tienen efectos sobre el organismo medicado como son las reacciones adversas a medicamentos según el Colegio oficial de farmacéuticos de Zaragoza estima que en algunos países las Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAMs) representan entre la cuarta y la sexta causa de mortalidad (3).

La gravedad y la incidencia de las reacciones adversas a medicamentos varían según las características del paciente como es: la edad, el sexo, enfermedades concomitantes de acuerdo también con el tipo de fármaco, la duración del tratamiento, la vía de administración entre otros factores, de ahí que surge la necesidad de poder farmacovigilar a cada paciente entendiendo que reaccionará de distinta forma a los tratamientos (4).

La presente investigación busca evaluar las reacciones adversas asociadas a la administración de los medicamentos oncológicos, en los pacientes hospitalizados en el servicio de oncología médica del HNCASE.

Esta evaluación permitirá detectar, comprender, controlar e informar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de este tipo de medicamentos, contribuyendo así con la salud pública de nuestro medio. Asimismo, la información obtenida podría ser de utilidad para el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Seguro Social de Salud (EsSalud) del Perú, al cual pertenece el hospital donde se realizará el presente estudio (5).

HIPOTESIS

Dado que se emplea diversos fármacos para el tratamiento oncológico, es probable que estos puedan ocasionar reacciones adversas que pueden comprometer la vida del paciente; las cuales se deben identificar, determinar su frecuencia, tipificar y establecer cuál es el fármaco oncológico que produce más reacciones adversas.

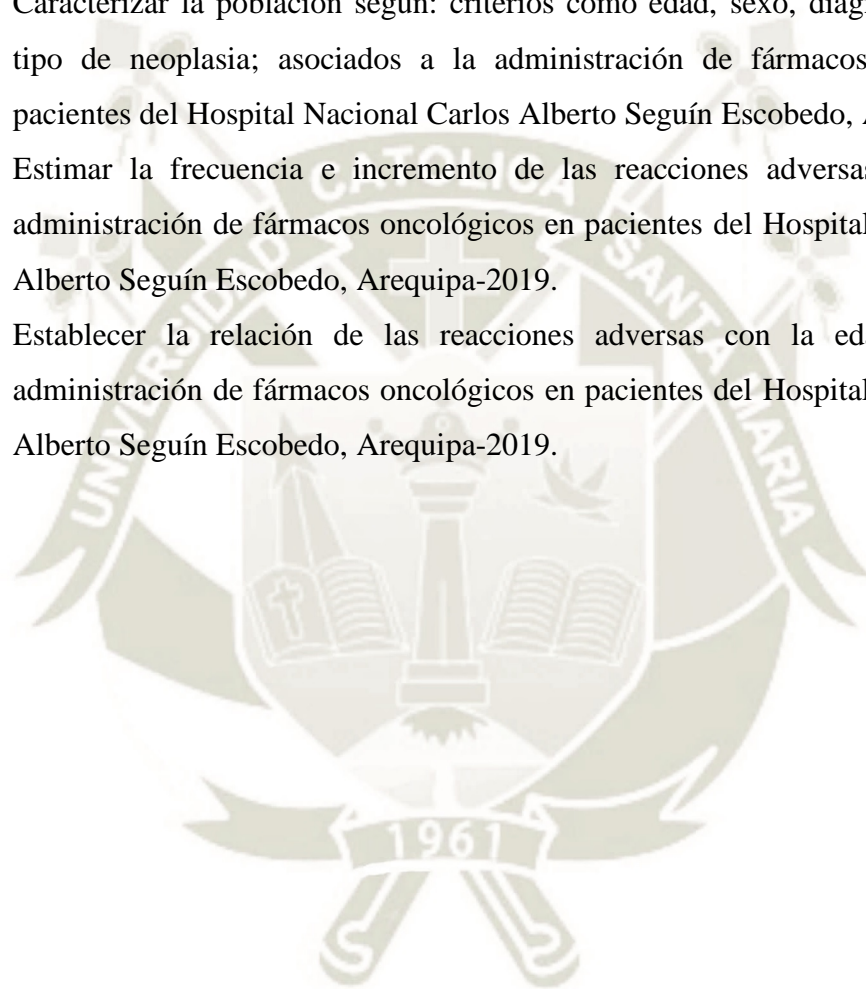
OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar las reacciones adversas asociadas a la administración de fármacos oncológicos en pacientes del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo, Arequipa-2019.

2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1 Caracterizar la población según: criterios como edad, sexo, diagnostico principal, tipo de neoplasia; asociados a la administración de fármacos oncológicos en pacientes del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo, Arequipa-2019.
- 2 Estimar la frecuencia e incremento de las reacciones adversas asociadas a la administración de fármacos oncológicos en pacientes del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo, Arequipa-2019.
- 3 Establecer la relación de las reacciones adversas con la edad y sexo a la administración de fármacos oncológicos en pacientes del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo, Arequipa-2019.





CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

1. CANCER

Término que describe las enfermedades en las que hay células anormales que se multiplican sin control e invaden los tejidos cercanos (1). Es posible que las células cancerosas también se diseminen a otras partes del cuerpo a través de los sistemas sanguíneo y linfático. Hay varios tipos de cánceres. El carcinoma es un cáncer que empieza en la piel o en los tejidos que revisten o cubren los órganos internos (2). El sarcoma empieza en el hueso, el cartílago, la grasa, el músculo, los vasos sanguíneos u otro tejido conjuntivo o de sostén. La leucemia afecta los tejidos donde se forman las células sanguíneas, como la médula ósea, y hace que se produzcan muchas células sanguíneas anormales (3). El linfoma y el mieloma múltiple afectan las células del sistema inmunitario. Los cánceres del sistema nervioso central empiezan en los tejidos del encéfalo y la médula espinal. También se llama neoplasia maligna (4,5).

1.1. Concepto

La quimioterapia es una terapia empleada en el tratamiento del cáncer. Consiste en emplear diversos fármacos para destruir células cancerígenas y reducir o eliminar completamente la enfermedad. Los medicamentos empleados son denominados antineoplásicos o quimioterápicos. Estos tienen efectos secundarios en mayor o menor medida por que actúan en las células malignas y en las sanas, indistintamente. Los tumores malignos se caracterizan por que sus células están alteradas, modificándose el mecanismo habitual de división, comenzando a dividirse descontroladamente e invadir y afectar los órganos vecinos y a distancia (6).

1.2. Reseña histórica de la quimioterapia

La quimioterapia primero fue desarrollada al principio del siglo XX, aunque no fuera pensado originalmente como tratamiento contra el cáncer. Durante la Segunda Guerra Mundial, fue descubierto que la gente expuesta a la mostaza de nitrógeno desarrollada importante redujo las cuentas de glóbulo blancas. En los años 40, dos farmacólogos de Yale, Alfred Gilman y Louis Goodman examinaron los efectos terapéuticos de los agentes de mostaza en tratar linfoma. Primero, establecieron linfomas en ratones y mostraron que los tumores se podrían tratar con los agentes de mostaza (7).

Los científicos encontraron que las masas de tumor de los pacientes fueron reducidas importante por unas semanas después del tratamiento y aunque el paciente tuvo que volver para recibir más quimioterapia, esto marcaron el principio del uso de los agentes citotóxicos para el tratamiento del cáncer. El estudio inicial fue hecho en 1943 y los resultados fueron publicados en 1946. El uso de la mostaza de nitrógeno para los linfomas ganó renombre en los Estados Unidos después de la publicación del artículo en 1946. La mostaza de nitrógeno y otros derivados del gas de mostaza se llaman agente que alquiliza debido a su capacidad de alquilizar las moléculas incluyendo la proteína, la DNA y el ARN. Después de la Segunda Guerra Mundial, otra aproximación quimioterapéutica fue investigada (8).

Un patólogo de Harvard Sidney llamado Facultad de Medicina Farber estudió los efectos anticáncer del ácido fólico una vitamina esencial en metabolismo de la DNA. Faber y los colegas desarrollaron los análogos del folato (tales como methotrexate) que encontraron eran antagónicos al ácido fólico y previnieron la acción de las enzimas que requirieron el folato. En 1948, estos agentes se convirtieron en los primeros a llevar a la remisión en niños con la leucemia linfoblástica aguda, mostrando que los antifolates tenían el potencial de restablecer médula normal (9).

En los años 50, Eli Lilly y la compañía anunciaron que los alcaloides de la instalación tales como éstos extraídos de rosea del Vinca eran beneficiosos a los pacientes de la leucemia. Esto llevó a la introducción de alcaloides del vinca como agentes anticáncer en los años 60. Los ejemplos incluyen el vinblastine usado para tratar la linfoma de Hodgkin y el vincristine usados para tratar leucemia pediátrica. Durante las dos décadas próximas, los regímenes de la quimioterapia de combinación comenzaron a ganar renombre. El uso simultáneo de drogas con diversos mecanismos de la acción llevó a supervivencia adicional el hospitalizado de las mejorías y a una disminución en las tasas de mortalidad, que han disminuido cada año a partir de 1990 hasta ahora. Esta caída en índices de mortalidad es debido a la detección temprana y al tratamiento con los agentes de la quimioterapia (10).

2. Quimioterapia

2.1. Tipos de Quimioterapia

2.1.1. Quimioterapia adyuvante

La quimioterapia adyuvante es una forma de lucha contra el cáncer que combina diferentes formas de curación. Quimioterapia y radiación o quimioterapia y cirugía se usan juntas. Generalmente la quimioterapia se usa después que cualquier forma conocida de cáncer ha sido extirpada quirúrgicamente o mediante radiación. La quimioterapia adyuvante apunta a la destrucción de las células cancerígenas ocultas que aún permanecen y son indetectables (11).

2.1.2. Quimioterapia Neoadyuvante

La quimioterapia neoadyuvante (QTN) es el tratamiento estándar en el cáncer de mama localmente avanzado e inflamatorio. Los principales objetivos de la QTN son conseguir una cirugía conservadora, controlar de forma temprana la enfermedad micrometastásica, disminuir el tamaño tumoral (downstaging) y testar la quimiosensibilidad del tumor *in vivo*. La respuesta a la QTN es un predictor de respuesta a largo plazo y da información pronóstica después de un breve tiempo de seguimiento, a diferencia de los estudios en adyuvancia que proporcionan resultados a 5–10 años de seguimiento (12).

1.3.3 Quimioterapia Concomitante

También llamada quimioradioterapia, se administra de forma concurrente o a la vez con la radioterapia con el fin de potenciar el efecto de la radiación o de actuar espacialmente con ella, es decir, potenciar el efecto local de la radiación y actuar de forma sistémica con la quimioterapia (13).

2.1.3. Quimioterapia Alternante

Consiste en alternar dos pautas con citostáticos distintos y sin resistencia cruzada, administrada lo más rápidamente posible. Ha resultado efectiva en la enfermedad de Hodgking y en el mieloma (14).

3. Fármacos quimioterápicos

En los últimos 45 años que tiene de vigencia la disciplina de la quimioterapia, se han probado cientos de miles de sustancias químicas para ver si eran capaces de destruir células neoplásicas. Muy pocas de estas drogas llegan a la fase de experimentación animal, y muchas menos demuestran ser lo suficientemente seguras y efectivas como para ser probadas en pacientes con cáncer. Los agentes quimioterápicos pueden ser agrupados por el momento del ciclo / fase celular en el que actúan, o por su origen, procedencia o naturaleza química o mecanismo de acción. Con un criterio práctico los agruparemos de acuerdo con lo que se presume es su mecanismo de acción (14).

4. Agentes antineoplásicos y ciclo celular.

Algunos agentes antineoplásicos actúan solamente cuando la célula no está en ciclo celular y otras lo hacen cuando la célula está en ciclo celular. Las primeras se llaman ciclo celular no específico y las otras se llaman ciclo celular específico.

- Agentes ciclo celular no específicos; matan las células en reposo.(p.ej. hormonas esteroideas, antibióticos tumorales)
- Agentes ciclo celular específico; Eficaz solo si la célula se está dividiendo, pero pueden alterar cualquier punto de ciclo (ej. Agentes alquilantes).
- Agentes fase celular específicos, actúan en una fase específica del ciclo. Se ha podido determinar la fase celular en que son activos estos agentes:

Síntesis de ADN(s): fluoruracilo; Gap2 (G2): Bleomicina; Vincristina (14).

4.1. Fase G0:

(gap cero o fase de reposo), las células se hallan generalmente programadas para realizar funciones especializadas y la mayoría son refractarias a la quimioterapia (14).

4.2. Fase G1:

(gap 1 o interface), se sintetizan proteínas y RNA para las funciones especializadas de la célula. Al final de la fase G1, tiene lugar una explosión de síntesis de RNA y se fabrican muchas de las enzimas necesarias para la síntesis de DNA. Un fármaco específico para la fase G1 es la L-asparaginasa. o Fase S: (síntesis de DNA), se duplica el contenido de DNA, fármacos específicos: antimetabólicos, hidroxiurea, etc (14).

4.3. Fase G2:

(gap 2), continúa la síntesis de DNA, continúa la de proteínas y la de RNA y se producen los microtúbulos precursores del huso mitótico. Fármacos específicos bleomicina y alcaloides (14).

4.4. Fase M:

(mitosis), la proporción de proteínas y la síntesis de RNA disminuye bruscamente, mientras que el material genético se secreta hacia las células hijas. Una vez finalizada la mitosis, las nuevas células entran en las Fases G0 y G1. Fármacos específicos, alcaloides de origen vegetal (Vincristina, Vimblastina, Paclitaxel, Docetaxel)

Los fármacos de este ciclo específico de fase llegan a un límite en su capacidad para matar células, pero su efecto está en función de la concentración y el tiempo (14).

5. Efectos Secundarios sistémicos de la quimioterapia

Los agentes quimioterápicos producen frecuentemente severos efectos colaterales a las dosis terapéuticas normales. Debido a la severidad de estos efectos, es crucial que el paciente sea monitorizado cuidadosamente por el médico tratante con respecto a estos efectos adversos. De esta manera, las dosis, los esquemas y calendarios de administración serán modificados para evitar que la toxicidad llegue a amenazar la vida del enfermo. Entre los efectos secundarios de la quimioterapia se encuentran (14).

- Náuseas y Vómitos
- Diarrea
- Mielosupresión
- Necrosis Tisular
- Alopecia
- Fatiga
- Manifestaciones Orales Secundarias a la Quimioterapia
- Manifestaciones en las mucosas
- Alteraciones Dentales
- Alteraciones de las Glándulas Salivales

- Alteraciones Nerviosas
- Infecciones Bucales
- Hemorragias Orales
- Alteraciones del Sentido del Gusto (14).

6. Reacciones adversas a fármacos

6.1. Definición

Se define como reacción adversa a medicamentos (RAM) cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento. Las RAM constituyen una importante causa de morbimortalidad y de aumento de los costes sanitarios. Los sistemas de farmacovigilancia permiten la identificación y prevención de los riesgos asociados al uso de medicamentos, sobre todo de los fármacos de reciente comercialización; detectan señales a partir de datos del registro mundial de RAM y, además, dan soporte a las decisiones adoptadas por las agencias reguladoras de los diferentes países (15).

6.2. Clasificación

1. Reacción adversa tipo A: el episodio se debe al mecanismo de acción del medicamento. Por ejemplo, si uno trata una hipertensión arterial y el efecto es que el paciente se desmaya o sufre un infarto agudo de miocardio por baja de la presión en los vasos cardíacos. Alrededor de 60% de todas las reacciones adversas se deben a este tipo de mecanismo. Estas reacciones se reconocen con mayor facilidad (16).
2. Reacción adversa tipo B: la reacción tiene su origen en que el medicamento estimula el sistema inmune. Al estimular el sistema inmune, ocurre una serie de episodios que pueden llevar a la destrucción del cuerpo. Por ejemplo, todos conocen la reacción aguda del *shock* anafiláctico. Numerosas enfermedades se originan en el sistema inmune estimulado por medicamentos. Todos saben que la formación de leucocitos, eritrocitos, monocitos se puede medir en sangre, pero la misma reacción ocurre también en el pulmón y lleva a fibrosis, a síndrome de distrés respiratorio agudo. A nivel cardíaco, se puede producir miocarditis, pericarditis; en el cerebro se puede presentar encefalitis; en el tejido conectivo puede aparecer miositis, etc (16).

3. Reacción adversa tipo C: son los eventos adversos que se producen luego de una exposición prolongada al fármaco (puede ser meses o años) (16).
4. Reacción adversa tipo D: incluyen las reacciones que aparecen tiempo después de la exposición al fármaco, el mismo que puede ser ocasional y no continuo. Pertenecen a este grupo los efectos teratogénicos y carcinogénicos (16).
5. Reacción adversa tipo E: ocurre inmediatamente o poco después de la suspensión del medicamento (16).
6. Reacción adversa tipo F: generalmente causada por problema de calidad o relacionada a interacciones farmacológicas, dosis dependiente (16).

Las RAM pueden clasificarse de diversos modos, según el punto de vista desde el que se enfoque el problema. Las clasificaciones más usadas son:

6.2.1. Según el mecanismo de acción

6.2.1.1. TIPO A o farmacológica:

Por lo general son acciones conocidas, guardan relación con la dosis, generalmente son predecibles, relativamente frecuentes y rara vez fatales (17).

6.2.1.2. TIPO B o idiosincrática

6.2.1.2.1. Idiosincrasia verdadera

"Idiosincrasia" procede del griego ídeos, propio y sýnkrasis, constitución. Se produce por causas genéticas, cuando hay una divergencia respecto a lo que se considera "normal" por ser estadísticamente mayoritario en nuestra especie. La más estudiada es el déficit de una enzima denominada glucosa-6-fosfato deshidrogenasa que determina la sensibilidad a la primaquina (25% de los sardos y solo el 1% de los micronesios). Otros ejemplos son la acetilación lenta de la isoniacida que puede aumentar la incidencia de polineuritis, la incapacidad para desalquilar la acetofenetidina o para hidroxilar la difenilhidantoina, etc (17).

6.2.1.2.2. Idiosincrasia adquirida o alergia

Las reacciones o alteraciones no guardan relación con la dosis, son impredecibles e infrecuentes pero pueden poner en peligro la vida del paciente. Los medicamentos de gran tamaño (polipéptidos, por ejemplo) pueden actuar como antígenos en el organismo. Los de pequeño tamaño actuarían como haptenos al unirse a las proteínas plasmáticas (17).

6.2.2. Clasificación de las alergias

La reacción de hipersensibilidad que se pone en marcha en una RAM de tipo B puede a su vez ser de varios tipos según la clasificación de Gell y Coombs (17).

6.2.2.1. Tipo I o Inmediata

La reacción del antígeno con el anticuerpo produce la liberación por parte de los basófilos y los mastocitos de sustancias del tipo de la histamina que son activas sobre distintas dianas celulares, originando vasodilatación, exudado o contracción del músculo liso, dando un cuadro general muy grave conocido como shock anafiláctico u otros más leves como la urticaria. Es característica de las RAM a antibióticos, como la penicilina. A este tipo de reacción también se la conoce como anafilaxia o reacción anafiláctica (17).

6.2.2.2. Tipo II o Citolítica:

El antígeno reacciona con el anticuerpo en la pared de algunas células, originando la muerte de éstas y secundariamente histólisis. Lo más frecuente es que aparezca anemia hemolítica, agranulocitosis o hemorragias (17).

6.2.2.3. Tipo III o Mediada por complejos inmunes

La reacción del antígeno con el anticuerpo da lugar a complejos que pueden precipitar en algunos endotelios, originando así vasculitis, glomerulonefritis, artritis o alveolitis (17).

6.2.2.4. Tipo IV o Celular

en ella participan linfocitos T que al reaccionar con el antígeno producen la liberación de sustancias que llevan a edema, infiltrado celular y otros sucesos como granulomas o citólisis. El ejemplo típico es el eccema de contacto o la enfermedad celíaca (17).

6.2.2.5. TIPO C o efectos a largo plazo

Son aquellas RAM que pueden ser debidas a mecanismos adaptativos, como la tolerancia farmacocinética o farmacodinámica. Es el caso de la discinesia tardía por neurolépticos. También se puede incluir el fenómeno de rebote, que puede aparecer al suspender algún tratamiento, como son las crisis hipertensivas al retirar bruscamente un tratamiento hipotensor (17).

6.2.2.6. TIPO D o efectos de latencia larga

Aparecen después de haber suspendido el tratamiento, meses e incluso años. Se incluyen los trastornos de la fertilidad, la teratogenia y la carcinogénesis (17).

6.2.3. Según la incidencia

- Muy frecuente: se producen con una frecuencia igual o superior a 1 caso cada 10 pacientes que entran en contacto con el medicamento. (Se expresa $\geq 1/10$)
- Frecuente: menos de 1/10, pero más que 1/100
- Infrecuente: menos de 1/100, pero más de 1/1000
- Rara: menos de 1/1000, pero más de 1/10 000
- Muy rara: menos de 1/10 000 (17).

6.2.4. Según la gravedad

- Grave: cualquier RAM que sea: mortal, suponga amenaza vital, ingreso hospitalario o prolongación del mismo, discapacidad o invalidez persistente, malformación congénita (17).
- No grave: las que no cumplan los criterios anteriores (17).

Algunos autores consideran dentro de las Graves un subepígrafe para las que acarrear la muerte, así como también contemplan el epígrafe de Moderadas para las que precisan de baja laboral, aunque está cayendo en desuso (17).

6.2.5. Según el grado de conocimiento de la RAM

- Conocida: aquella que se explica por su perfil farmacológico, de la que existen estudios epidemiológicos válidos o antecedentes bibliográficos conocidos.
- Poco conocida: hay referencias bibliográficas ocasionales a su existencia y no existe aparente relación con el mecanismo de acción del medicamento.
- Desconocida: no existe ninguna referencia y no se explica por el perfil farmacológico.
- Contraria al mecanismo de acción: y además no descrita.

La importancia de esta clasificación estriba en que una RAM será tanto más improbable cuanto más desconocida sea, pero también en que será mucho más interesante estudiarla en profundidad en ese caso (17).

7. Farmacovigilancia

7.1. Definición

La OMS define a la farmacovigilancia como “la ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos medicamentosos o cualquier otro problema relacionado con los productos farmacéuticos” (18), siendo el objetivo de la farmacovigilancia, garantizar un equilibrio adecuado de la relación riesgo/beneficio para los pacientes (19).

7.2. Detección y evaluación de Reacciones adversas

La detección de una reacción adversa medicamentosa forma parte del diagnóstico de alguna afección en el paciente. Si un paciente está utilizando algún fármaco, el diagnóstico diferencial debe incluir la posibilidad de una reacción adversa medicamentosa. Por lo tanto, lo primero que se debe determinar es si el paciente está tomando algún(os) fármaco(s), y averiguar si las afecciones o síntomas podrían deberse al medicamento. Concluyendo esta evaluación preliminar, se realiza el reporte de la sospecha de reacciones adversas a medicamentos que viene a ser parte de las acciones de la farmacovigilancia, al que se le denomina también Sistema de Notificación Espontánea de reacciones adversas. Éste reporte o notificación, se realiza mediante un formato casi estandarizado a nivel internacional. Finalmente se

realiza una detallada evaluación para asignar la probabilidad de causalidad a una sospecha de reacción adversa medicamentosa, esta evaluación se realiza con algoritmos establecidos como es el caso del Algoritmo de Naranjo o el Algoritmo de Karch y Lasagna (14).

8. Farmacovigilancia en el Perú

En nuestro país se norma la Farmacovigilancia con las normas que se muestran a continuación:

Ley general de salud N° 26842

Artículo 33o.- El químico-farmacéutico es responsable de la dispensación y de la información y orientación al usuario sobre la administración, uso y dosis del producto farmacéutico, su interacción con otros medicamentos, sus reacciones adversas y sus condiciones de conservación (20).

Ley de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios N° 29459 (21).

Artículo 18.º establece que el control de calidad de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios es obligatorio, integral y permanente.

Perú no tiene cultura de Farmacovigilancia. En el país se registraron 2,886 casos de reacciones adversas por el consumo de medicamentos el año 2016, una situación delicada y preocupante, en vista que en distintas regiones del país como Piura, Ucayali, Pasco y Apurímac no existe ningún tipo de reporte por la carencia de información, que debería ser objeto de fiscalización por parte de las autoridades del sector Salud, con el objetivo de prevenir riesgos y complicaciones en la salud de los pacientes (22).

9. Algoritmo de Karch y Lasagna

Algoritmo es el proceso sistematizado para la toma de decisiones. El algoritmo de Karch y Lasagna consiste en una secuencia temporal que va desde la administración del medicamento sospechoso que produce un efecto adverso, hasta la aparición del cuadro clínico (reacción adversa). La plausibilidad de la relación de causalidad se realiza tomando en consideración la descripción previa del efecto no deseado en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas de dicho medicamento, el desenlace de la reacción una vez suspendido el medicamento, la reaparición eventual del episodio clínico descrito una vez vuelto a administrarse el medicamento sospechoso o la

reexposición al mismo, y las posibles existencias de causas alternas. También este puede incluir información adicional basada en exploraciones complementarias con el fin de descartar etiologías no farmacológicas (14). Ver Anexo N° 4.



9.1. Antecedentes investigativos

9.1.1. A nivel local

Romero Fiorela, 2019 Determinación, tipificación y frecuencia de reacciones adversas con la administración de opiáceos en pacientes de la unidad de terapia del dolor del hospital nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo, Arequipa 2018. “El número total de pacientes que participaron en el presente estudio fue 108, de este, el 64.81% fueron mujeres y el 35.19% varones; con un promedio de edad de 63 años. Además, la mayoría (34.26%) acudieron al servicio de terapia del dolor, por un problema de lumbalgia crónica. Los medicamentos más prescritos en este servicio son: tramadol (64.82%), ranitidina (56.48%), paracetamol (43.52%) y morfina (11.12%). Los efectos adversos, luego de la administración de opioides fueron: estreñimiento (50%), sequedad de boca (38.89%) y náuseas (31.48%). Además, el 83.20% de las RAMs fueron leves y el 16.80% fueron de intensidad moderada; y prácticamente todas estas reacciones adversas fueron del tipo “A” según la clasificación de Rawlins y Thompson. Con relación a la causalidad de las reacciones adversas identificadas por la administración de opioides, se encontró que el 30.40% son probables y el 26.80% son definidas. Por lo que se concluye que la administración de opioides produce diversos efectos adversos que deben ser considerados para su prescripción e informar al paciente sobre la aparición de éstas y la importancia de reportarlas para evitar la ineficacia del tratamiento farmacológico o el empeoramiento de la salud del paciente” (5).

9.1.2. A nivel nacional

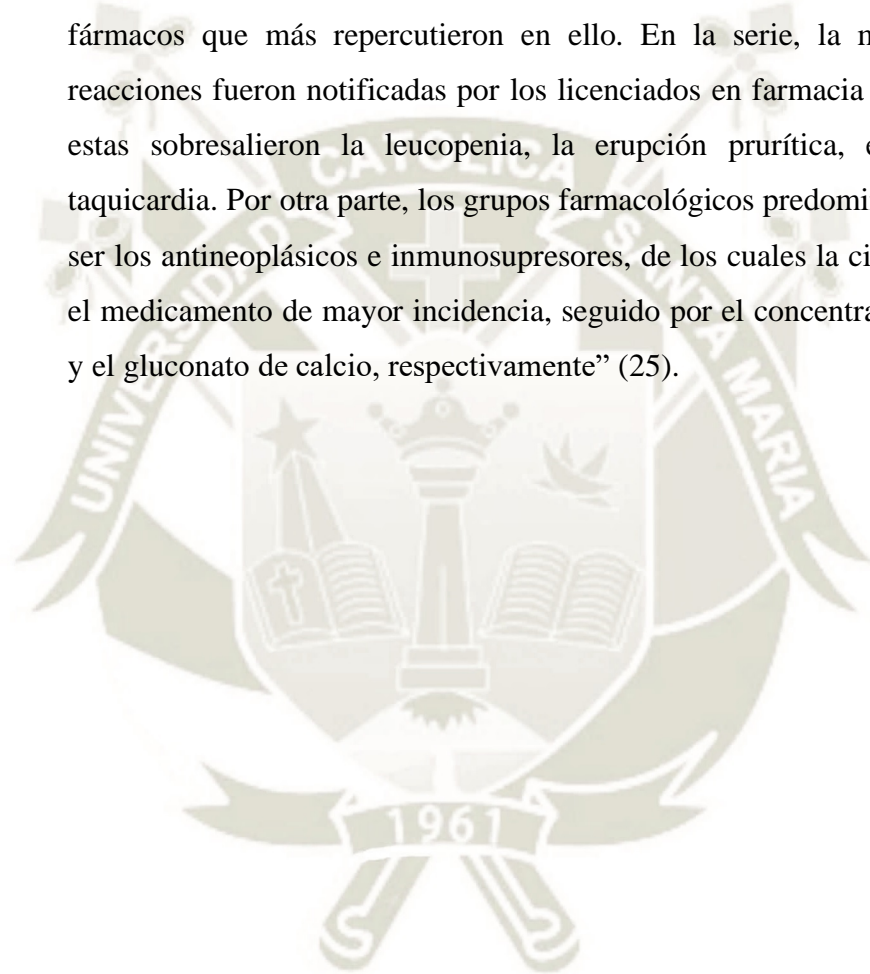
Casas Quiñones Liss Merly, Falcón Daviran, Pilar Rocío, 2017 “En su investigación titulada INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA EN LAS REACCIONES ADVERSAS AL MEDICAMENTO DEL PACIENTE ONCOLÓGICO DEL HOSPITAL REGIONAL CLÍNICO QUIRÚRGICO DANIEL ALCIDES CARRIÓN cuyo objetivo fue: Realizar la intervención farmacéutica para detectar las reacciones adversas al medicamento del paciente oncológico del Hospital Regional Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión. Siendo la metodología de tipo básico, prospectivo y transversal realizado en 50 pacientes oncológicos que reciban tratamiento ambulatorio, empleándose para la

recolección de datos la técnica de entrevista para detectar RAMs frente a la medicación de productos oncológicos y el instrumento fue el reporte de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos del Ministerio de Salud adaptado. CONCLUSIONES: La intervención farmacéutica permitió detectar un 86% (n=43) de reacción adversa al medicamento de aquellos pacientes que padecen de cáncer en el Hospital Regional Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión” (23).

9.1.3. A nivel internacional

Yepes González, 2017 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. “La investigación en este ámbito aportó información valiosa o de gran utilidad para evitar este tipo de problema de salud pública, y adicional a esto, contribuir a la seguridad clínica del paciente. Se definió como RAM aquel efecto no deseado ni intencionado de un medicamento, incluidos los efectos idiosincrásicos, que se producen durante su uso adecuado. Se obtuvo una muestra de 12 pacientes, de los cuales 6 eran hombres (50%) y 6 eran mujeres (50%) con una edad media entre 62 años a 72 años. Se encontró que 9 pacientes presentaron reacciones adversas a medicamentos de Quimioterapia. El total de las reacciones adversas fue de 15 presentadas en los 9 pacientes. El sistema más afectado por las reacciones adversas fue el hematológico con un total de 9 RAM, seguido por el cardiovascular con 3 RAM y en tercer lugar el sistema renal, gastrointestinal y dermatológico con 1 RAM cada uno. Tras la aplicación del algoritmo de Naranjo se obtuvo que 6 eran de causalidad posible (40%) y 9 de causalidad probable (60%). Al clasificarlas por la estratificación de severidad del CTACE se encontró que 1 reacción adversa ponía en peligro la vida del paciente, 6 reacciones adversas eran severas y 7 reacciones adversas eran no severas. Por último, se obtuvo un valor del 75% de incidencia de indicando una alta probabilidad de presentar al menos una reacción adversa asociada al uso de Quimioterapia en pacientes adultos en la unidad de cuidado intensivo” (24).

Mendo Alcolea Neity, Cala Calviño Leidy, Leyva Miranda Tania, Álvarez Escalante Leticia, Traba Delis Niurka, 2017 “Reacciones adversas medicamentosas en pacientes con cáncer atendidos en el Hospital Oncológico Docente Conrado Benítez “Se efectuó un estudio descriptivo y transversal de 42 pacientes con reacciones adversas a medicamentos, atendidos en el Hospital Oncológico Docente "Conrado Benítez" de Santiago de Cuba durante el segundo semestre del 2016, con vistas a determinar las más frecuentes, así como los fármacos que más repercutieron en ello. En la serie, la mayoría de estas reacciones fueron notificadas por los licenciados en farmacia (76,2 %) y entre estas sobresalieron la leucopenia, la erupción prurítica, el temblor y la taquicardia. Por otra parte, los grupos farmacológicos predominantes resultaron ser los antineoplásicos e inmunosupresores, de los cuales la ciclofosfamida fue el medicamento de mayor incidencia, seguido por el concentrado de eritrocitos y el gluconato de calcio, respectivamente” (25).





CAPITULO II

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Población de estudio

1.1. Población

En el presente estudio se consideró como población a los pacientes hospitalizados en el servicio de oncología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo en el periodo de enero a junio del 2019 los cuales ascendieron a 508 pacientes, de los cuales a través de los criterios de inclusión y exclusión sí logró determinar una población final de 435 pacientes.

1.2. Muestra

Para el presente estudio la muestra fue no probabilística debido a que se estudió a todos los pacientes internados en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo en el servicio de oncología, en el periodo de enero a junio del 2019; para obtener datos más definidos con toda la población de pacientes los cuales ascendieron a 435 pacientes.

2. Técnicas e instrumentos

Para la investigación del presente estudio se utilizó primero la ficha clínica en la cual se recopilaron datos del paciente, luego se usó la Ficha de reacciones adversas la cual permite identificar las reacciones adversas que se presenten debido a la administración de fármacos, la información también es evaluada según el Instructivo para evaluación de la causalidad usando el algoritmo Karch y Lasagna modificado el cual evalúa la relación de causalidad de las reacciones adversas de los pacientes a quienes se les administró los fármacos oncológicos. Ver anexo 4.

2.1. Ficha clínica

La ficha de datos recaba información sobre el paciente como: edad, sexo, diagnóstico, tipo de neoplasia, días de hospitalización de cada paciente, se puede observar en el anexo 2.

2.2. Ficha de reacciones adversas a medicamentos

La ficha de reacciones adversas a medicamentos (RAMs) fue utilizada para poder identificar las reacciones adversas que se presenten cuando se suministran fármacos oncológicos, en dicha ficha se señalan los diferentes comportamientos. Ver anexo 3.

2.3. Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa

Se usó el Instructivo para evaluación de la causalidad usando el algoritmo Karch y Lasagna por el sistema de farmacovigilancia de España el cual fue modificado y es oficial para el estudio en nuestro país. Ver anexo 4.

El procedimiento que se utilizó fue el siguiente:

- Secuencia lógica de preguntas
- Escala de calificación
- Causalidad por categorías

En el instrumento se evaluó según la siguiente escala:

CATEGORIAS DE CAUSALIDAD

NO CLASIFICADA	Faltan datos
IMPROBABLE	< = 0
CONDICIONAL	1 - 3
POSIBLE	4 - 5
PROBABLE	6 - 7
DEFINIDA	> = 8

Fuente: Instituto de evaluación y tecnologías en salud e investigación, (26).

Los datos fueron extraídos en la matriz de datos, este es un consolidado donde se encuentran todos los datos que se evaluaron

3. Métodos

3.1. Muestreo

En el presente trabajo se estudió a los pacientes hospitalizados en el mes de enero a junio del 2019 que fueron 508 pacientes hospitalizados en la unidad de oncología del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo - ESSALUD-Arequipa, de los cuales a través de los criterios de inclusión y exclusión se obtuvo una muestra de 435 pacientes.

3.1.1. Criterios de selección

3.1.1.1. Criterios de inclusión

- Pacientes hospitalizados en el servicio de oncología del H.N.C.A.S.E. que estén recibiendo tratamiento oncológico.
- Pacientes de ambos géneros que estén recibiendo tratamiento oncológico.
- Pacientes mayores de 18 años.

3.1.1.2. Criterios de exclusión

- Pacientes que se encuentren hospitalizados por otras patologías.
- Pacientes que sean trasladados a otro hospital.

3.1.2. Consideraciones éticas

EL protocolo fue revisado y aprobado por las autoridades correspondientes del Hospital Nacional Carlos Segúin Escobedo (HNCSE). Se obtuvo la autorización del Hospital Nacional Carlos Segúin Escobedo (HNCSE) para recabar la información de las historias clínicas y entrevistar a los pacientes, se garantizó la protección de la confidencialidad de los datos utilizados pasando por el comité de ética.

Además, el presente estudio se puede considerar un estudio que no produce riesgo alguno al paciente, debido a que se emplean técnicas de investigación documentaría, sin realizar intervención o modificación de aspectos biológicos, fisiológicos, o sociales de los pacientes (5).

3.2. Plan terapéutico de los pacientes

La caracterización de los pacientes consistió también en observar y evaluar el diagnóstico principal, motivo por el cual acude al servicio de la unidad de terapia del dolor del Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo; y los medicamentos prescritos a los pacientes (3).

Para poder caracterizar a los pacientes fue necesario observar, evaluar la ficha clínica, el tipo de neoplasia, el diagnóstico de cada paciente que acude a la unidad oncológica del Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo.

3.3. Sospecha de reacciones adversas medicamentosas

Según la medicación de fármacos se realizó una farmacovigilancia en la cual se observan sospechas de reacciones adversas medicamentosas y se anotan en la ficha de Reporte de sospecha de reacciones adversas a medicamentos (Anexo 3).

3.4. Evaluación de las reacciones adversas asociadas a la administración de oncológicos

En el presente estudio se utilizó el algoritmo propuesto por el gobierno del Perú a través del Ministerio de Salud, descrito en el marco teórico y mostrado en el anexo, con la finalidad de evaluar las reacciones adversas asociadas a la administración de oncológicos, caracterizarlos en sus diferentes clasificaciones, y determinar la causalidad (5).

3.5. Criterios de evaluación

Entre los criterios de evaluación están la secuencia temporal, el conocimiento previo, el efecto del retiro del fármaco, re-exposición, existencia de causales alternativa, factores contribuyentes y exploraciones complementarias (27).

3.5.1. Secuencia temporal

TABLA N°. 1
INSTRUCTIVO PARA EVALUAR LA RAM EN CUANTO A LA SECUENCIA TEMPORAL.

N°	DESCRIPCIÓN	PUNTAJE
1	Administración del medicamento antes de la aparición la reacción o evento adverso. La secuencia temporal es compatible con el mecanismo de acción del medicamento y /o con el proceso fisiopatológico de la reacción adversa. COMPATIBLE	+2
2	Administración del fármaco de forma anterior a la aparición de la reacción adversa pero no completamente coherente con el mecanismo de acción y /o el proceso fisiopatológico de la reacción adversa. Ejemplo: la aparición de aplasia medular, 9 meses después de dejar la medicación; o un efecto adverso que surja después de un tratamiento crónico sin que se haya dado cambios en la dosis. COMPATIBLE PERO NO COHERENTE	+1
3	No hay suficiente información para distinguir la secuencia temporal. NO HAY INFORMACION	0
4	De acuerdo con los datos que aparecen en la notificación no hay secuencia temporal entre la administración del fármaco y la aparición de la reacción adversa o bien ésta es incompatible con el mecanismo de acción del fármaco y /o el proceso fisiopatológico de la RAM. Ej., una neoplasia o una cirrosis hepática que tienen lugar a los pocos días de iniciar el tratamiento. INCOMPATIBLE	-1
5	La RAM aparece como consecuencia del retiro del fármaco (síndrome de abstinencia, discinesias tardías). En estos casos, los ítems del algoritmo de causalidad “retirada” y “re-exposición” se valorarán invirtiendo el sentido de las frases; es decir, la retirada se entenderá como re-administración del fármaco y la re-exposición como retirada tras la re-administración. RAM APARECIDA POR RETIRADA DEL MEDICAMENTO	+2

Fuente: Ministerio de Salud, Dirección General de medicamentos Insumos y Drogas (27).

3.5.2. Conocimiento previo

TABLA N°. 2
INSTRUCTIVO PARA EVALUAR LA RAM EN CUANTO AL CONOCIMIENTO PREVIO

N°	DESCRIPCIÓN	PUNTAJE
1	Relación causal conocida y reportada en la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del fármaco sospechoso, siempre que el mecanismo de producción de la RAM esté bien establecido y sea compatible con el mecanismo de acción del medicamento. RAM BIEN CONOCIDA	+2
2	Relación causal conocida reportada en observaciones ocasionales o esporádicas y sin conexión aparente o compatible con el mecanismo de acción del fármaco. RAM CONOCIDA EN REFERENCIAS OCASIONALES*	+1
3	Relación causal de medicamento-reacción no conocida. RAM DESCONOCIDA	0
4	Existe suficiente información farmacológica que van en contra de la relación medicamento-reacción. EXISTE INFORMACIÓN EN CONTRA DE LA RELACION	-1

• **Fuente: Ministerio de Salud, (27).**

3.5.3. Efecto del retiro del medicamento

TABLA N°. 3
INSTRUCTIVO PARA EVALUAR LA RAM EN CUANTO AL EFECTO DEL RETIRO DEL FÁRMACO

N°	DESCRIPCIÓN	PUNTAJE
1	La RAM mejora con el retiro del medicamento, independientemente del tratamiento recibido, y/o ha habido una administración única. LA RAM MEJORA	+2
2	La RAM no mejora con el retiro del medicamento, excepto en reacciones adversas mortales o irreversibles (ver ítem 6). LA RAM NO MEJORA	-2
3	El fármaco sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora. NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA RAM NO MEJORA	+1
4	No se ha retirado la medicación y sin embargo la reacción mejora. Si se conoce la posibilidad de desarrollar tolerancia ver ítem 7. NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y RAM MEJORA	-2
5	En la tarjeta de notificación no hay información respecto al retiro del medicamento. NO HAY INFORMACION	0
6	El desenlace de la reacción es mortal o bien la RAM es irreversible. En este apartado se incluyen las malformaciones congénitas relacionadas con el uso de los medicamentos durante la gestación. RAM MORTAL O IRREVERSIBLE	0
7	A pesar de no retirar el medicamento, la RAM mejora debido al desarrollo de tolerancia. EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TOLERANCIA	+1
8	A pesar de no retirar el medicamento, la RAM mejora debido al tratamiento de la misma. EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TRATAMIENTO	+1

Fuente: Ministerio de Salud, (27).

3.5.4. Efecto de re-exposición al medicamento sospechoso

TABLA N°. 4

INSTRUCTIVO PARA EVALUAR LA RAM EN CUANTO AL EFECTO DE LA RE-EXPOSICIÓN AL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

N°	DESCRIPCIÓN	PUNTAJE
1	Si la RAM reaparece de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso. POSITIVA: APARECE LA RAM	+3
2	Si la RAM no reaparece el efecto indeseable. NEGATIVA: NO APARECE LA RAM	-1
3	Si no ha habido re-exposición o la notificación no contiene información al respecto. NO HAY REEXPOSICIÓN O INFORMACION INSUFICIENTE	0
4	La RAM presenta características irreversibles. Incluiría los casos de muerte, malformaciones congénitas y secuelas permanentes. RAM MORTAL O IRREVERSIBLE	0
5	Si existió una reacción previa similar con especialidades distintas pero que contienen el mismo principio activo que el medicamento considerado. REACCION PREVIA SIMILAR	+ 1

Fuente: Ministerio de Salud, (27).

3.5.5. Existencias de causas alternativas

TABLA N°. 5

INSTRUCTIVO PARA EVALUAR LA RAM EN CUANTO A LA EXISTENCIA DE CAUSAS ALTERNATIVAS

N°	DESCRIPCIÓN	PUNTAJE
1	La explicación alternativa (sea una patología de base u otra medicación tomada simultáneamente) es más creíble que la relación causal con el medicamento sospechoso. EXPLICACION ALTERNATIVA MAS VEROSIMIL	-3
2	La posible relación causal de la RAM con la patología presenta una verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre RAM y el fármaco. EXPLICACION ALTERNATIVA IGUAL O MENOS VEROSIMIL	-1
3	No hay información suficiente para poder evaluar la relación causal, aunque ésta se pueda sospechar. NO HAY INFORMACION PARA ESTABLECER UNA EXPLICACION ALTERNATIVA	0
4	Se tiene datos necesarios para descartar una explicación alternativa. HAY INFORMACION SUFICIENTE PARA DESCARTAR UNA EXPLICACION ALTERNATIVA	+ 1

Fuente: Ministerio de Salud, (27).

3.5.6. Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad

TABLA N°. 6

INSTRUCTIVO PARA EVALUAR LA RAM EN CUANTO A LOS FACTORES CONTRIBUYENTES QUE FAVORECEN LA RELACIÓN DE CAUSALIDAD

N°	DESCRIPCIÓN	PUNTAJE
1	Si hay factores contribuyentes	+1
2	No hay, o se desconoce	0

Fuente: Ministerio de Salud, (27).

3.5.7. Exploraciones complementarias

TABLA N°. 7

INSTRUCTIVO PARA EVALUAR LA RAM EN CUANTO A EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

N°	DESCRIPCIÓN	PUNTAJE
1	Si hay exploraciones complementarias	+1
2	No hay, o se desconoce	0

Fuente: Ministerio de Salud, (27).

3.6. Análisis de datos

Todos los datos que se obtuvieron de la investigación a partir de la ficha clínica Instructivo para evaluación de la causalidad usando el algoritmo Karch y Lasagna modificado fueron estructurados en la matriz de datos, los cuales fueron analizados en el software SPSS versión 10 para determinar la independencia de las variables; para poder representarse mejor la información se estructuró en gráficos y tablas; para el cual se utilizó el software Microsoft Excel 2019.

La prueba de estadísticas que se usó fue la prueba de chi cuadrado para poder relacionar las variables:

1. Reacciones adversas a medicamentos (RAMS)
2. Edad y sexo.

Se admitió un nivel significativo del 0.05 y un nivel de aceptabilidad de 0.95.



CAPITULO III

RESULTADOS

1. ASPECTOS GENERALES DE LA POBLACION DE ESTUDIO

El presente estudio estuvo conformado por 508 pacientes hospitalizados en la unidad de oncología, de los cuales, después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión se redujo a 435 pacientes del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo - ESSALUD-Arequipa; a continuación se detallan los aspectos generales de la población que participó en el presente estudio (28).

1.1. EDAD

La Tabla N°. 8 y en el gráfico N° 1 muestran que el 45.3% de los pacientes oncológicos del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo tienen 65 años o más, seguido del 26.4% de pacientes entre 25-54 años, el 21.1% tienen entre 55-64 años y el 7.2% tienen 24 años o menos.

TABLA N°. 8

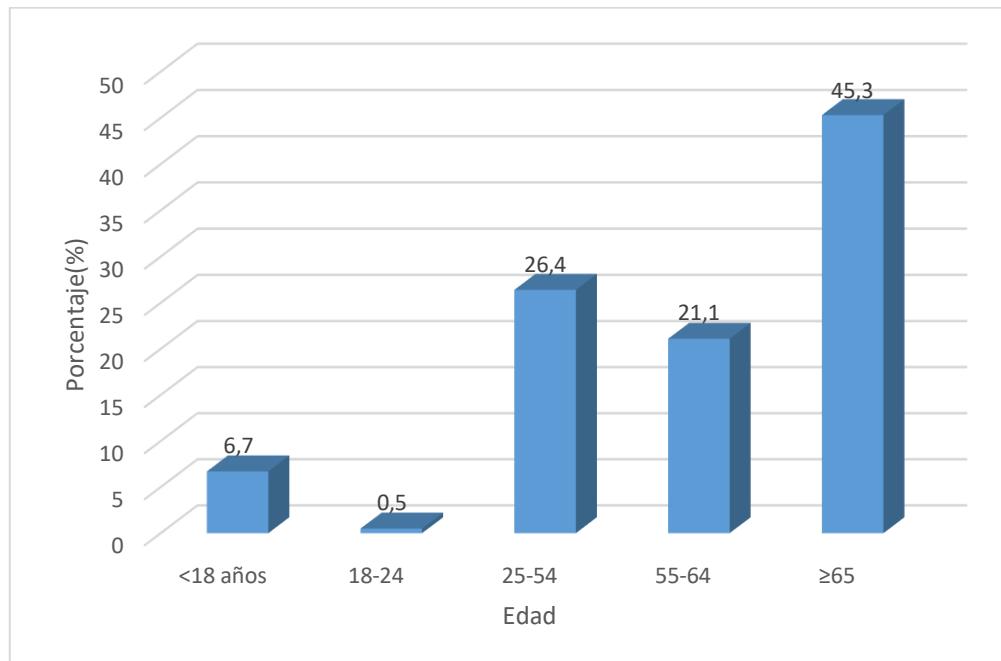
**EDAD DE LOS PACIENTES ONCOLOGICOS DEL HOSPITAL NACIONAL
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA-2019**

Edad	N°.	%
<18 años	29	6,7
18-24	2	0,5
25-54	115	26,4
55-64	92	21,1
≥65	197	45,3
TOTAL	435	100

Fuente: Elaboración Propia.

GRAFICO N°. 1

**EDAD DE LOS PACIENTES ONCOLOGICOS DEL HOSPITAL NACIONAL
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA-2019**



Fuente: Elaboración Propia

1.2. SEXO

La Tabla N°. 9 y en el gráfico N° 2 muestran que el 55.2% de los pacientes oncológicos son de sexo masculino, mientras que el 44.8% de los pacientes son de sexo femenino.

TABLA N°. 9

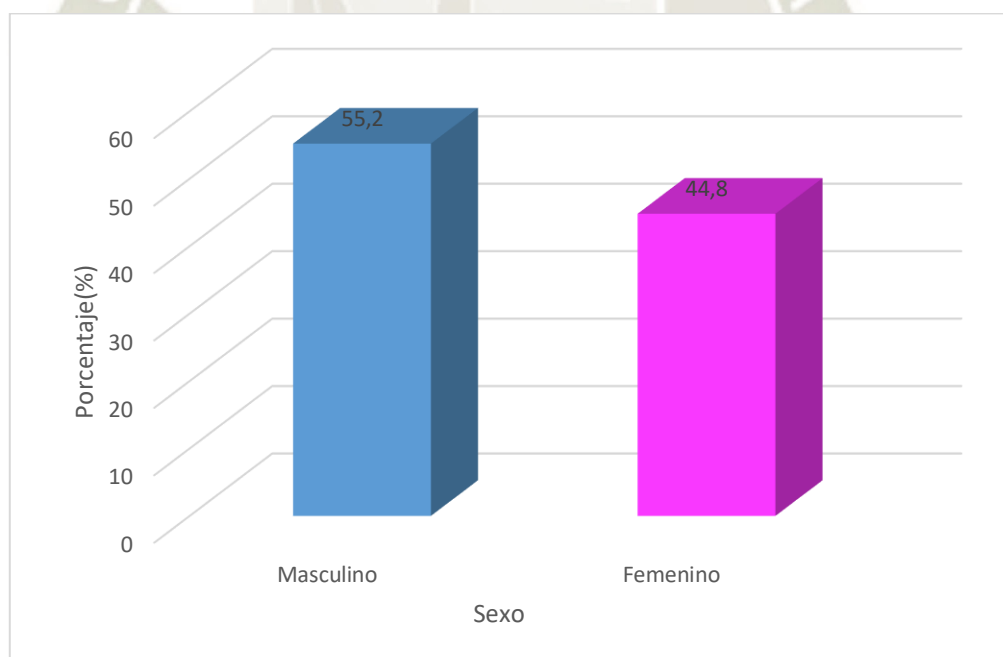
**SEXO DE LOS PACIENTES ONCOLOGICOS DEL HOSPITAL NACIONAL
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA-2019**

Sexo	N°.	%
Masculino	240	55,2
Femenino	195	44,8
TOTAL	435	100

Fuente: Elaboración Propia.

GRAFICO N°. 2

**SEXO DE LOS PACIENTES ONCOLOGICOS DEL HOSPITAL NACIONAL
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA-2019**



Fuente: Elaboración Propia.

1.3. DIAGNOSTICO

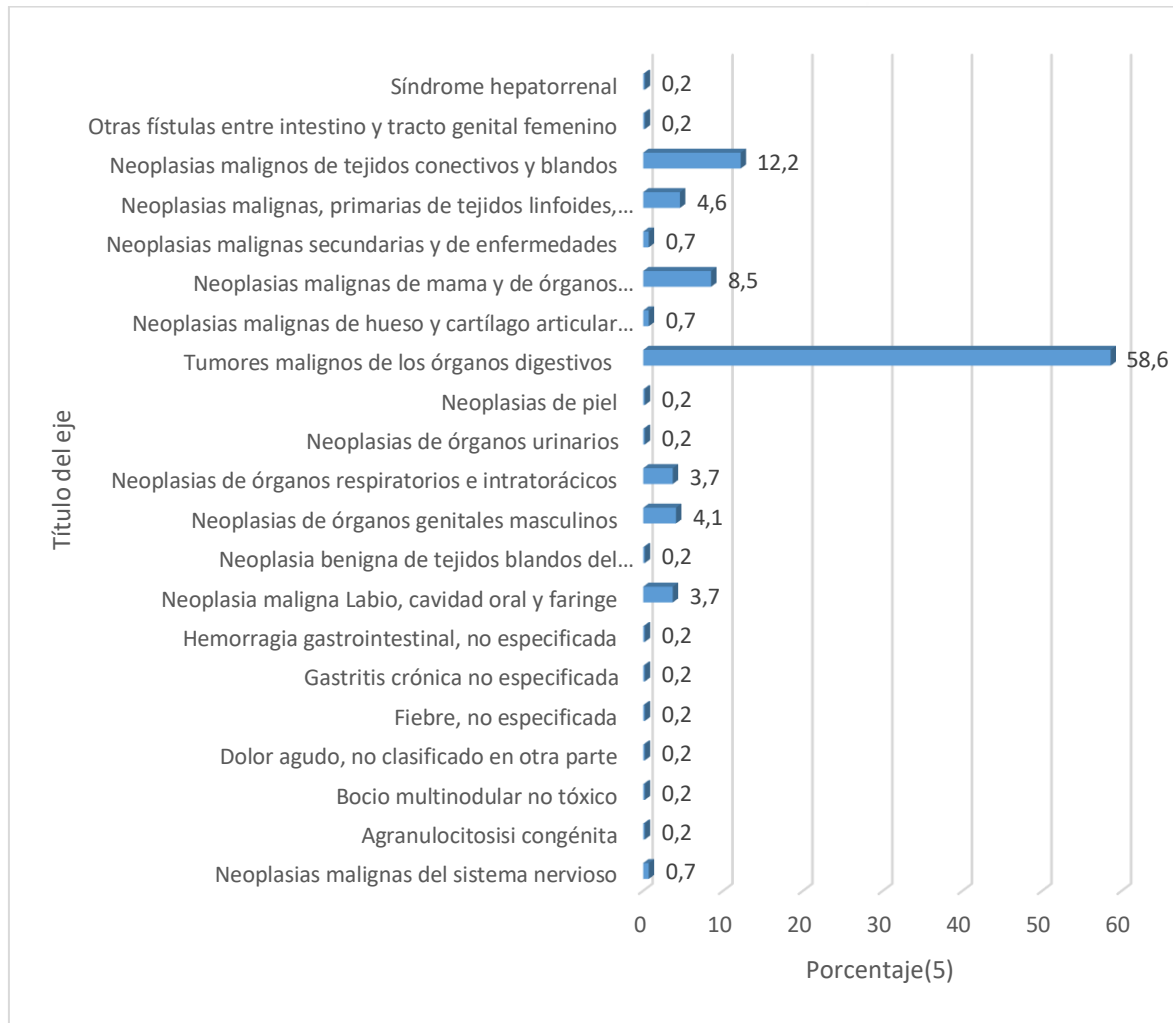
La Tabla N°. 10 y en el gráfico N° 3 muestran que el 58.6% de los pacientes oncológicos del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo tienen tumores malignos de los órganos digestivos, seguido del 4.1% con Neoplasias de órganos genitales masculinos, el 3.7% presentan Neoplasias de órganos respiratorios e intratorácicos, mientras que el 8.5% Neoplasias malignas de mama y de órganos genitales femeninos.

TABLA N°. 10
DIAGNOSTICO PRESUNTIVO DE LOS PACIENTES ONCOLOGICOS DEL
HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA-
2019

Diagnostico	N°.	%
Neoplasias malignas del sistema nervioso	3	0,7
Agranulocitosis congénita	1	0,2
Bocio multinodular no tóxico	1	0,2
Dolor agudo, no clasificado en otra parte	1	0,2
Fiebre, no especificada	1	0,2
Gastritis crónica no especificada	1	0,2
Hemorragia gastrointestinal, no especificada	1	0,2
Neoplasia maligna Labio, cavidad oral y faringe	16	3,7
Neoplasia benigna de tejidos blandos del retroperitoneo y del peritoneo	1	0,2
Neoplasias de órganos genitales masculinos	18	4,1
Neoplasias de órganos respiratorios e intratorácicos	16	3,7
Neoplasias de órganos urinarios	1	0,2
Neoplasias de piel	1	0,2
Tumores malignos de los órganos digestivos	255	58,6
Neoplasias malignas de hueso y cartílago articular de miembros	3	0,7
Neoplasias malignas de mama y de órganos genitales femeninos	37	8,5
Neoplasias malignas secundarias y de enfermedades	3	0,7
Neoplasias malignas, primarias de tejidos linfoides, hematopoyéticos o tejidos relacionados	20	4,6
Neoplasias malignas de tejidos conectivos y blandos	53	12,2
Otras fístulas entre intestino y tracto genital femenino	1	0,2
Síndrome hepatorenal	1	0,2
TOTAL	435	100

Fuente: Elaboración Propia.

GRAFICO N°. 3
DIAGNOSTICO PRESUNTIVO DE LOS PACIENTES ONCOLOGICOS DEL
HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA-
2019



Fuente: Elaboración Propia.

1.4. TIPO DE NEOPLASIA

La Tabla N°. 11 y en el gráfico N° 4 muestran que el 59.3% de los pacientes oncológicos del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo tienen Tumores malignos de los órganos digestivos, seguido del 20.2% de pacientes con Neoplasias malignas de mama y de órganos genitales femeninos, el 3.7% tienen Neoplasias malignas, de ser primarias de tejidos linfoides, hematopoyéticos o tejidos relacionados, mientras que solo el 0.2% tienen Neoplasias de piel.

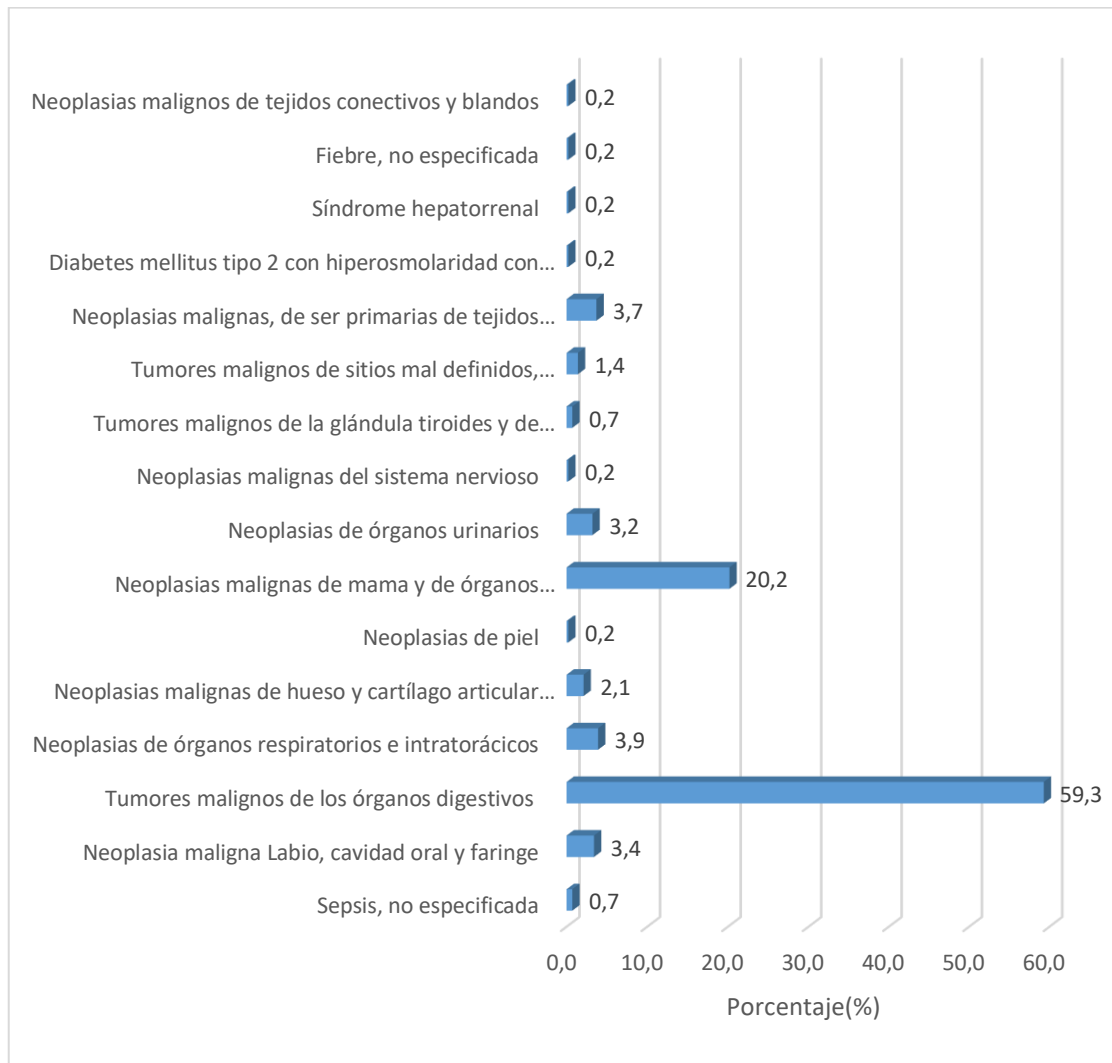
TABLA N°. 11
TIPO DE NEOPLASIA EN LOS PACIENTES ONCOLOGICOS DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA-2019

Neoplasias	N°.	%
Sepsis, no especificada	3	0,7
Neoplasia maligna Labio, cavidad oral y faringe	15	3,4
Tumores malignos de los órganos digestivos	258	59,3
Neoplasias de órganos respiratorios e intratorácicos	17	3,9
Neoplasias malignas de hueso y cartílago articular de miembros	9	2,1
Neoplasias de piel		
Neoplasias malignas de mama y de órganos genitales femeninos	1	0,2
Neoplasias de órganos urinarios	88	20,2
Neoplasias malignas del sistema nervioso		
Tumores malignos de la glándula tiroides y de otras glándulas endocrinas	14	3,2
	1	0,2
Tumores malignos de sitios mal definidos, secundarios y de sitios no especificados	3	0,7
Neoplasias malignas, de ser primarias de tejidos linfoides, hematopoyéticos o tejidos relacionados	6	1,4
Diabetes mellitus tipo 2 con hiperosmolaridad con coma	16	3,7
Síndrome hepatorenal		
Fiebre, no especificada	1	0,2
Neoplasias malignas de tejidos conectivos y blandos	1	0,2
	1	0,2
	1	0,2
TOTAL	435	100

Fuente: Elaboración Propia.

GRAFICO N°. 4

**TIPO DE NEOPLASIA EN LOS PACIENTES ONCOLOGICOS DEL HOSPITAL
NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA-2019**



Fuente: Elaboración Propia.

1.5. FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ONCOLÓGICOS

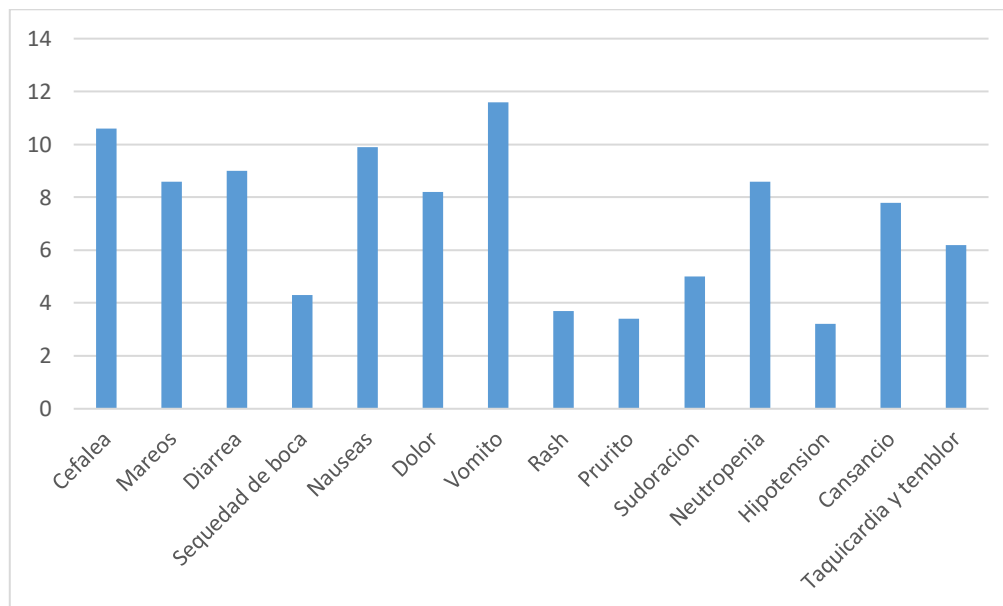
La Tabla N°. 12 y el grafico 5 muestran que el 11.6% de los pacientes presentaron como reacción adversa vomito, mientras que el 10.6% de los pacientes presentaron cefalea como reacción adversa.

TABLA N°. 12
REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ONCOLÓGICOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL MENCIONADO

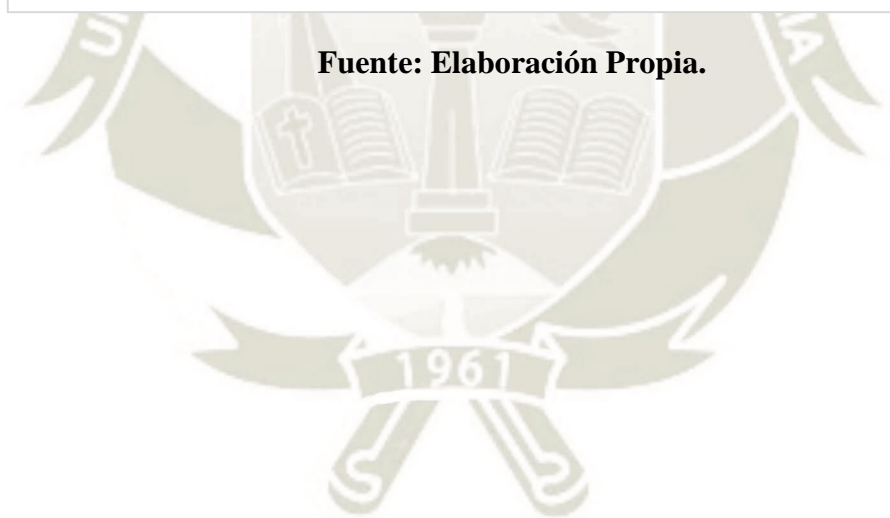
Reacciones adversas	N°	%
Cefalea	57	10.6
Mareos	46	8.6
Diarrea	48	9.0
Sequedad de boca	23	4.3
Nauseas	53	9.9
Dolor	44	8.2
Vomito	62	11.6
Rash	20	3.7
Prurito	18	3.4
Sudoración	27	5.0
Neutropenia	46	8.6
Hipotensión	17	3.2
Cansancio	42	7.8
Taquicardia y temblor	33	6.2
Total	536	100

Fuente: Elaboración Propia.

GRAFICO N°. 5
REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE
FÁRMACOS ONCOLÓGICOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL MENCIONADO



Fuente: Elaboración Propia.



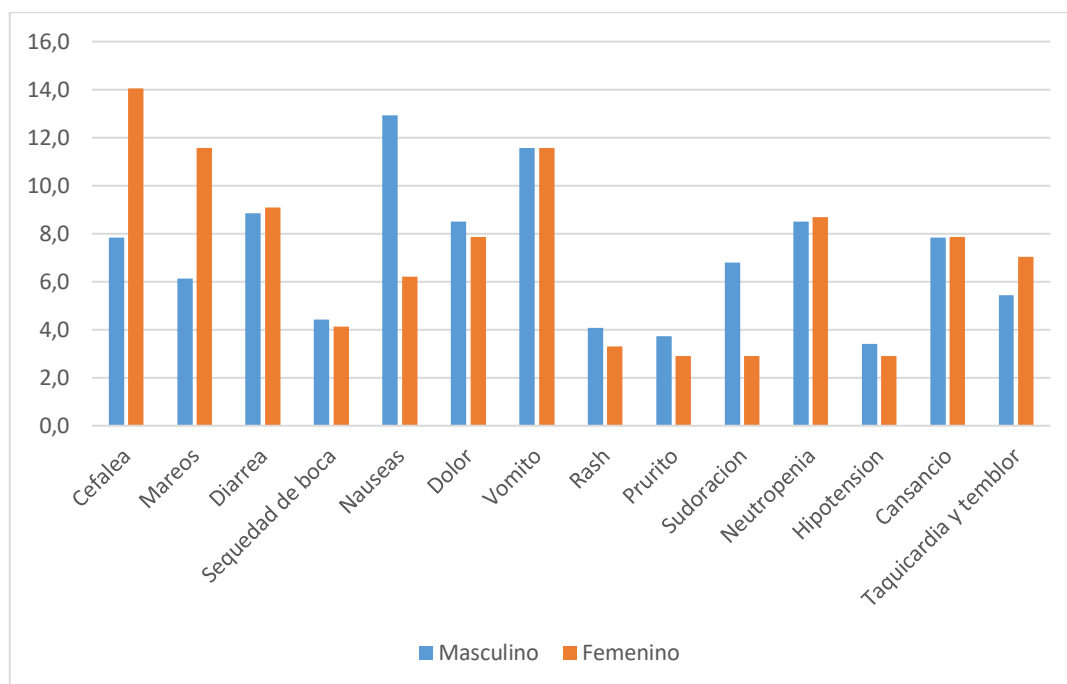
La Tabla N°. 13 y el grafico 6 muestran que el 12.9% de los pacientes de sexo masculino presentaron un nauseas, mientras que el 11.6% presentó vómitos; en tanto que el 14% de los pacientes de sexo femenino presentó cefalea, mareos en un 11.6% y vomito en un 11 6%.

TABLA N°. 13
REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ONCOLÓGICOS POR GÉNERO EN PACIENTES DEL HOSPITAL MENCIONADO

Reacciones adversas	Sexo			
	Masculino		Femenino	
	N°.	%	N°.	%
Cefalea	23	7.8	34	14.0
Mareos	18	6.1	28	11.6
Diarrea	26	8.8	22	9.1
Sequedad de boca	13	4.4	10	4.1
Nauseas	38	12.9	15	6.2
Dolor	25	8.5	19	7.9
Vomito	34	11.6	28	11.6
Rash	12	4.1	8	3.3
Prurito	11	3.7	7	2.9
Sudoración	20	6.8	7	2.9
Neutropenia	25	8.5	21	8.7
Hipotensión	10	3.4	7	2.9
Cansancio	23	7.8	19	7.9
Taquicardia y temblor	16	5.4	17	7.0
Total	294	100	242	100

Fuente: Elaboración Propia.

GRAFICO N°. 6
FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ONCOLÓGICOS POR GÉNERO EN PACIENTES DEL HOSPITAL MENCIONADO



Fuente: Elaboración Propia.



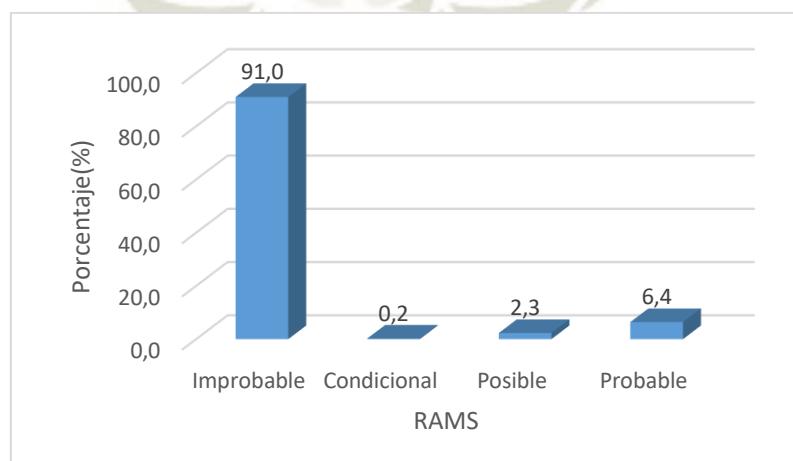
La Tabla N°. 14 y el grafico 7 muestran que en el 91.0% de los pacientes que recibieron administración de fármacos oncológicos el 91.0% no se presentó reacciones adversas, el 6.4% obtuvieron como resultado del algoritmo de causalidad que probablemente se presenten reacciones adversas, en el 2.3% es posible la presencia de RAM y el resultado para el 0.2% la incidencia de reacciones adversas a medicamentos es condicional.

TABLA N°. 14
FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ONCOLÓGICOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL MENCIONADO

RAMS	N°.	%
1 Improbable	396	91,0
2 Condicional	1	0,2
3 Posible	10	2,3
4 Probable	28	6,4
TOTAL	435	100

Fuente: Elaboración Propia.

GRAFICO N°. 7
FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ONCOLÓGICOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL MENCIONADO



Fuente: Elaboración Propia.

1.6. INCREMENTO DE LAS REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ONCOLÓGICOS

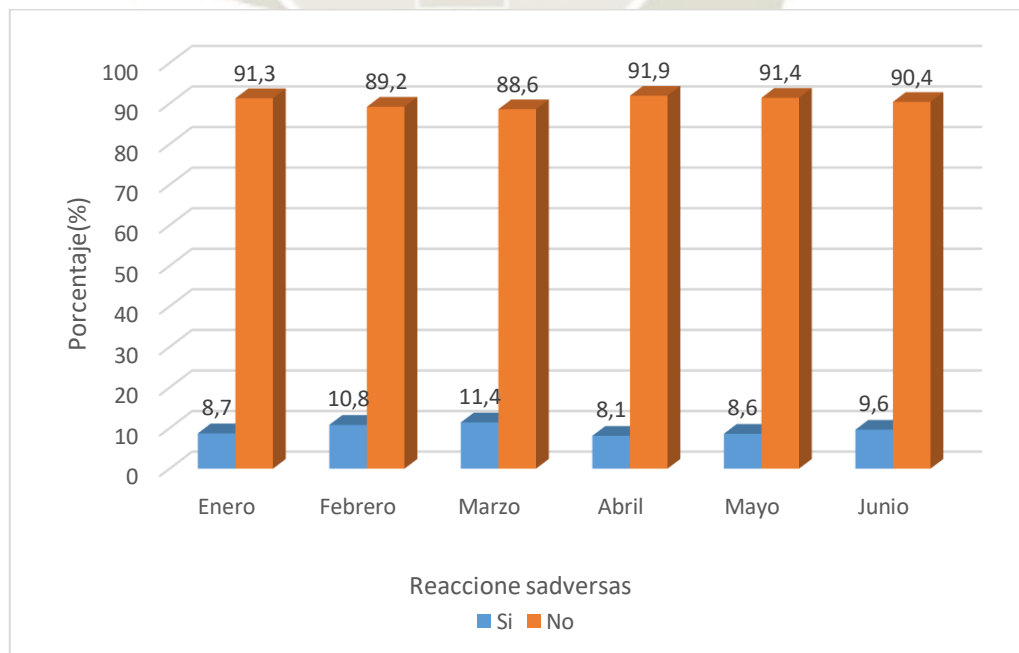
La Tabla N°. 15 y el grafico 8 muestran que en el mes de enero el 8.7% los pacientes que recibieron administración de fármacos oncológicos presentaron reacciones adversas, en febrero el 10.8%, en el mes de marzo el porcentaje aumento al 11.4%, mientras que en abril, mayo y junio disminuyo a 8.1%, 8.6% y 9.6% respectivamente.

TABLA N°. 15
INCREMENTO DE LAS REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ONCOLÓGICOS

R. adversas	Enero		Febrero		Marzo		Abril		Mayo		Junio	
	N°.	%	N°.	%	N°.	%	N°.	%	N°.	%	N°.	%
Si	6	8,7	7	10,8	8	11,4	6	8,1	5	8,6	7	9,6
No	63	91,3	58	89,2	62	88,6	68	91,9	53	91,4	66	90,4
TOTAL	69	100	65	100	70	100	74	100	58	100	73	100

Fuente: Elaboración Propia.

GRAFICO N°. 8
INCREMENTO DE LAS REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ONCOLÓGICOS



Fuente: Elaboración Propia.

1.7. REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ONCOLÓGICOS

La Tabla N°. 16 y el grafico 7 según la prueba estadística chi cuadrado $X^2=5.55$, muestran que la incidencia de reacciones adversas a medicamentos oncológicos y la edad no presenta relación estadística significativa ($P=0.93$, $P>0.05$).

Asimismo, se observa que el 23.9% de los pacientes que recibieron administración de fármacos oncológicos que no se presentaron reacciones adversas tienen entre 25-54 años, mientras que el 1.8% de los que obtuvieron como resultado del algoritmo de causalidad que probablemente se presenten reacciones adversas tienen 25-54 años.

TABLA N°. 16

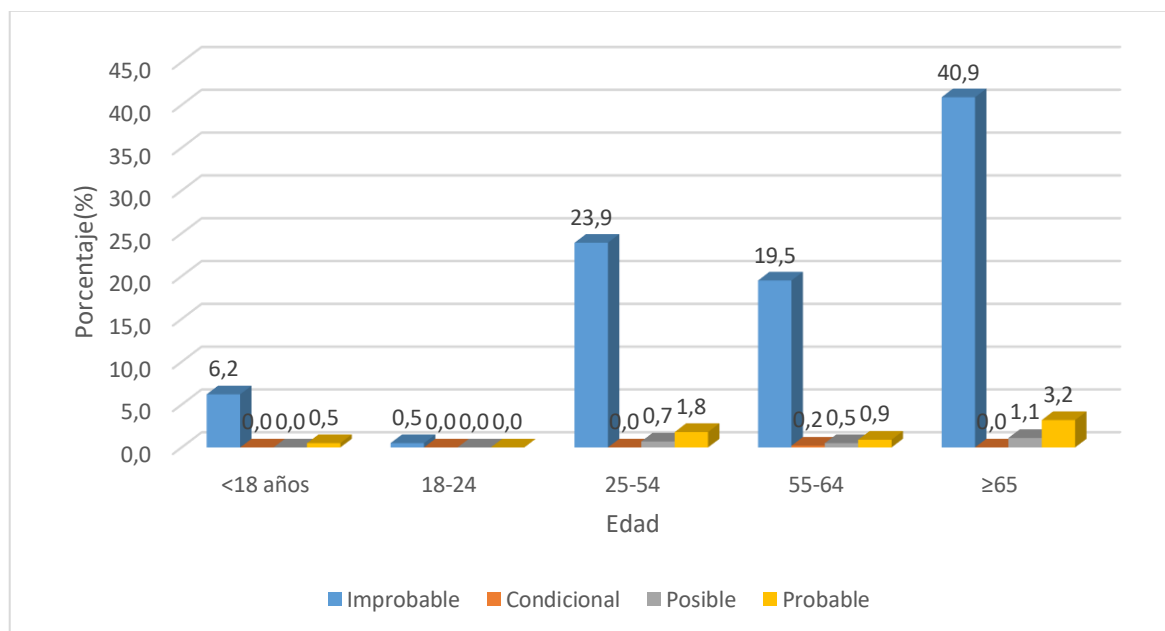
REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ONCOLÓGICOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL MENCIONADO SEGÚN LA EDAD

Edad	RAMS								TOTAL	
	Improbable		Condicional		Posible		Probable		N°.	%
	N°.	%	N°.	%	N°.	%	N°.	%		
<18 años	27	6,2	0	0,0	0	0,0	2	0,5	29	6,7
18-24	2	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,5
25-54	104	23,9	0	0,0	3	0,7	8	1,8	115	26,4
55-64	85	19,5	1	0,2	2	0,5	4	0,9	92	21,1
≥65	178	40,9	0	0,0	5	1,1	14	3,2	197	45,3
TOTAL	396	91,0	1	0,2	10	2,3	28	6,4	435	100

$X^2=5.55$ $P>0.05$ $P=0.93$

Fuente: Elaboración Propia.

GRAFICO N°. 9
REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE
FÁRMACOS ONCOLÓGICOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL MENCIONADO
SEGÚN LA EDAD



Fuente: Elaboración Propia.

1.8. REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ONCOLÓGICOS

La Tabla N°. 17 y el grafico 10 muestran que la incidencia de reacciones adversas a medicamentos oncológicos y el sexo no presenta relación estadística significativa ($P>0.05$).

Asimismo, se observa que el 3.4% de los pacientes que recibieron administración de fármacos oncológicos en los que presentaron reacciones adversas son de sexo masculino, mientras que el 3.0% de los que obtuvieron como resultado del algoritmo de causalidad que probablemente se presenten reacciones adversas son pacientes de sexo femenino.

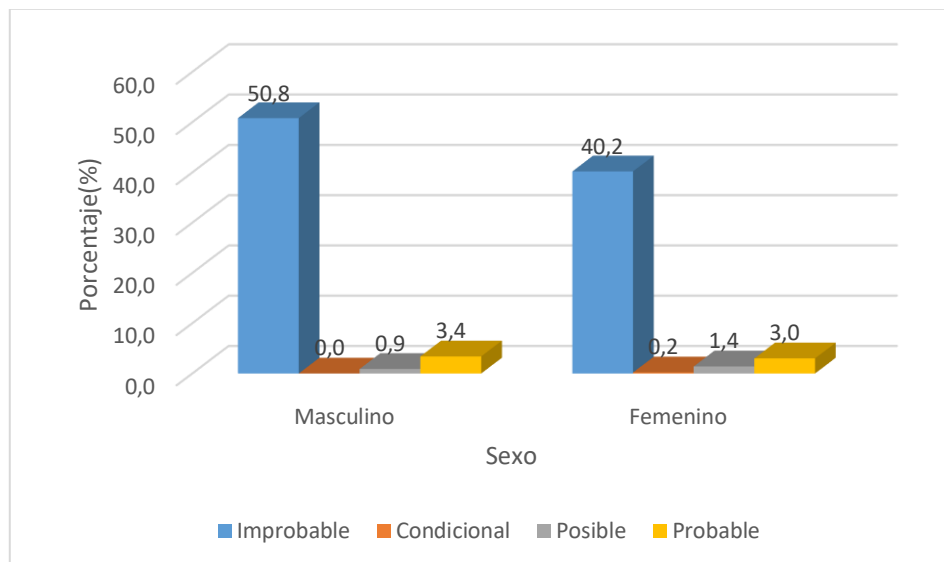
TABLA N°. 17
REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ONCOLÓGICOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL MENCIONADO SEGÚN EL SEXO

Sexo	RAMS								TOTAL	
	Improbable		Condicional		Posible		Probable		N°.	%
	N°.	%	N°.	%	N°.	%	N°.	%		
Masculino	221	50,8	0	0,0	4	0,9	15	3,4	240	55,2
Femenino	175	40,2	1	0,2	6	1,4	13	3,0	195	44,8
TOTAL	396	91,0	1	0,2	10	2,3	28	6,4	435	100

$X^2=2.25$ $P>0.05$ $P=0.52$

Fuente: Elaboración Propia.

GRAFICO N°. 10
REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE
FÁRMACOS ONCOLÓGICOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL MENCIONADO
SEGÚN EL SEXO



Fuente: Elaboración Propia.

TABLA N°. 18

**MEDICAMENTOS COADYUVANTES PRESCRITOS A LOS PACIENTES
ONCOLOGICOS DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN
ESCOBEDO, AREQUIPA-2019**

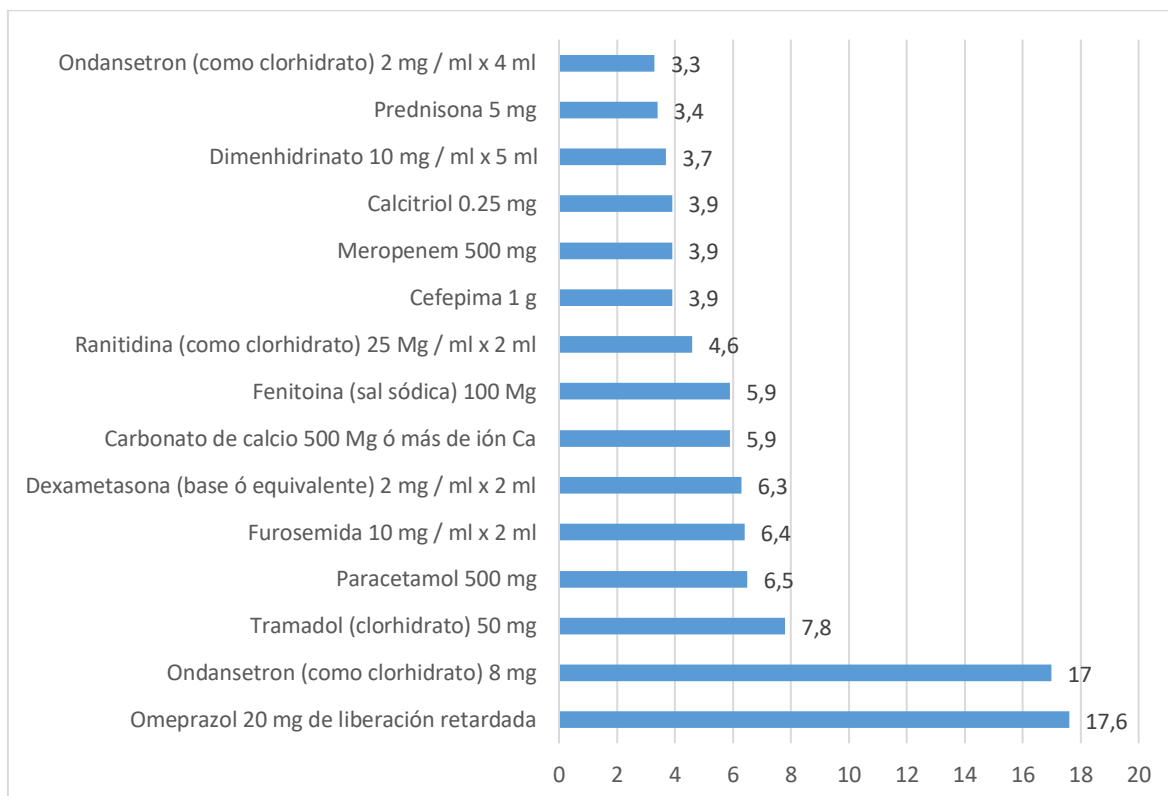
La Tabla N°. 18 y el grafico 11 muestran la cantidad de veces de los medicamentos coadyuvantes prescritos a los pacientes oncológicos que participaron en el presente estudio.

Es así que se observa que el 17.6% de los pacientes reciben omeprazol, seguido por el 17.0% que reciben ondansetron, 7.8% reciben tramadol y siguen paracetamol, furosemida, dexametasona, carbonato de calcio, entre otros.

Medicamentos usados	N°.	%
Omeprazol 20 mg de liberación retardada	270	17.6
Ondansetron (como clorhidrato) 8 mg	261	17.0
Tramadol (clorhidrato) 50 mg	120	7.8
Paracetamol 500 mg	100	6.5
Furosemida 10 mg / ml x 2 ml	99	6.4
Dexametasona (base o equivalente) 2 mg / ml x 2 ml	96	6.3
Carbonato de calcio 500 Mg	90	5.9
Fenitoina (sal sódica) 100 Mg	90	5.9
Ranitidina (como clorhidrato) 25 Mg / ml x 2 ml	70	4.6
Cefepima 1 g	60	3.9
Meropenem 500 mg	60	3.9
Calcitriol 0.25 mg	60	3.9
Dimenhidrinato 10 mg / ml x 5 ml	57	3.7
Prednisona 5 mg	52	3.4
Ondansetron (como clorhidrato) 2 mg / ml x 4 ml	51	3.3
TOTAL	1536	100

Fuente: Elaboración Propia.

GRAFICO N°. 11
MEDICAMENTOS COADYUVANTES PRESCRITOS A LOS PACIENTES
ONCOLOGICOS DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN
ESCOBEDO, AREQUIPA-2019



Fuente: Elaboración Propia.

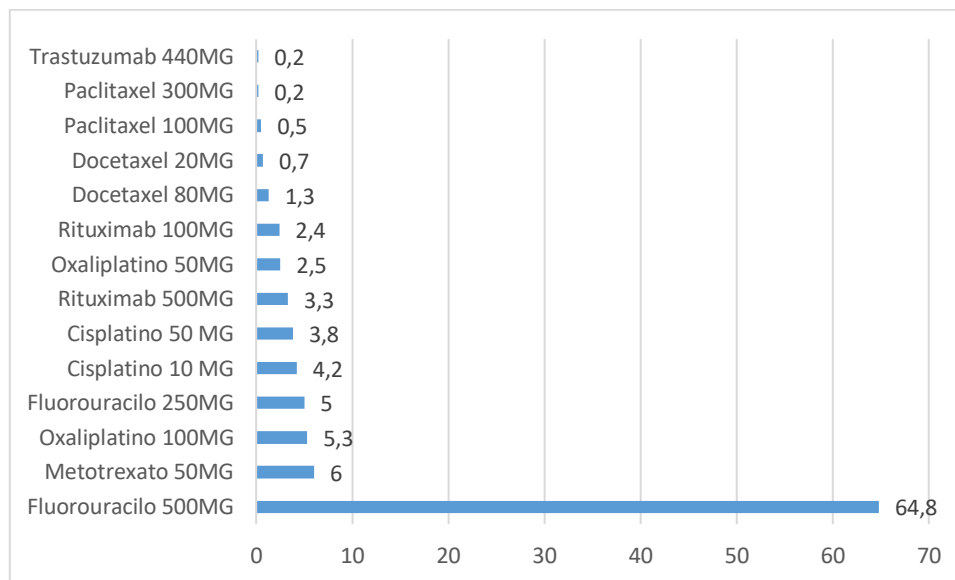
TABLA N°. 19
MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS PRESCRITOS EN LOS PACIENTES
ONCOLOGICOS DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN
ESCOBEDO, AREQUIPA-2019

La Tabla N°. 19 y el grafico 12 muestran los medicamentos oncológicos prescritos a los pacientes hospitalizados y se observa que la mayoría de los pacientes recibieron Fluorouracilo 500MG (64.8%), seguido del Metotrexato 50MG (6.0%), seguido del Oxaliplatino 100MG (5.3%), seguido del Fluorouracilo 250MG (5.0%), entre otros.

Medicamentos oncológicos	N°.	%
Fluorouracilo 500MG	2405	64.8
Metotrexato 50MG	223	6.0
Oxaliplatino 100MG	196	5.3
Fluorouracilo 250MG	184	5.0
Cisplatino 10 MG	156	4.2
Cisplatino 50 MG	141	3.8
Rituximab 500MG	123	3.3
Oxaliplatino 50MG	91	2.5
Rituximab 100MG	88	2.4
Docetaxel 80MG	47	1.3
Docetaxel 20MG	27	0.7
Paclitaxel 100MG	18	0.5
Paclitaxel 300MG	9	0.2
Trastuzumab 440MG	6	0.2
TOTAL	3714	100.0

Fuente: Elaboración Propia.

GRAFICO N°. 12
MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS PRESCRITOS EN LOS PACIENTES
ONCOLOGICOS DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN
ESCOBEDO, AREQUIPA-2019



Fuente: Elaboración Propia.

DISCUSION

El presente estudio se realizó con la intención de evaluar las reacciones adversas asociadas a la administración de fármacos oncológicos en pacientes hospitalizados en el área de Oncología Médica del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo.

Los resultados generales nos dan a conocer que el 45.3% de los pacientes oncológicos tienen 65 años o más (Tabla 8), seguido del 26.4% de pacientes entre 25-54 años, el 21.1% tienen entre 55-64 años y el 7.2% tienen 24 años o menos; son similares los resultados; los cuales concuerdan con los resultados obtenidos por Romero el cual mostro que el mayor porcentaje de pacientes tuvo 63 a más años, esto indica que los pacientes de edad avanzada tienden a ser más propensos a visitar la unidad oncológica (5).

El 55.2% de los pacientes son de sexo masculino, mientras que el 44.8% de los pacientes son de sexo femenino, el cual muestra que acudieron más varones que mujeres, sin embargo, en el presente estudio se demostró que no existe relación estadísticamente significativa entre el sexo y las reacciones adversas a medicamentos (Tabla 9).

En cuanto a los diagnósticos (Tabla 11) el 58.6% de los pacientes oncológicos tienen tumores malignos de los órganos digestivos, seguido del 4.1% con Neoplasias de órganos genitales masculinos, el 3.7% presentan Neoplasias de órganos respiratorios e intratorácicos, mientras que el 8.5% Neoplasias malignas de mama y de órganos genitales femeninos. El 59.3% de los pacientes oncológicos del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo tienen Tumores malignos de los órganos digestivos, seguido del 20.2% de pacientes con Neoplasias malignas de mama y de órganos genitales femeninos, el 3.7% tienen Neoplasias malignas, de ser primarias de tejidos linfoides, hematopoyéticos o tejidos relacionados, mientras que solo el 0.2% tienen Neoplasias de piel. El 88.5% de los pacientes estuvieron hospitalizados entre 1 a 5 días, seguido del 8.7% de pacientes hospitalizados entre 6 a 10 días, seguido del 1.8% entre 11 a 15 días, mientras que el 0.9% estuvieron hospitalizados entre 16 a 25 días; en este estudio se obtuvo que el 54% (n=186) eran internados por cáncer gastrointestinal (28).

Respondiendo al objetivo en los pacientes que recibieron administración de fármacos oncológicos el 91.0% no presentó reacciones adversas, el 6.4% obtuvieron como resultado del algoritmo de causalidad que probablemente se presenten reacciones adversas, en el 2.3% es posible la presencia de RAMs y el resultado para el 0.2% la incidencia de reacciones adversas a medicamentos es condicional. Se contrasta con los resultados obtenidos por Casas

y Carreón en su investigación titulada Intervención farmacéutica en las reacciones adversas al medicamento del paciente oncológico del hospital regional clínico quirúrgico Daniel Alcides Carrión donde encontró que el 86 % de los pacientes mostraron reacciones adversas a medicamentos (23).

Respecto al algoritmo de causalidad Yepes demostró que el 40% eran de causalidad posible y el 60% de causalidad probable, añadiendo a ello el 75% de incidencia indicó una alta probabilidad de presentar al menos una reacción adversa asociada y entre ellas 1 reacción adversa ponía en peligro la vida del paciente, 6 reacciones adversas eran severas y 7 reacciones adversas eran no severas (24).

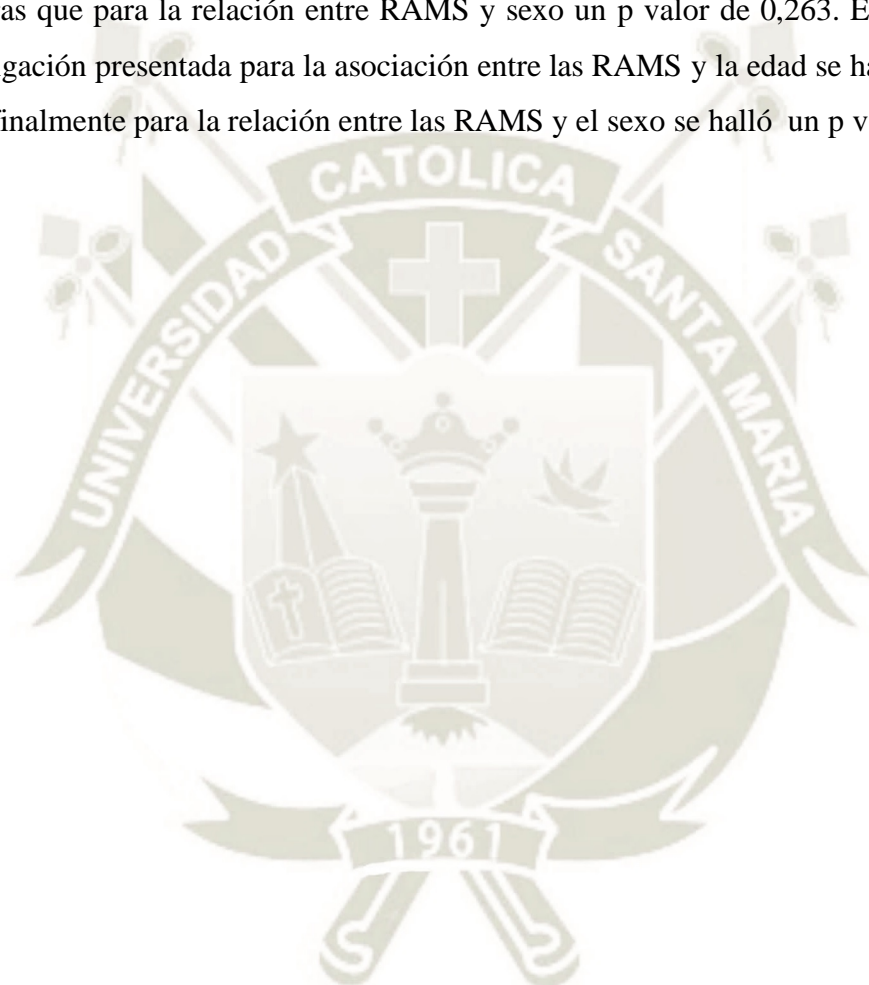
En el mes de enero el 8.7% los pacientes que recibieron administración de fármacos oncológicos presentaron reacciones adversas, en febrero el 10.8%, en el mes de marzo el porcentaje aumento al 11.4%, mientras que en abril, mayo y junio disminuyo a 8.1%, 8.6% y 9.6% respectivamente. Estos resultados muestran que los porcentajes no varían de acuerdo con el mes, más bien se muestra que se mantienen constantes lo que indica que la cantidad de pacientes neoplásicos es constante.

Respecto a la frecuencia de incidencia de reacciones adversas asociadas a la administración de fármacos oncológicos el 11.6% de los pacientes presentaron como reacción adversa vomito, mientras que el 10.6% de los pacientes presentaron cefalea como reacción adversa. En contraste se puede apreciar en el estudio de Pucuhuanca quien reportó reacciones adversas como: náuseas en 30.30% y diarrea en 18.18% respectivamente, además reportó vómitos en un 16.67% (Tabla 12) (29).

La Tabla N°. 13 y el grafico 6 muestran que el 12.9% de los pacientes de sexo masculino presentaron un nauseas, mientras que el 11.6% presentó vómitos; en tanto que el 14% de los pacientes de sexo femenino presentó cefalea, mareos en un 11.6% y vomito en un 11 6%. El porcentaje de pacientes con más frecuencia de RAMS son los pacientes de sexo masculino (294 pacientes), mientras que los pacientes de sexo femenino presentan menor frecuencia de RAMS (242 pacientes). Bien los resultados obtenidos difieren a la investigación de Pucuhuanca donde se aprecia que el mayor porcentaje de los pacientes con RAMS son de sexo femenino (49 pacientes), en tanto que los pacientes de sexo masculino con RAMs se presentan en menor frecuencia (17 pacientes) (29).

La incidencia de reacciones adversas a medicamentos oncológicos, la edad y sexo no presentaron relación estadística significativa ($P>0.05$), lo que significa que no son factores que influyan en la presencia de RAM.

En ambas investigaciones se encontró que no existe diferencia significativa entre las reacciones adversas a medicamentos con la edad y el sexo, debido a que la investigación de Ariza Bolaño quien encontró un p valor de 0,883 para la relación entre RAMS y edad; mientras que para la relación entre RAMS y sexo un p valor de 0,263. En tanto que en la investigación presentada para la asociación entre las RAMS y la edad se halló un p valor de 0.93, finalmente para la relación entre las RAMS y el sexo se halló un p valor de 0.52 (30).

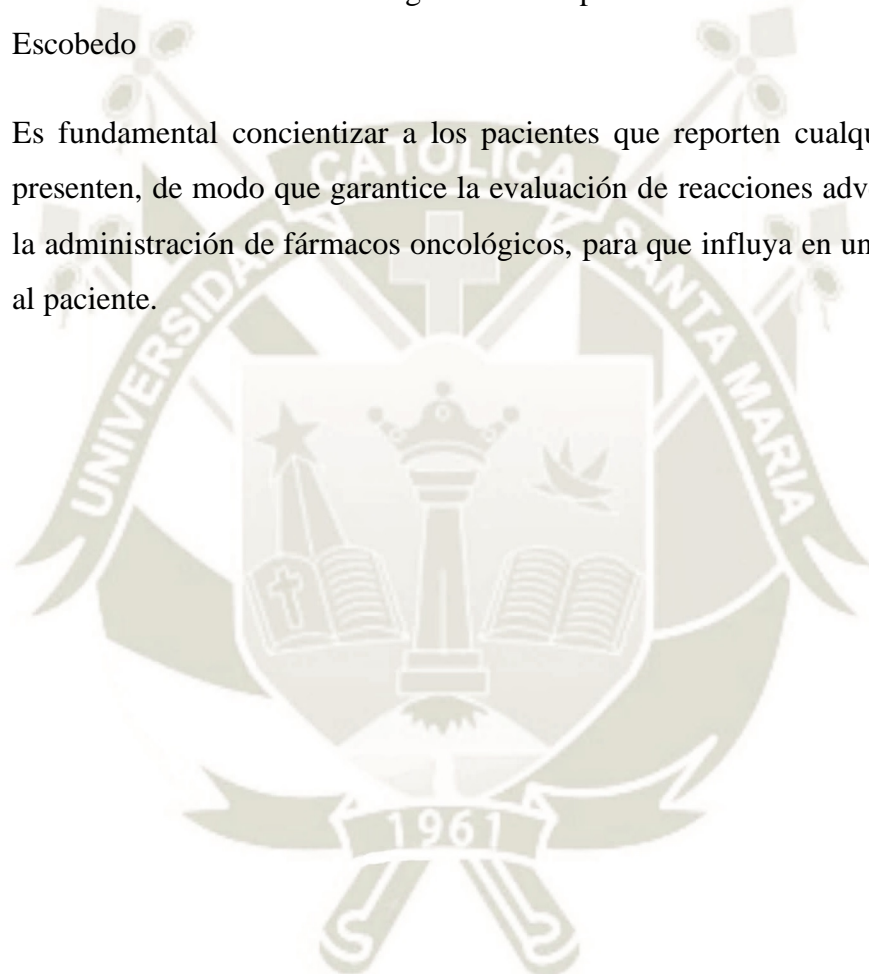


CONCLUSIONES

- Primera** Se evaluó las RAMS en pacientes del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo, Arequipa-2019.
- Segunda** Se caracterizó la población según: criterios como edad, sexo, diagnóstico principal, tipo de neoplasia y días de hospitalización; asociados a la administración de fármacos oncológicos en pacientes del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo, Arequipa-2019.
- Tercera** Se estimó que la frecuencia de reacciones adversas asociadas a la administración de fármacos oncológicos fue de 7.9% de los pacientes frente al 91% que no mostraron reacciones adversas asociadas a la administración de fármacos oncológicos, no se observó un incremento significativo de las reacciones adversas asociadas a la administración de fármacos oncológicos.
- Cuarta** La incidencia de reacciones adversas a medicamentos oncológicos y la edad y sexo no presentaron relación estadística significativa ($P > 0.05$), lo que significa que no son factores que influyan en la presencia de RAM.

RECOMENDACIONES

- Se sugiere evaluar todos los aspectos de la población a fin de poder tener más datos que sustenten mejor las futuras investigaciones.
- Se sugiere implementar un plan estratégico que permita monitorear y detectar las RAMS en la unidad oncológica del hospital nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo
- Es fundamental concientizar a los pacientes que reporten cualquier síntoma que presenten, de modo que garantice la evaluación de reacciones adversas asociadas a la administración de fármacos oncológicos, para que influya en una mejor atención al paciente.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

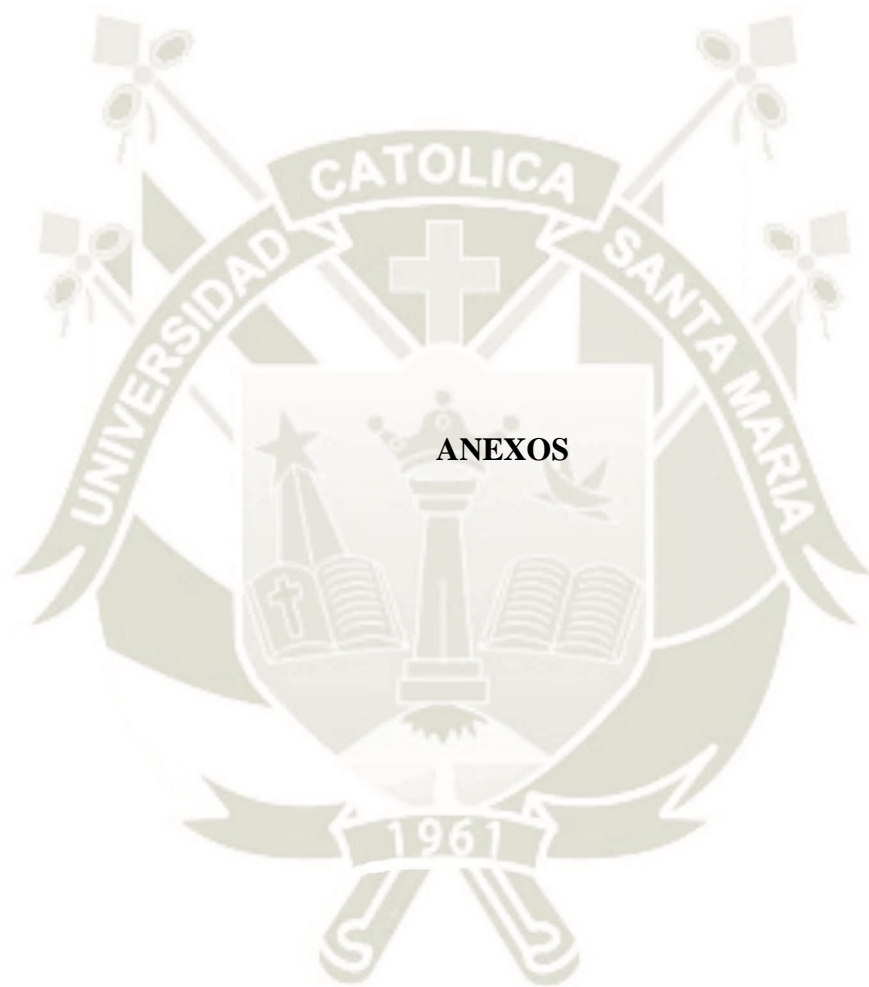
1. Instituto Nacional del Cáncer. Cáncer. [Online].; 2020. Available from: <https://www.johnmetall.com/2020/04/convertidor-de-ligas-megadownloader.html>.
2. Puente J, de Velasco G. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? [Online].; 2019. Available from: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>.
3. Colegio oficial de farmacéuticos de Zaragoza. Reacciones Adversas a Medicamentos y la importancia de notificarlas. [Online].; 2018 [cited 2020 07 01. Available from: <https://cofzaragoza.org/reacciones-adversas-a-medicamentos-y-la-importancia-de-notificarlas/>.
4. Smith M. Reacciones adversas a los fármacos. [Online].; 2018 [cited 2020 07 01. Available from: <https://www.msmanuals.com/es-pe/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/reacciones-adversas-a-los-f%C3%A1rmacos/reacciones-adversas-a-los-f%C3%A1rmacos>.
5. Romero Salas F. Determinación, tipificación y frecuencia de reacciones adversas con la administración de opiáceos en pacientes de la unidad de terapia del dolor del hospital nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo, Arequipa 2018 Arequipa: [Tesis para optar el título de químico farmacéutico]; 2019.
6. American Cancer Society. Quimioterapia: qué es y cuáles son sus efectos secundarios. [Online].; 2016. Available from: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/quimioterapia/efectos-secundarios-de-la-quimioterapia.html>.
7. Organización Panamericana de la Salud. Investigaciones. [Online].; 2021. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/investigaciones>.
8. Prevem Seguros. Tipos de quimioterapia. [Online].; 2019. Available from: <https://www.prevemseguros.com.mx/articulo/107>.
9. Pietrzik K. El ácido fólico y el riesgo de cáncer de próstata — Una respuesta a una publicación científica. [Online].; 2009. Available from: <https://www.nutri->

- facts.org/es_ES/news/articles/el-acido-folico-y-el-riesgo-de-cancer-de-prostata--una-respuesta.html.
10. Mandal, MD. Historia de la quimioterapia. [Online].; 2020 [cited 2020 07 01. Available from: [https://www.news-medical.net/health/History-of-Chemotherapy-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/History-of-Chemotherapy-(Spanish).aspx).
 11. Chemoth. Quimioterapia Adyuvante. [Online].; 2020 [cited 2020 07 01. Available from: <https://chemoth.com/sadjuvant>.
 12. Capellas, Montserrat Velasco, et al. Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado. Revista de Senología y Patología Mamaria - Journal of Breast Science. 2012; 25(1).
 13. Jackson B. ¿Cuántos tipos de quimioterapia hay? [Online].; 2019 [cited 2020 07 01. Available from: <https://www.infosalus.com/asistencia/noticia-cuantos-tipos-quimioterapia-hay-20191007082635.html>.
 14. Vera Salas R. Influencia de la quimioterapia en la condición clínica gingival en los pacientes oncológicos del instituto regional de enfermedades neoplásicas del sur, Arequipa 2013 Arequipa: Universidad Católica de Santa María; 2013.
 15. Montané, E., & Santesmases, J. Reacciones adversas a medicamentos. Medicina Clínica. 2020; 154(5): 178-184.
 16. Schönhofer P. Reacciones adversas a medicamentos. Medwave. 2003; 3(5): e2502.
 17. Restrepo Carpio R. Clasificación de las reacciones adversas. [Online].; 2009. Available from: <https://saludtrabajoydiversion.blogspot.com/2009/02/bienvenidos-al-sitio-de-relax-diversion.html>.
 18. World Health Organization. Farmacovigilancia. Medicam. y Tecnol. 2020.
 19. Mascolo A, Scavone C, Sessa M, di Mauro G, Cimmaruta D, Orlando V, et al. Can causality assessment fulfill the new European definition of adverse drug. Pharmacol Res. 2017; 123: 122–9.
 20. Ministerio de Salud. Ley general de salud. N° 26842 Lima; 1997.
 21. Ministerio de Salud. Ley de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. N° 29459 Lima; 2009.
 22. Depolitika.pe. Perú no tiene cultura de Farmacovigilancia. [Online].; 2020. Available from: <http://www.depolitika.pe/2018/04/18/peru-no-cultura-farmacovigilancia/>.

23. Casas Quiñones, L Falcón Daviran, P. Intervención farmacéutica en las reacciones adversas al medicamento del paciente oncológico del hospital regional clínico quirúrgico Daniel Alcides Carrión Huancayo; 2017.
24. Yepes González, E. 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 Cali; 2017.
25. Mendo Alcolea, N., Cala Calviño, L., Leyva Miranda, T., Álvarez Escalante, L., & Traba Delis, N. Reacciones adversas medicamentosas en pacientes con cáncer atendidos en el Hospital Oncológico Docente “Conrado Benítez”. *MediSan*. 2017; 21(11): 3145-3151.
26. Instituto de evaluación y tecnologías en salud e investigación. Instructivo para evaluación de la causalidad usando el algoritmo Karch y Lasagna modificado; 2015.
27. Ministerio de Salud, Dirección General de medicamentos Insumos y Drogas. Instructivo para el algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una RAM. Evaluación Causalidad las sospechas RAM. 2018.
28. Choquehuanca-Vilca, V., Cárdenas-García, F., Collazos-Carhuay, J., & Mendoza-Valladolid, W. Perfil epidemiológico de los accidentes de tránsito en el Perú, 2005-2009. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2010; 27(2): 162-169.
29. Salas Sánchez, F. Via y Rada Barreto, J. Hernandez Briceño, C. Callupe. Perfil Epidemiológico de la Hospitalización en un servicio de Oncología Médica de un Hospital General. *Revista del Cuerpo Médico del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen*. 2013 Abril; 27(1): 37-42.
30. Pucuhuanca C. Reacciones adversas a medicamentos usados en el hospital Manuel Angel Higa Arakaki 2018. 2019: Universidad Nacional de Huancavelica. [Tesis para optar al Título de Químico Farmacéutico y Bioquímico]; 2019.
31. García Milián, A. et al. Farmacovigilancia hospitalaria. *Rev Cubana Oftalmol*. 2016; 29(4): 688-695.
32. Ludeña Llacza C. Incidencia de reacciones adversas asociadas a quimioterapia en pacientes con cáncer gastrointestinal hospitalizados en el servicio de oncología del

Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, entre octubre 2013 y marzo del 2014
Lima; 2016.





ANEXOS



Anexo 1
Matriz de datos

ID	Edad	EdadCOD	Sexo	ho_cdiagi	Neoplasias	ho_cdiags	Neoplasias_A	ho_diash	DiasHosp	ValorRams	V10
1	57	4.00	1	C24.1	14	A41.9	1	6	2.00	0	
2	75	5.00	1	K29.5	6	C16.2	3	1	1.00	0	
3	65	5.00	1	C18.5	14	C18.2	3	3	1.00	0	
4	46	3.00	2	C16.0	14	C16.5	3	1	1.00	0	
5	46	3.00	2	C16.0	14	C16.2	3	1	1.00	0	
6	42	3.00	1	C18.7	14	C18.7	3	1	1.00	2	Cáncer de Colon Sigmoideo
7	52	3.00	1	C16.4	14	C16.1	3	4	1.00	0	
8	7	1.00	1	C49.1	19	C49.1	8	6	2.00	0	
9	69	5.00	1	C20.X	14	C20.X	3	1	1.00	0	
10	57	4.00	2	C16.0	14	C16.0	3	3	1.00	0	
11	79	5.00	1	C18.0	14	C18.7	3	3	1.00	0	
12	75	5.00	1	C32.3	11	C32.1	4	5	1.00	0	
13	76	5.00	1	C15.0	14	C15.3	3	4	1.00	0	
14	39	3.00	1	C18.0	14	C19.X	3	3	1.00	0	
15	63	4.00	2	C18.0	14	C18.3	3	3	1.00	2	Cáncer de Estomago
16	48	3.00	1	C16.2	14	C16.2	3	4	1.00	0	
17	59	4.00	1	C49.2	19	C49.2	8	1	1.00	0	
18	12	1.00	1	C49.1	19	C49.1	8	4	1.00	0	
19	58	4.00	1	C25.0	14	C25.0	3	3	1.00	0	
20	39	3.00	2	C50.4	16	C50.4	8	4	1.00	0	
21	44	3.00	2	C50.4	16	C50.4	8	9	2.00	0	
22	60	4.00	2	C18.7	14	C18.7	3	3	1.00	0	
23	46	3.00	2	C16.0	14	C16.2	3	6	2.00	2	Cáncer de Intestino Delgado
24	63	4.00	2	C10.9	8	C18.1	3	1	1.00	0	
25	62	4.00	2	C18.5	14	C18.5	3	3	1.00	0	
26	53	3.00	1	C85.0	18	C76.0	14	2	1.00	0	
27	69	5.00	1	C20.X	14	C19.X	3	3	1.00	0	
28	27	3.00	2	C40.0	15	C40.0	5	8	2.00	0	

29	47	3.00	2	C20.X	14	C20.X	3	4	1.00	0	
30	65	5.00	2	C50.4	16	C50.4	8	5	1.00	0	
31	81	5.00	2	C76.0	17	C54.1	8	5	1.00	0	
32	45	3.00	2	C20.X	14	C20.X	3	3	1.00	0	
33	73	5.00	1	C24.1	14	C24.1	3	3	1.00	0	
34	55	4.00	2	C18.0	14	C18.6	3	3	1.00	0	
35	60	4.00	2	C25.0	14	C25.0	3	16	4.00	3	Cáncer de Páncreas
36	60	4.00	2	C20.X	14	C20.X	3	3	1.00	0	
37	7	1.00	2	C49.0	19	C47.2	8	7	2.00	0	
38	59	4.00	1	C25.0	14	C25.0	3	2	1.00	0	
39	72	5.00	2	C16.0	14	C16.0	3	3	1.00	0	
40	52	3.00	1	C18.2	14	C18.7	3	3	1.00	0	
41	74	5.00	1	C20.X	14	C20.X	3	3	1.00	0	
42	68	5.00	2	C49.0	19	C49.0	8	1	1.00	0	
43	49	3.00	1	C83.3	18	C83.3	15	2	1.00	0	
44	72	5.00	1	C60.0	10	C60.0	11	5	1.00	0	
45	82	5.00	1	C16.0	14	C16.2	3	1	1.00	0	
46	62	4.00	2	C19.X	14	C19.X	3	1	1.00	0	
47	55	4.00	1	C16.2	14	C16.2	3	2	1.00	0	
48	54	3.00	1	C14.0	8	C11.0	2	8	2.00	0	
49	65	5.00	2	C18.7	14	C18.7	3	4	1.00	0	
50	57	4.00	2	C16.0	14	C16.2	3	3	1.00	0	
51	75	5.00	1	C16.0	14	C16.2	3	2	1.00	3	Cáncer de Estomago
52	75	5.00	1	C16.0	14	C15.3	3	1	1.00	0	
53	69	5.00	1	C20.X	14	C20.X	3	1	1.00	0	
54	40	3.00	2	C16.0	14	C16.2	3	3	1.00	0	
55	57	4.00	2	C34.9	11	C34.1	4	15	3.00	3	Cáncer de Esófago
56	79	5.00	1	C18.0	14	C18.0	3	3	1.00	0	
57	70	5.00	1	K76.7	21	K76.7	17	5	1.00	0	
58	60	4.00	2	C15.9	14	C16.0	3	7	2.00	0	

59	43	3.00	2	C49.0	19	C49.3	8	4	1.00	0	
60	61	4.00	2	C83.3	18	C83.3	15	2	1.00	0	
61	7	1.00	1	C49.1	19	C49.1	8	2	1.00	0	
62	69	5.00	1	C20.X	14	C20.X	3	5	1.00	0	
63	73	5.00	2	C20.X	14	C20.X	3	9	2.00	0	
64	72	5.00	2	C34.0	11	C34.9	4	1	1.00	0	
65	65	5.00	1	C18.3	14	C18.3	3	3	1.00	0	
66	63	4.00	2	C18.0	14	C18.3	3	3	1.00	0	
67	58	4.00	1	C25.0	14	C25.0	3	1	1.00	0	
68	63	4.00	2	C49.0	19	C49.0	8	3	1.00	0	
69	65	5.00	1	C19.X	14	C19.X	3	3	1.00	0	
70	76	5.00	1	C20.X	14	C20.X	3	3	1.00	0	
71	72	5.00	1	C32.0	11	C32.0	4	1	1.00	0	
72	60	4.00	2	C18.0	14	C18.7	3	3	1.00	0	
73	73	5.00	1	C24.1	14	C24.1	3	3	1.00	0	
74	46	3.00	2	C81.0	18	C84.5	15	4	1.00	0	
75	39	3.00	2	C50.4	16	C50.4	8	4	1.00	0	
76	54	3.00	1	C18.3	14	C18.3	3	3	1.00	3	Cáncer de Colon
77	69	5.00	1	E04.2	3	C19.X	3	2	1.00	0	
78	75	5.00	1	C49.2	19	C49.2	8	3	1.00	0	
79	53	3.00	2	C30.0	11	C30.1	4	5	1.00	0	
80	39	3.00	1	C18.0	14	C18.0	3	3	1.00	0	
81	78	5.00	2	C18.0	14	C18.0	3	3	1.00	0	
82	55	4.00	2	C18.0	14	C18.6	3	3	1.00	0	
83	45	3.00	2	C20.X	14	C20.X	3	3	1.00	3	Cáncer de Recto
84	62	4.00	2	C18.0	14	C18.5	3	3	1.00	0	
85	70	5.00	1	C32.0	11	C32.0	4	5	1.00	0	
86	48	3.00	1	C16.2	14	C16.2	3	4	1.00	0	
87	52	3.00	1	C16.9	14	C16.1	3	4	1.00	0	
88	59	4.00	2	D20.1	9	C85.0	15	2	1.00	0	

89	74	5.00	1	C20.X	14	C20.X	3	1	1.00	0	
90	59	4.00	1	C07.X	8	C07.X	2	5	1.00	0	
91	76	5.00	1	C15.3	14	C15.3	3	4	1.00	0	
92	65	5.00	2	C50.4	16	C50.4	8	5	1.00	0	
93	72	5.00	2	C16.0	14	C16.0	3	3	1.00	0	
94	27	3.00	2	C40.0	15	C40.0	5	6	2.00	0	
95	52	3.00	1	C18.2	14	C18.7	3	3	1.00	0	
96	65	5.00	2	C18.7	14	C18.7	3	3	1.00	0	
97	75	5.00	1	C15.3	14	C16.0	3	2	1.00	0	
98	79	5.00	1	C18.7	14	C18.7	3	3	1.00	0	
99	58	4.00	2	C16.0	14	C18.7	3	3	1.00	0	
100	58	4.00	1	C49.3	19	C47.6	8	3	1.00	0	
101	60	4.00	2	C25.0	14	C25.0	3	2	1.00	2	Cáncer de Páncreas
102	76	5.00	1	C20.X	14	C20.X	3	13	3.00	0	
103	7	1.00	2	C47.2	19	C47.2	8	9	2.00	0	
104	71	5.00	2	C24.0	14	C24.0	3	2	1.00	0	
105	81	5.00	1	C18.9	14	C18.9	3	4	1.00	0	
106	60	4.00	2	C20.X	14	C20.X	3	3	1.00	0	
107	0	1.00	1	R50.9	5	R50.9	18	1	1.00	0	
108	69	5.00	1	C19.X	14	C19.X	3	3	1.00	0	
109	55	4.00	1	C16.5	14	C16.2	3	3	1.00	0	
110	47	3.00	1	C16.0	14	C16.0	3	3	1.00	0	
111	69	5.00	1	C20.X	14	C20.X	3	3	1.00	2	Candar de Colon
112	68	5.00	2	C34.0	11	C34.0	4	5	1.00	0	
113	54	3.00	1	C18.0	14	C18.0	3	3	1.00	0	
114	50	3.00	2	C23.X	14	C23.X	3	2	1.00	0	
115	82	5.00	1	C16.0	14	C16.2	3	3	1.00	0	
116	75	5.00	1	C16.0	14	C16.3	3	3	1.00	0	
117	65	5.00	1	C20.X	14	C19.X	3	3	1.00	0	
118	40	3.00	2	C16.0	14	C16.2	3	3	1.00	0	

119	62	4.00	2	C83.3	18	C83.3	15	2	1.00	0	
120	73	5.00	1	C46.7	19	C46.7	8	5	1.00	2	Cáncer de Recto
121	29	3.00	1	C49.0	19	C49.6	8	3	1.00	0	
122	73	5.00	2	C20.X	14	C20.X	3	3	1.00	0	
123	65	5.00	1	C18.7	14	C18.3	3	3	1.00	0	
124	78	5.00	1	C24.0	14	C24.0	3	3	1.00	0	
125	39	3.00	1	C18.9	14	C18.9	3	3	1.00	0	
126	72	5.00	1	C62.0	10	C60.0	11	5	1.00	0	
127	7	1.00	1	C49.0	19	C49.1	8	6	2.00	0	
128	61	4.00	2	C18.7	14	C18.5	3	3	1.00	0	
129	55	4.00	2	C18.0	14	C18.6	3	3	1.00	0	
130	46	3.00	2	C83.3	18	C84.5	15	10	2.00	2	Cáncer de Intestino Grueso
131	36	3.00	2	C48.2	19	C49.4	8	3	1.00	0	
132	62	4.00	2	C18.0	14	C18.5	3	3	1.00	1	Cáncer de Esófago
133	37	3.00	2	C18.1	14	C18.1	3	3	1.00	0	
134	65	5.00	2	C18.0	14	C18.7	3	3	1.00	0	
135	75	5.00	2	C05.0	8	C30.0	4	5	1.00	0	
136	75	5.00	1	C49.2	19	C49.2	8	3	1.00	0	
137	79	5.00	1	C18.0	14	C18.7	3	3	1.00	0	
138	39	3.00	2	C50.4	16	C50.4	8	4	1.00	0	
139	69	5.00	1	C19.X	14	C19.X	3	3	1.00	0	
140	72	5.00	2	C52.X	16	C51.1	8	5	1.00	0	
141	72	5.00	2	C17.0	14	C82.7	15	2	1.00	0	
142	63	4.00	1	C20.X	14	C20.X	3	3	1.00	0	
143	52	3.00	1	C16.0	14	C16.1	3	4	1.00	0	
144	1	1.00	1	C62.9	10	C49.1	8	6	2.00	3	Cáncer de Estomago
145	43	3.00	2	C16.0	14	C16.3	3	5	1.00	0	
146	65	5.00	2	C49.0	19	C50.4	8	5	1.00	3	Cáncer de Colon
147	58	4.00	2	C18.0	14	C18.7	3	6	2.00	0	
148	72	5.00	1	C20.X	14	C21.1	3	5	1.00	0	

149	69	5.00	1	C20.X	14	C18.7	3	3	1.00	0	
150	55	4.00	1	C16.0	14	C16.2	3	3	1.00	0	
151	60	4.00	1	C16.0	14	C16.0	3	5	1.00	0	
152	75	5.00	1	C15.5	14	C16.0	3	1	1.00	0	
153	59	4.00	2	C83.5	18	C85.0	15	2	1.00	0	
154	54	3.00	1	C18.0	14	C18.0	3	3	1.00	0	
155	45	3.00	2	C20.X	14	C20.X	3	3	1.00	0	
156	7	1.00	2	C47.2	19	C47.2	8	4	1.00	3	Cáncer de Colon Ascendente
157	61	4.00	1	C01.X	8	C02.0	2	5	1.00	0	
158	52	3.00	1	C18.2	14	C18.2	3	3	1.00	0	
159	72	5.00	2	C16.0	14	C16.0	3	3	1.00	0	
160	70	5.00	1	C20.X	14	C19.X	3	3	1.00	0	
161	12	1.00	1	C49.0	19	C40.2	5	5	1.00	0	
162	74	5.00	1	C32.0	11	C32.1	4	5	1.00	0	
163	58	4.00	2	C16.2	14	C16.2	3	3	1.00	3	Cáncer de Esófago
164	67	5.00	1	C16.2	14	C16.2	3	3	1.00	0	
165	50	3.00	2	C23.X	14	C23.X	3	2	1.00	0	
166	58	4.00	1	C49.0	19	C47.6	8	3	1.00	0	
167	78	5.00	1	C24.0	14	C24.0	3	3	1.00	0	
168	59	4.00	1	C15.0	14	C16.0	3	5	1.00	0	
169	73	5.00	2	C20.X	14	C20.X	3	3	1.00	0	
170	75	5.00	1	C16.0	14	C16.0	3	2	1.00	0	
171	52	3.00	2	C56.0	16	C56.X	8	13	3.00	0	
172	62	4.00	2	C83.3	18	C83.3	15	2	1.00	0	
173	47	3.00	2	C83.3	18	C83.3	15	15	3.00	0	
174	80	5.00	1	C20.X	14	C20.X	3	3	1.00	2	Cáncer de Esófago
175	75	5.00	1	C16.0	14	C16.0	3	3	1.00	0	
176	53	3.00	2	C30.0	11	C30.1	4	5	1.00	0	
177	76	5.00	1	C15.3	14	C15.3	3	4	1.00	0	

178	39	3.00	1	C15.0	14	C15.4	3	5	1.00	0	
179	73	5.00	1	C49.0	19	C47.6	8	3	1.00	0	
180	65	5.00	2	C18.0	14	C18.7	3	3	1.00	0	
181	80	5.00	1	C18.0	14	C18.7	3	3	1.00	0	
182	54	3.00	2	C50.4	16	C50.4	8	2	1.00	3	Cáncer de Páncreas
183	61	4.00	2	C18.0	14	C18.5	3	2	1.00	0	
184	7	1.00	1	C49.0	19	C49.0	8	1	1.00	0	
185	54	3.00	1	C18.0	14	C18.7	3	3	1.00	0	
186	74	5.00	2	C25.7	14	C25.0	3	2	1.00	0	
187	65	5.00	1	C19.X	14	C19.X	3	3	1.00	0	
188	75	5.00	2	C30.0	11	C30.0	4	5	1.00	0	
189	57	4.00	1	C25.0	14	C25.7	3	3	1.00	0	
190	69	5.00	1	C19.X	14	C19.X	3	3	1.00	3	Cáncer de Esófago
191	51	3.00	2	C56.X	16	A41.9	1	14	3.00	0	
192	43	3.00	2	C16.3	14	C16.3	3	2	1.00	0	
193	75	5.00	1	C49.2	19	C49.2	8	3	1.00	0	
194	29	3.00	1	C49.6	19	C49.6	8	3	1.00	0	
195	50	3.00	1	C15.0	14	C15.3	3	5	1.00	0	
196	82	5.00	1	C16.0	14	C16.2	3	3	1.00	0	
197	45	3.00	2	C20.X	14	C20.X	3	3	1.00	0	
198	72	5.00	2	C82.7	18	C82.7	15	2	1.00	0	
199	59	4.00	1	C07.X	8	C07.X	2	5	1.00	0	
200	63	4.00	2	C18.0	14	C18.5	3	3	1.00	0	
201	8	1.00	2	C49.0	19	C49.0	8	10	2.00	0	
202	1	1.00	1	C62.1	10	C62.1	11	6	2.00	0	
203	69	5.00	1	C32.0	11	C32.0	4	20	4.00	0	
204	27	3.00	1	C62.0	10	C62.1	11	6	2.00	3	Cáncer de Estomago
205	55	4.00	1	C16.9	14	C16.9	3	3	1.00	0	
206	29	3.00	1	C62.1	10	C62.0	11	6	2.00	0	
207	57	4.00	1	R52.0	4	C73.X	14	3	1.00	0	

208	65	5.00	1	C18.7	14	C18.3	3	3	1.00	0	
209	39	3.00	2	C50.4	16	C50.4	8	4	1.00	0	
210	52	3.00	1	C16.0	14	C16.1	3	4	1.00	0	
211	58	4.00	2	C16.0	14	C16.2	3	3	1.00	0	
212	70	5.00	1	C19.X	14	C19.X	3	3	1.00	0	
213	28	3.00	1	C34.9	11	C34.9	4	7	2.00	0	
214	72	5.00	2	C16.0	14	C16.0	3	3	1.00	0	
215	76	5.00	1	C16.2	14	C16.2	3	3	1.00	0	
216	69	5.00	2	C83.3	18	E11.1	16	3	1.00	0	
217	62	4.00	2	C83.3	18	C83.3	15	2	1.00	0	
218	72	5.00	1	C60.0	10	C60.0	11	5	1.00	0	
219	80	5.00	1	C20.X	14	C20.X	3	3	1.00	0	
220	37	3.00	2	C48.2	19	C49.4	8	3	1.00	0	
221	75	5.00	1	C15.0	14	C16.0	3	2	1.00	0	
222	65	5.00	2	C50.4	16	C50.4	8	5	1.00	0	
223	61	4.00	1	C02.2	8	C02.2	2	5	1.00	0	
224	72	5.00	2	K92.2	7	C83.3	15	6	2.00	0	
225	73	5.00	2	C20.X	14	C20.X	3	3	1.00	3	Cáncer de Recto
226	79	5.00	2	C15.0	14	C15.0	3	3	1.00	0	
227	16	1.00	2	C56.X	16	C56.X	8	5	1.00	0	
228	75	5.00	1	C16.0	14	C16.2	3	3	1.00	0	
229	54	3.00	1	C18.9	14	C18.9	3	3	1.00	0	
230	65	5.00	2	C18.0	14	C18.7	3	3	1.00	0	
231	72	5.00	1	C21.1	14	C21.0	3	5	1.00	0	
232	52	3.00	1	C18.9	14	C18.0	3	3	1.00	0	
233	40	3.00	1	C49.3	19	C47.6	8	3	1.00	0	
234	58	4.00	1	C18.7	14	C18.7	3	1	1.00	0	
235	73	5.00	1	C20.X	14	C20.X	3	1	1.00	3	Cáncer de Recto
236	69	5.00	1	C20.X	14	C20.X	3	1	1.00	0	
237	80	5.00	1	C18.7	14	C18.7	3	3	1.00	0	

238	69	5.00	1	C18.7	14	C20.X	3	2	1.00	0	
239	65	5.00	2	C16.0	14	A41.9	1	2	1.00	0	
240	63	4.00	2	C50.4	16	C50.4	8	4	1.00	0	
241	69	5.00	1	C20.X	14	C19.X	3	1	1.00	0	
242	58	4.00	2	C18.0	14	C18.7	3	3	1.00	0	
243	61	4.00	1	C48.0	19	C48.0	8	3	1.00	0	
244	77	5.00	1	C20.X	14	C20.X	3	1	1.00	3	Cáncer de Útero
245	34	3.00	2	C53.1	16	C53.1	8	4	1.00	0	
247	45	3.00	2	C20.X	14	C20.X	3	3	1.00	0	
248	75	5.00	2	C30.0	11	C30.0	4	1	1.00	0	
249	50	3.00	2	C23.X	14	C23.X	3	2	1.00	0	
250	84	5.00	1	C20.X	14	C19.X	3	3	1.00	0	
251	70	5.00	2	C56.X	16	C56.X	8	11	3.00	0	
252	78	5.00	2	C16.0	14	C15.5	3	4	1.00	0	
253	55	4.00	1	C16.2	14	C16.2	3	4	1.00	0	
254	59	4.00	1	C16.0	14	C16.0	3	5	1.00	0	
255	70	5.00	2	C16.0	14	C16.0	3	4	1.00	0	
256	42	3.00	1	C18.0	14	C18.7	3	3	1.00	0	
257	28	3.00	2	C83.9	18	C76.0	14	2	1.00	3	Cáncer de Testículo
258	27	3.00	1	C62.0	10	C62.1	11	6	2.00	0	
259	12	1.00	1	D70.X	2	C40.2	5	5	1.00	0	
260	73	5.00	1	C49.0	19	C49.0	8	5	1.00	0	
261	75	5.00	1	C47.2	19	C47.2	8	3	1.00	0	
262	82	5.00	1	C16.0	14	C16.2	3	3	1.00	0	
263	1	1.00	1	C62.1	10	C49.1	8	6	2.00	0	
264	72	5.00	2	C16.0	14	C16.0	3	3	1.00	0	
265	29	3.00	1	C49.1	19	C49.6	8	3	1.00	0	
266	65	5.00	1	C18.3	14	C18.3	3	3	1.00	3	Cáncer de Estomago
267	56	4.00	2	C16.0	14	C16.0	3	3	1.00	0	
268	69	5.00	2	C67.0	12	C67.9	12	4	1.00	0	

269	48	3.00	1	C16.0	14	C16.0	3	17	4.00	0	
270	39	3.00	2	C50.4	16	C50.4	8	4	1.00	0	
271	77	5.00	1	C15.3	14	C15.3	3	2	1.00	0	
272	73	5.00	2	C56.X	16	C56.X	8	2	1.00	0	
273	58	4.00	2	C48.0	19	C48.0	8	2	1.00	0	
274	57	4.00	1	C25.7	14	C25.0	3	3	1.00	0	
275	70	5.00	1	C19.X	14	C19.X	3	3	1.00	0	
276	58	4.00	2	C16.0	14	C16.2	3	3	1.00	0	
277	73	5.00	2	C20.X	14	C20.X	3	3	1.00	0	
278	29	3.00	1	C62.1	10	C62.0	11	6	2.00	0	
279	52	3.00	1	C16.0	14	C16.0	3	4	1.00	0	
280	66	5.00	1	C19.X	14	C19.X	3	3	1.00	0	
281	65	5.00	2	C18.0	14	C18.7	3	1	1.00	3	Cáncer de Estomago
282	69	5.00	2	C09.9	8	C09.0	2	2	1.00	0	
283	36	3.00	2	C83.3	18	C83.3	15	2	1.00	0	
284	82	5.00	1	C16.0	14	C16.1	3	3	1.00	0	
285	16	1.00	2	C56.X	16	C56.X	8	5	1.00	0	
286	50	3.00	1	C15.0	14	C15.3	3	3	1.00	0	
287	44	3.00	1	C16.0	14	C16.0	3	5	1.00	0	
288	79	5.00	2	C16.0	14	C16.0	3	3	1.00	0	
289	66	5.00	2	C50.4	16	C50.4	8	5	1.00	0	
290	62	4.00	2	C83.3	18	C83.3	15	2	1.00	0	
291	45	3.00	2	C20.X	14	C20.X	3	3	1.00	0	
292	59	4.00	1	C07.X	8	C07.X	2	5	1.00	0	
293	75	5.00	1	C16.0	14	C16.0	3	3	1.00	0	
294	72	5.00	1	C60.0	10	C60.0	11	2	1.00	0	
295	75	5.00	1	C16.0	14	C16.0	3	2	1.00	0	
296	77	5.00	2	C50.4	16	C50.4	8	3	1.00	0	
297	75	5.00	2	C08.1	8	C08.1	2	5	1.00	0	
298	63	4.00	2	C18.0	14	C18.0	3	3	1.00	3	Cáncer de Colon

299	78	5.00	1	C16.0	14	C16.0	3	4	1.00	0	
300	80	5.00	1	C18.0	14	C18.0	3	4	1.00	0	
301	12	1.00	1	C40.2	15	C40.2	5	5	1.00	0	
302	37	3.00	2	C48.2	19	C48.2	8	4	1.00	0	
303	8	1.00	1	C49.1	19	C49.1	8	6	2.00	0	
304	80	5.00	1	C20.X	14	C20.X	3	3	1.00	0	
305	54	3.00	1	C18.0	14	C18.0	3	3	1.00	3	Cáncer de Testículo
306	30	3.00	2	C53.0	16	C53.0	8	25	5.00	0	
307	40	3.00	1	C47.6	19	C47.6	8	3	1.00	0	
308	42	3.00	1	C18.0	14	C18.7	3	3	1.00	0	
309	27	3.00	1	C62.0	10	C62.1	11	6	2.00	0	
310	63	4.00	2	C50.1	16	C50.4	8	5	1.00	0	
311	52	3.00	1	C18.0	14	C18.7	3	3	1.00	0	
312	53	3.00	1	C16.9	14	C16.9	3	3	1.00	0	
313	61	4.00	1	C48.0	19	C48.0	8	3	1.00	0	
314	78	5.00	2	C15.0	14	C15.5	3	3	1.00	0	
315	54	3.00	2	C56.X	16	C56.X	8	9	2.00	0	
316	63	4.00	1	C16.0	14	C16.2	3	3	1.00	0	
317	63	4.00	2	C49.0	19	C49.4	8	3	1.00	0	
318	83	5.00	1	C16.2	14	C16.2	3	3	1.00	0	
319	73	5.00	2	C20.X	14	C20.X	3	3	1.00	0	
320	68	5.00	2	C18.0	14	C11.2	2	1	1.00	0	
321	82	5.00	1	C16.0	14	C16.1	3	3	1.00	0	
322	73	5.00	1	C47.6	19	C47.6	8	4	1.00	0	
323	47	3.00	1	C83.8	18	C83.2	15	2	1.00	0	
324	12	1.00	1	C49.2	19	C40.2	5	7	2.00	0	
325	45	3.00	2	C20.X	14	C20.X	3	3	1.00	0	
326	39	3.00	2	C50.4	16	C50.4	8	4	1.00	3	Cáncer de Esófago
327	1	1.00	1	C62.9	10	C49.0	8	6	2.00	0	
328	70	5.00	2	C49.2	19	C49.2	8	3	1.00	0	

329	65	5.00	1	C18.0	14	C18.3	3	3	1.00	0	
330	81	5.00	1	C76.4	17	C17.2	3	3	1.00	0	
331	61	4.00	1	C16.0	14	C16.2	3	3	1.00	0	
332	29	3.00	1	C49.6	19	C49.6	8	3	1.00	0	
333	16	1.00	2	C56.X	16	C56.X	8	6	2.00	0	
334	75	5.00	1	C16.0	14	C16.2	3	3	1.00	0	
335	79	5.00	2	C15.5	14	C15.0	3	3	1.00	0	
336	65	5.00	2	C18.7	14	C18.7	3	3	1.00	0	
337	75	5.00	1	C16.0	14	C16.0	3	2	1.00	3	Melanoma
338	10	1.00	1	C49.9	19	C40.0	5	9	2.00	0	
339	58	4.00	2	C16.0	14	C16.2	3	3	1.00	0	
340	80	5.00	1	C18.7	14	C18.7	3	3	1.00	0	
341	67	5.00	2	C05.0	8	C05.0	2	6	2.00	0	
342	67	5.00	2	C50.0	16	C50.0	8	1	1.00	0	
343	52	3.00	1	C16.9	14	C16.1	3	4	1.00	0	
344	36	3.00	2	C83.3	18	C76.0	14	2	1.00	0	
345	39	3.00	2	C43.0	13	C43.7	6	13	3.00	0	
346	71	5.00	1	C32.0	11	C32.0	4	5	1.00	0	
347	76	5.00	2	C25.0	14	C25.0	3	4	1.00	0	
348	80	5.00	1	C20.X	14	C20.X	3	5	1.00	3	Cáncer de Estomago
349	66	5.00	2	C50.4	16	C50.4	8	5	1.00	0	
350	8	1.00	1	C49.1	19	C49.1	8	2	1.00	0	
351	57	4.00	1	C25.0	14	C25.0	3	6	2.00	0	
352	53	3.00	1	C16.6	14	C16.6	3	3	1.00	0	
353	75	5.00	2	C08.1	8	C08.0	2	5	1.00	0	
354	63	4.00	2	C50.4	16	C50.4	8	4	1.00	0	
355	27	3.00	1	C62.0	10	C62.0	11	5	1.00	0	
356	73	5.00	2	C49.0	19	C49.0	8	5	1.00	0	
357	55	4.00	1	C16.0	14	C16.0	3	1	1.00	0	
358	82	5.00	1	C16.0	14	C16.0	3	4	1.00	0	

359	63	4.00	2	C18.0	14	C18.5	3	3	1.00	0	
360	63	4.00	1	C16.2	14	C16.2	3	2	1.00	0	
361	54	3.00	1	C18.0	14	C18.0	3	3	1.00	0	
362	44	3.00	1	C16.0	14	C15.5	3	5	1.00	0	
363	58	4.00	1	C47.6	19	C47.6	8	3	1.00	0	
364	83	5.00	1	C16.0	14	C16.2	3	3	1.00	0	
365	16	1.00	2	C56.X	16	C56.X	8	2	1.00	0	
366	74	5.00	2	C20.X	14	C21.1	3	5	1.00	0	
367	73	5.00	2	C20.X	14	C20.X	3	3	1.00	2	Cáncer de Esófago
368	63	4.00	2	C49.4	19	C49.4	8	3	1.00	0	
369	78	5.00	1	C16.0	14	C16.2	3	2	1.00	0	
370	58	4.00	1	C71.0	1	C71.0	13	7	2.00	0	
371	78	5.00	2	C15.5	14	C15.5	3	3	1.00	0	
372	45	3.00	2	C58.X	16	C58.X	8	3	1.00	0	
373	8	1.00	2	C47.2	19	C47.2	8	6	2.00	0	
374	78	5.00	2	C16.0	14	C16.2	3	3	1.00	0	
375	46	3.00	2	C56.X	16	C56.X	8	2	1.00	0	
376	65	5.00	1	C18.0	14	C18.3	3	3	1.00	0	
377	67	5.00	2	N82.4	20	C16.3	3	3	1.00	0	
378	65	5.00	2	C18.7	14	C18.7	3	3	1.00	0	
379	70	5.00	2	C49.2	19	C49.2	8	3	1.00	0	
380	75	5.00	1	C16.0	14	C16.2	3	3	1.00	3	Cáncer de Recto
381	57	4.00	1	C19.X	14	C18.7	3	3	1.00	0	
382	45	3.00	2	C20.X	14	C20.X	3	3	1.00	0	
383	42	3.00	1	C18.7	14	C18.7	3	3	1.00	0	
384	80	5.00	1	C18.7	14	C18.7	3	3	1.00	0	
385	62	4.00	2	C50.4	16	C50.4	8	5	1.00	0	
386	55	4.00	2	C83.0	18	C77.8	14	2	1.00	0	
388	92	5.00	2	C83.3	18	C48.0	8	2	1.00	3	Cáncer de Esófago
389	82	5.00	1	C17.2	14	C17.2	3	3	1.00	0	

390	21	2.00	1	C49.0	19	C40.9	5	3	1.00	0	
391	16	1.00	2	C56.X	16	C56.X	8	6	2.00	0	
392	61	4.00	1	C16.0	14	C16.0	3	1	1.00	0	
393	59	4.00	2	C18.0	14	C18.7	3	3	1.00	0	
394	58	4.00	2	C16.9	14	C16.2	3	3	1.00	0	
395	48	3.00	1	C60.0	10	C60.9	11	5	1.00	0	
396	79	5.00	2	C16.0	14	C16.0	3	3	1.00	0	
397	67	5.00	2	C05.0	8	C05.0	2	5	1.00	2	Cáncer de Ovario
398	48	3.00	1	C61.X	10	C16.2	3	3	1.00	0	
399	76	5.00	1	C18.0	14	C18.2	3	3	1.00	0	
400	56	4.00	2	C56.X	16	C56.X	8	2	1.00	0	
401	68	5.00	2	C20.X	14	C20.X	3	3	1.00	0	
402	10	1.00	1	C49.9	19	C40.0	5	4	1.00	0	
403	75	5.00	2	C50.0	16	C50.4	8	3	1.00	0	
404	54	3.00	1	C16.0	14	C16.6	3	3	1.00	3	Cáncer de Estomago
405	29	3.00	1	C62.1	10	C62.0	11	6	2.00	0	
406	75	5.00	1	C09.0	8	C02.4	2	5	1.00	0	
407	82	5.00	1	C16.0	14	C16.1	3	3	1.00	0	
408	63	4.00	1	C16.0	14	C16.2	3	3	1.00	0	
409	63	4.00	2	C18.3	14	C18.5	3	3	1.00	0	
410	52	3.00	1	C16.9	14	C16.1	3	4	1.00	0	
411	43	3.00	2	C16.8	14	C16.3	3	1	1.00	0	
412	20	2.00	1	C71.0	1	C71.6	13	5	1.00	0	
413	8	1.00	1	C49.0	19	C49.0	8	6	2.00	0	
414	48	3.00	1	C60.0	10	C60.9	11	5	1.00	0	
415	53	3.00	1	C18.7	14	C18.7	3	1	1.00	0	
416	45	3.00	2	C58.X	16	C58.X	8	3	1.00	0	
417	73	5.00	2	C83.0	18	C76.0	14	5	1.00	0	
418	71	5.00	1	C32.0	11	C32.0	4	5	1.00	0	
419	78	5.00	1	C20.X	14	C18.7	3	3	1.00	0	

420	71	5.00	1	C30.0	11	C30.0	4	5	1.00	3	Cáncer de Esófago
421	77	5.00	1	C76.0	17	C16.1	3	3	1.00	0	
422	75	5.00	2	C03.0	8	C03.0	2	5	1.00	0	
423	75	5.00	2	C19.X	14	C19.X	3	3	1.00	0	
424	83	5.00	1	C16.0	14	C16.0	3	3	1.00	0	
425	43	3.00	2	C49.3	19	C49.3	8	1	1.00	0	
426	65	5.00	2	C18.7	14	C18.7	3	3	1.00	0	
427	66	5.00	1	C18.0	14	C18.3	3	3	1.00	0	
428	50	3.00	2	C71.0	1	C71.1	13	13	3.00	0	
429	80	5.00	1	C18.0	14	C18.0	3	4	1.00	0	
431	82	5.00	1	C17.2	14	C17.2	3	3	1.00	3	Cáncer de Colon Sigmoide
432	58	4.00	1	C47.6	19	C47.6	19	2	1.00	0	
433	67	5.00	2	C16.0	14	C16.3	3	3	1.00	0	
434	54	3.00	1	C18.0	14	C18.0	3	3	1.00	0	
435	78	5.00	2	C16.0	14	C16.2	3	1	1.00	0	
436	57	4.00	1	C18.7	14	C18.7	3	1	1.00	0	
437	75	5.00	2	C08.0	8	C08.0	2	4	1.00	0	
438	75	5.00	1	C16.0	14	C16.0	3	2	1.00	0	

Anexo 2
Ficha Clínica

Código de paciente: _____

DATOS FILIATORIOS

- Edad: _____
- Sexo: _____

Numero de historia clínica: _____

- Fecha: _____

DIAGNOSTICO:

TIPO DE NEOPLASIA

DATOS ADICIONALES

Anexo 3

Reporte de sospecha de reacciones adversas a medicamentos

DIGEMID -MINSU

CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS CONFIDENCIAL

DATOS DEL PACIENTE

NOMBRE DEL PACIENTE
 EDAD SEXO: M o F o PESO HISTORIA CLINICA
 ESTABLECIMIENTO DE SALUD

PERSONA QUE NOTIFICA

MEDICO o ODONTOLOGO o OBSTETRIZ o FARMACEUTICO o ENFERMERA o OTRO
 NOMBRE
 DIRECCION
 TELEFONO FECHA

MEDICAMENTO(S) SOSPECHOSO(S)

NOMBRE COMERCIAL O GENÉRICO	LABORATORIO	LOTE	DOSIS DIARIA	VIA DE ADMINISTR.	FECHA INICIO	FECHA FINAL

MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN

REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS

REACCIÓN ADVERSA	FECHA INICIO	FECHA FINAL	EVOLUCIÓN (mortal, Se recuperó, continúa)

OTROS MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN LOS ÚLTIMOS 3 MESES, INCLUYENDO AUTOMEDICACION

NOMBRE COMERCIAL O GENÉRICO	DOSIS DIARIA	VIA DE ADMINISTR.	FECHA INICIO	FECHA FINAL	INDICACION TERAPEUTICA

OBSERVACIONES ADICIONALES RELEVANTES:

.....

INSTRUCTIVO:

1. La información de este reporte es absolutamente confidencial.
2. Se considera una reacción adversa a medicamento (RAM), la respuesta nociva y no intencional que ocurre a dosis normalmente utilizadas del medicamento con fines profilácticos, de diagnóstico, tratamiento o modificación de una función fisiológica.
El abuso, la dependencia e interacciones pueden ser consideradas como RAM.
3. Notifique todas las RAM, principalmente las ocasionadas por medicamentos de reciente introducción en el mercado y las reacciones graves o raras.
4. Reporte como medicamento sospechoso el que considera que ha producido la RAM.
5. Si el medicamento en sospecha es genérico, no deje de mencionar el laboratorio fabricante.
6. Para casos de malformaciones congénitas notifique los fármacos tomados durante la gestación.
7. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que se solicita.
8. No deje de indicar su teléfono y dirección, para contactarnos con Ud. si es necesario.

Anexo 4

Instructivo para evaluación de la causalidad usando el algoritmo Karch y Lasagna modificado



CENTRO DE REFERENCIA INSTITUCIONAL DE
FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA DE ESSALUD

ANEXO N° 07 INSTRUCTIVO PARA EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD USANDO EL ALGORITMO KARCH Y LASAGNA MODIFICADO

(Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia)

- a) **Secuencia Temporal:** Valora el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción adversa a medicamentos (RAM). Se asigna la siguiente puntuación, según corresponda:

N°	Clasificación	Descripción	Puntaje
1	COMPATIBLE	El acontecimiento adverso descrito aparece durante o posterior a la administración del producto farmacéutico y es compatible con el mecanismo de acción del fármaco (tipo A) o con el proceso idiosincrático (Ej.: reacciones adversas de hipersensibilidad)	(+2)
2	COMPATIBLE PERO NO COHERENTE	El acontecimiento adverso descrito aparece posterior a la administración del producto farmacéutico, pero con coherencia parcial en el tiempo con el mecanismo de acción y/o proceso fisiopatológico. Ej.: aplasia medular que aparece nueve meses luego de dejar el tratamiento con el medicamento, o un efecto colateral que aparece post- tratamiento crónico sin que haya producido cambios en la dosis.	(+1)
3	NO HAY INFORMACIÓN	No hay suficiente información en el formato de notificación para discernir la secuencia temporal.	(0)
4	INCOMPATIBLE	Según la información de la notificación no hay secuencia temporal entre la administración del producto farmacéutico y la aparición del acontecimiento descrito, o bien ésta es incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Ej.: Una neoplasia que se diagnostica a los pocos días de iniciar el tratamiento con el producto farmacéutico sospechoso	(-1)
5	RAM APARECIDA POR RETIRADA DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO	La reacción aparece como consecuencia del retiro del medicamento (síndrome de abstinencia, discinesias tardías, entre otras). En estos casos, los criterios del algoritmo de causalidad "retirada" y "re-exposición" se valorarán invirtiendo el sentido de las frases: La retirada se entenderá como re-administración del producto farmacéutico y la re-exposición como retirada tras la re-administración.	(+2)

- b) **Conocimiento Previo**

N°	Clasificación	Descripción	Puntaje
1	RAM BIEN CONOCIDA	Relación causal conocida a partir de la literatura de referencia , estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del medicamento sospechoso, de ser posible que el mecanismo de producción de la reacción adversa esté bien establecido y sea compatible con el mecanismo de acción del producto farmacéutico. Algunas fuentes de evidencia serias sobre las reacciones adversas son: la Ficha Técnica y/o prospecto, formularios nacionales o internacionales de medicamentos, estudios publicados en revistas indexadas metodológicamente apropiados.	(+2)
2	RAM CONOCIDA EN REFERENCIAS OCASIONALES	Relación causal conocida a partir de observaciones ocasionales o esporádicas y sin asociación aparente o compatible con el mecanismo de acción del producto farmacéutico. Información proveniente de UpToDate, Micromedex, Martindale, Drugs.	(+1)
3	RAM DESCONOCIDA	Relación producto farmacéutico-reacción no conocida	(0)
4	EXISTE INFORMACIÓN EN CONTRA DE LA RELACIÓN	Existe información farmacológica en contra de la relación producto farmacéutico-reacción	(-1)

- c) **Efecto de Retiro del Producto Farmacéutico sospechosos**

N°	Clasificación	Descripción	Puntaje
1	RAM MEJORA	El acontecimiento mejora con el retiro del producto farmacéutico, independientemente del tratamiento recibido y/o hubo una única administración	(+2)
2	RAM NO MEJORA	El acontecimiento no mejora con el retiro del producto farmacéutico sospechoso, excepto en reacciones adversas mortales o irreversibles	(-2)
3	NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA RAM NO MEJORA	El producto farmacéutico sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora	(+1)
4	NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA RAM MEJORA	No se ha retirado la medicación y, sin embargo, la reacción mejora . Si se conoce la posibilidad de desarrollar tolerancia ver la evaluación general	(-2)
5	NO HAY INFORMACIÓN	En el formato de notificación no hay información sobre el retiro del producto farmacéutico	(0)
6	RAM MORTAL O REVERSIBLE	El desenlace de la reacción es mortal o irreversible . Incluir las malformaciones congénitas relacionadas al uso de los productos farmacéuticos durante la gestación	(0)
7	EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TOLERANCIA	A pesar de no retirar el producto farmacéutico, la reacción adversa mejora debido a la aparición de tolerancia.	(+1)
8	EL PRODUCTO FARMACÉUTICO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TRATAMIENTO	A pesar de no retirar el producto farmacéutico, la reacción adversa mejora debido al tratamiento de la misma	(+1)

d) Efecto de Re-exposición al Producto Farmacéutico sospechoso

Nº	Clasificación	Descripción	Puntaje
1	POSITIVA: APARECE LA RAM	Reaparición de la reacción luego de una nueva administración del producto farmacéutico sospechoso. Tener en cuenta que la sospecha de RAM producto de la primera dosis, tuvo que haber desaparecido previa a la re-exposición. Considerar que el equivalente a la pérdida del 95% del producto farmacéutico del organismo, es cinco vidas medias .	(+3)
2	NEGATIVA: NO APARECE LA RAM	No hay reaparición del efecto indeseable	(-1)
3	NO HAY REEXPOSICION O INFORMACIÓN INSUFICIENTE	No hubo re exposición o la notificación no contiene suficiente información al respecto	(0)
4	RAM MORTAL O IRREVERSIBLE	El efecto indeseable presenta características irreversibles. Incluir los casos de muerte, malformaciones congénitas y secuelas permanentes.	(0)
5	REACCION PREVIA SIMILAR	Existe antecedente de una reacción similar con el mismo producto u otro(s) en distinta presentación que contenga el mismo principio activo.	(+1)

e) Existencia de Causas Alternativas

Nº	Clasificación	Descripción	Puntaje
1	EXPLICACION ALTERNATIVA MAS VEROSIMIL	La explicación alternativa (patología de base u otra medicación tomada simultáneamente) es más verosímil que la relación causal con el producto farmacéutico evaluado.	(-3)
2	EXPLICACION ALTERNATIVA IGUAL O MENOS VEROSIMIL	La posible relación causal de la reacción con la patología presenta verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre el producto farmacéutico y la reacción.	(-1)
3	NO HAY INFORMACIÓN PARA ESTABLECER UNA EXPLICACIÓN ALTERNATIVA	No hay suficiente información en el formato de notificación para establecer una posible relación causal alternativa .	(0)
4	HAY INFORMACIÓN QUE DESCARTA EXPLICACIÓN ALTERNATIVA	Existe información suficiente para no sospechar una causa alternativa.	(+1)

f) Factores Contribuyentes que favorecen la evaluación de Causalidad: Factores del producto farmacéutico sospechoso que pueden haber contribuido a la presentación de la reacción adversa. Ej.: velocidad de infusión del medicamento, interacciones medicamentosas, reactividad cruzada, entre otros)

Nº	Descripción	Puntaje
1	Si hay factores contribuyentes	(+1)
2	No hay o se desconoce	(0)

g) Exploraciones complementarias: Exploraciones clínicas que demuestren una relación entre la RAM y el PF sospechoso. Ej.: niveles séricos del producto farmacéutico, biopsias, exploraciones radiológicas, pruebas alérgicas, alteraciones enzimáticas, entre otros.

Nº	Descripción	Puntaje
1	Si hay exploraciones complementarias	(+1)
2	No hay o se desconoce	(0)

CATEGORIAS DEL ALGORITMO DE KARCH Y LASAGNA

No Clasificada	Falta de Información
Improbable	≤0
Condicional	1-3
Posible	4-5
Probable	6-7
Definida	≥8

EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD

- Leve:** Reacción que se presenta con signos y síntomas fácilmente tolerados. No necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del producto farmacéutico.
- Moderado:** Reacción que interfiere con las actividades sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del producto farmacéutico causante de la reacción adversa.
- Grave:** Cualquier ocurrencia médica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un producto farmacéutico, que ocasione uno o más de los siguientes supuestos: a) Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente; b) Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria; c) Es causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa; d) Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido; e) Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

Fuente: Instituto de evaluación y tecnologías en salud e investigación, (2015) (26).

Anexo 5
Consentimiento informado

ANEXO 3

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo.....identificado(a) con DNI N°....., paciente del CONSULTORIO DE PSIQUIATRIA con atención en el hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo, acepto participar del Proyecto de Investigación Científica: Evaluación de las reacciones adversas asociadas a la administración de fármacos antipsicóticos en pacientes del Hospital Nacional *Carlos Alberto Seguin Escobedo*, Arequipa-2019

Recibiendo la información necesaria y cuyo objetivo del estudio es conocer las reacciones negativas de los medicamento. Y el procedimiento que se realizara consiste en una entrevista con la cual se procederá a llenar una ficha clínica.

Habiendo leído el formato de consentimiento que se me ha entregado, he podido hacer las preguntas que considere necesarias para el estudio, las que han sido contestadas en un lenguaje comprensible y han sido de mi entera satisfacción. Asimismo, comprendo que mi participación es VOLUNTARIA y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mi atención médica.

Al firmar este consentimiento no estoy renunciando a ninguno de mis derechos legales, según las leyes locales.

ACEPTO VOLUNTARIAMENTE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO

----- -----	-----/-----/-----	-----
Nombre del participante DNI	Fecha	Firma

Anexo 6

Minsa resolución directoral 813 2000 DG DIGEMID



RESOLUCION DIRECTORAL N° 813-2000-DG-DIGEMID

(Lima, 27 Setiembre del 2000)

Resuelve:

1° Aprobar el documento "ALGORITMO DE DECISIÓN PARA LA EVALUACION DE LA RELACION DE CAUSALIDAD DE UNA REACCION ADVERSA A MEDICAMENTOS", que consta de 5 folios y que forma parte de la presente Resolución.

2° El mencionado Algoritmo será de aplicación por el Centro Nacional de Farmacovigilancia e Información de Medicamentos de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud y los Centros de referencia Regionales de Salud a nivel nacional, integrantes del Sistema Peruano de Farmacovigilancia.

Los factores considerados para determinar la relación de causalidad en las notificaciones de casos o de series de casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos son : **Secuencia temporal adecuada, conocimiento previo, efecto del retiro del medicamento, efecto de reexposición al medicamento sospechoso, existencia de causas alternativas, factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad y exploraciones complementarias**, requiriéndose para completar la evaluación, determinar la **gravedad de la reacción adversa presentada**.

a) SECUENCIA TEMPORAL

Valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción. Se codifica asignando la siguiente puntuación según los casos:

1. Administración del medicamento antes de la aparición del acontecimiento descrito, siempre y cuando la secuencia temporal sea compatible con el mecanismo de acción del fármaco y/o con el proceso fisiopatológico de la reacción adversa.

COMPATIBLE (+2)
2. Administración del medicamento anterior a la aparición del acontecimiento pero no totalmente coherente con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Ej: aplasia medular que aparezca 9 meses después de dejar la medicación, o bien un efecto colateral que aparezca después de un tratamiento crónico sin que se haya producido un cambio en la dosis.

COMPATIBLE PERO NO COHERENTE (+1)
3. No hay suficiente información en la tarjeta amarilla para discernir la secuencia temporal.

NO HAY INFORMACION (0)
4. Según los datos que aparecen en la notificación no hay secuencia temporal entre la administración del medicamento y la aparición del acontecimiento descrito, o bien ésta es incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Ej, una neoplasia o una cirrosis hepática que tienen lugar a los pocos días de iniciar el tratamiento.

INCOMPATIBLE (-1)
5. La reacción aparece como consecuencia del retiro del medicamento (síndrome de abstinencia, discinesias tardías, etc.). En estos casos, los ítems del algoritmo de causalidad <retirada> y <reexposición> se valorarán invirtiendo el sentido de las frases: la retirada se entenderá como readministración del medicamento y la reexposición como retirada tras la readministración.

RAM APARECIDA POR RETIRADA DEL MEDICAMENTO (+2)





b) CONOCIMIENTO PREVIO

La puntuación es la siguiente:

1. Relación causal conocida a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del medicamento sospechoso, siempre que el mecanismo de producción de la reacción adversa esté bien establecida y sea compatible con el mecanismo de acción del medicamento. A título orientativo, sería conocida una reacción que fuera reseñada como tal en una de las siguientes fuentes: Martindale, Meyler's SED y SEDAS posteriores, Ficha Técnica y prospecto dirigido al médico, sin perjuicio de otras fuentes que libremente se puedan considerar.

RAM BIEN CONOCIDA	(+2)
-------------------	------
2. Relación causal conocida a partir de observaciones ocasionales o esporádicas y sin conexión aparente o compatible con el mecanismo de acción del medicamento.

RAM CONOCIDA EN REFERENCIAS OCASIONALES	(+1)
---	------
3. Relación medicamento-reacción no conocida.

RAM DESCONOCIDA	(0)
-----------------	-------
4. Existe suficiente información farmacológica en contra de la relación medicamento-reacción.

EXISTE INFORMACION EN CONTRA DE LA RELACION	(-1)
---	------

c) EFECTO DEL RETIRO DEL FARMACO

La puntuación es la siguiente:

1. El acontecimiento mejora con el retiro del medicamento, independientemente del tratamiento recibido, y/o ha habido una administración única.

LA RAM MEJORA	(+2)
---------------	------
2. La reacción no mejora con el retiro del medicamento, excepto en reacciones adversas mortales o irreversibles (ver puntuación 6).

LA RAM NO MEJORA	(-2)
------------------	------
3. El medicamento sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora.

NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA RAM NO MEJORA	(+1)
--	------
4. No se ha retirado la medicación y sin embargo la reacción mejora. Si se conoce la posibilidad de desarrollar tolerancia ver puntuación 7.

NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y RAM MEJORA	(-2)
--	------
5. En la tarjeta de notificación no hay información respecto al retiro del medicamento.

NO HAY INFORMACION	(0)
--------------------	-------
6. El desenlace de la reacción es mortal o bien el efecto indeseable aparecido es irreversible. En este apartado se incluirían las malformaciones congénitas relacionadas con el uso de los medicamentos durante la gestación.

RAM MORTAL O IRREVERSIBLE	(0)
---------------------------	-------





7. A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido a la aparición de tolerancia.

EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TOLERANCIA (+1)

8. A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido al tratamiento de la misma.

EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TRATAMIENTO (+1)

d) EFECTO DE REEXPOSICIÓN AL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

1. Positiva, es decir, la reacción o acontecimiento aparecen de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso.

POSITIVA: APARECE LA RAM (+3)

2. Negativa, cuando no reaparece el efecto indeseable.

NEGATIVA: NO APARECE LA RAM (-1)

3. No ha habido reexposición o la notificación no contiene información al respecto.

NO HAY REEXPOSICIÓN O INFORMACION INSUFICIENTE (0)

4. El efecto indeseable presenta características irreversibles. Incluiría los casos de muerte, malformaciones congénitas y secuelas permanentes.

RAM MORTAL O IRREVERSIBLE (0)

5. Existió una reacción previa similar con especialidades distintas pero que contienen el mismo principio activo que el medicamento considerado.

REACCION PREVIA SIMILAR (+1)

e) EXISTENCIA DE CAUSAS ALTERNATIVAS

La puntuación es la siguiente:

1. La explicación alternativa (sea una patología de base u otra medicación tomada simultáneamente) es más verosímil que la relación causal con el medicamento evaluado.

EXPLICACION ALTERNATIVA MAS VEROSIMIL (-3)

2. La posible relación causal de la reacción con la patología presenta una verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre reacción y medicamento.

EXPLICACION ALTERNATIVA IGUAL O MENOS VEROSIMIL (-1)

3. No hay información suficiente en la tarjeta de notificación para poder evaluar la relación causal, aunque ésta se pueda sospechar.

NO HAY INFORMACION PARA ESTABLECER UNA EXPLICACION ALTERNATIVA (0)





4. Se dispone de los datos necesarios para descartar una explicación alternativa.
HAY INFORMACION SUFICIENTE PARA DESCARTAR
UNA EXPLICACION ALTERNATIVA (+1)
- f) **FACTORES CONTRIBUYENTES QUE FAVORECEN LA RELACION DE CAUSALIDAD** (+1)
- g) **EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS** (Niveles séricos del medicamento, biopsias, exploraciones radiológicas, pruebas alérgicas, etc.) (+1)
- h) **GRAVEDAD**
1. NO SERIO: Manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante y/o que no ameritan suspensión de tratamiento.
 2. SERIO: Manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata a la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas y/o suspensión de tratamiento.
 3. GRAVE: Las que producen la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos.

La puntuación total respecto de las categorías de probabilidad se establece de acuerdo a las cinco categorías siguientes:

NO CLASIFICADA	FALTA
IMPROBABLE	< = 0
CONDICIONAL	1 - 3
POSIBLE	4 - 5
PROBABLE	6 - 7
DEFINIDA	> = 8
GRAVEDAD	No serio - Serio - Grave



Anexo 7

Permiso para realizar el trabajo de investigación

“AÑO DE LA LUCHA CONTRA LA CORRUPCIÓN E IMPUNIDAD”

SOLICITUD: Permiso para realizar trabajo de investigación.



SEÑOR:

Dr. Moisés Sanchez Alfaro

Jefe de la Oficina de Admisión, Registros Médicos, Referencia y Contrareferencias.

Yo, PIERO TALLEDO MONROY, identificado con DNI N° 45849236, domiciliado en Urb. Piedra Santa Etapa II, Mza. Y, Lte. 3 Dpto. 400 – Yanahuara, ante Ud. me presento y expongo:

Que habiendo egresado de la escuela profesional de Farmacia y Bioquímica en la Universidad Católica de Santa María, solicito de la manera más atenta, me permita acceder a las historias clínicas para realizar la respectiva revisión y recolección de datos, así obtener la información necesaria para desarrollar la Tesis “EVALUACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FARMACOS ONCOLÓGICOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA – 2019” y así optar el grado Profesional de Químico Farmacéutico.

Sin más por el momento y agradeciendo su comprensión, quedo en espera de su respuesta.

Atentamente,

Arequipa, 16 de abril de 2019.


PIERO TALLEDO MONROY
DNI 45849236

Anexo 8

Aprobación del comité de ética

“Año de la lucha contra la Corrupción e Impunidad”

CARTA N° 115-CIA-OCID-GRAAR-ESSALUD-2019

NIT: 1313-2019-1253

Arequipa, 29 abril 2019

Mag.
MARIA ELENA GUILLEN NUÑEZ
Servicio de Farmacia
Hospital HNCASE – Red Asistencial Arequipa – EsSalud
Presente –

ASUNTO: APROBACION DE PROYECTO DE INVESTIGACION

Es grato dirigirme a usted, con un cordial saludo y en atención al asunto, manifestarle que el Proyecto de Investigación denominado:

“EVALUACION DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACION DE FARMACOS ONCOLOGICOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO, AREQUIPA – 2019”

Presentado por el señor, **Piero Talledo Monroy**, Estudiante de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas de la Universidad Católica de Santa María, Arequipa, es aprobado por el Comité de Investigación Académica de la Red Asistencial Arequipa para su ejecución.

El autor podrá recabar la Certificación, únicamente al momento de presentación de un ejemplar del trabajo final, luego de ser sustentado y aprobado, el mismo que será incluido como material de consulta de la Biblioteca de EsSalud.

El informe final del trabajo, deberá guardar estricta reserva (anonimato) respecto al sujeto de estudio y datos personales de identificación directa o indirecta.

Sin otro particular, quedo de usted.

Atentamente.



Dr. Nelson Aspilcuenta Rojas
JEFE SERVICIO MEDICINA INTERNA
C.M.P. 73101, R.N.E. 10854
Hosp. Nac. Carlos A. Seguin Escobedo
EsSalud

Anexo 9

Aprobación para el uso de las fichas clínicas



“Año de la Lucha contra la Corrupción y la Impunidad”
“Año del Fortalecimiento de la Atención Primaria en EsSalud”

	AREA	AÑO	CORRELATIVO
NIT	691	2019	294

NOTA N° 541 URM -OAYRM-HBCASE-ESSALUD-2019

Arequipa, 19 de Abril del 2019

SR. DR.:

MOISES SANCHEZ ALFARO
JEFE DE ADMISIÓN, REGISTROS MÉDICOS, REFERENCIAS Y
CONTRAREFERENCIAS

Presente.-

ASUNTO : Autorización para realizar trabajo de investigación – PIERO TALLEDO
MONROY

Por la presente me dirijo a Ud. Para saludarlo cordialmente e informarle que se otorga autorización al Sr. PIERO TALLEDO MONROY identificado con DNI: 45849236 para el ingreso a las instalaciones de la Unidad de Registros Médicos (Archivo de Historias Clínicas) del HNCASE en el horario de lunes a sábado de 8:00 horas a 13 horas a partir del lunes 22 de abril del presente.

Así mismo se le indica al suscrito portar la identificación correspondiente, carta con autorización y mandil blanco.

Agradeciendo su atención a la presente me despido cordialmente

Atentamente,



Dr. Placido Bravo Córdova
JEFE DE ARCHIVO DE HISTORIAS CLÍNICAS
CINAF. 68441
HOSPITAL BASE CARLOS ALBERTO SQUIN ESCOBEDO

cc. Arch.

Anexo 10

Cuadros estadísticos

Resumen de procesamiento de casos

	Válido		Perdido		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
EdadCOD * Valor Rams	435	100,0%	0	0,0%	435	100,0%

Tabla cruzada EdadCOD*Valor Rams

		Valor Rams				Total	
		Improbable	Condicional	Posible	Probable		
EdadCOD	<18 años	Recuento	27	0	0	2	29
		% del total	6,2%	0,0%	0,0%	0,5%	6,7%
	18-24	Recuento	2	0	0	0	2
		% del total	0,5%	0,0%	0,0%	0,0%	0,5%
	25-54	Recuento	104	0	3	8	115
		% del total	23,9%	0,0%	0,7%	1,8%	26,4%
	55-64	Recuento	85	1	2	4	92
		% del total	19,5%	0,2%	0,5%	0,9%	21,1%
	>=65	Recuento	178	0	5	14	197
		% del total	40,9%	0,0%	1,1%	3,2%	45,3%
Total		Recuento	396	1	10	28	435
		% del total	91,0%	0,2%	2,3%	6,4%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,556 ^a	12	,937
Razón de verosimilitud	5,847	12	,924
Asociación lineal por lineal	,106	1	,744
N de casos válidos	435		

a. 13 casillas (65,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,00.

Resumen de procesamiento de casos

	Válido		Causa Perdida		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
	Sexo * Valor Rams	435	100,0%	0	0,0%	435

Tabla cruzada Sexo*Valor Rams

Sexo			Valor Rams				Total
			Improbable	Condicional	Posible	Probable	
Masculino	Recuento		221	0	4	15	240
	% del total		50,8%	0,0%	0,9%	3,4%	55,2%
Femenino	Recuento		175	1	6	13	195
	% del total		40,2%	0,2%	1,4%	3,0%	44,8%
Total	Recuento		396	1	10	28	435
	% del total		91,0%	0,2%	2,3%	6,4%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,255 ^a	3	,521
Razón de verosimilitud	2,624	3	,453
Asociación lineal por lineal	,366	1	,545
N de casos válidos	435		

a. 3 casillas (37,5%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,45.

Anexo 11

Ejemplo de evaluación de la relación de causalidad de RAM de un paciente con náuseas

A. Criterio de evaluación	Número	Puntaje	B. Categorías de causalidad
a) Secuencia temporal	1	+2	(<input checked="" type="checkbox"/>) Definida ≥ 8
b) Conocimiento previo	1	+2	(2) Probable 6 - 7
c) Efecto de retiro del fármaco	8	+1	(3) Posible 4 - 5
d) Efecto de reexposición al medicamento sospechoso	4	+3	(4) Improbable ≤ 0
e) Existencia de causas alternativas	1	+1	(5) Condicional 1 - 3
f) Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad	2	0	(6) No clasificable
g) Exploraciones complementarias			Falta información
	2	0	C. Gravedad
			(1) Leve
			(<input checked="" type="checkbox"/>) Moderado
			(3) Grave
PUNTAJE TOTAL		9	

Fuente: Yepes (24)

