



**EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON ANTIBIOTICOS
CITOTOXICOS REPORTADOS EN BOGOTA DC 2008-2017**

Presentado por:

LUIS ALEJANDRO BEJARANO MORENO

JHORJAN RODRIGO SOLER ACEVEDO

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES (UDCA)
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
QUIMICA FARMACEUTICA
BOGOTA**

ABREVIATURAS

RAM: Reacciones Adversas al Medicamento

PRM: Problemas Relacionados con el Medicamento

RNM: Reacción Adversa asociada a la medicación

EAM: Evento Adverso al Medicamento

INC: Instituto Nacional de Cancerología

WHOART: Descriptores de reacción adversa

INVIMA: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos

ADN: Acido desoxirribonucleico

FDA: Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos)

N/C: no clasificable

LMA: Leucemia Mieloide Aguda

CONTENIDO

ABREVIATURAS	2
CONTENIDO	3
1. INTRODUCCION	9
2. OBJETIVOS	12
2.1. OBJETIVO GENERAL	12
2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	12
3. MARCO TEORICO	13
3.1. EL CANCER	13
3.1.1. Oncogénesis	13
3.1.2. Epidemiología del Cáncer	14
3.1.3. Epidemiología del cáncer en Colombia	14
3.2. TIPOS DE TRATAMIENTOS ANTINEOPLASICOS	15
3.2.1. Cirugía oncológica	15
3.2.2. Radioterapia oncológica	16
3.2.3. Quimioterapia	17
3.2.4. Ciclo celular	18
3.2.5. Terapia con anticuerpos monoclonales.	19
3.3. FÁRMACOS RELACIONADOS	20
3.3.1. Dactinomicina	20
3.3.2. Bleomicina	23
3.3.3. Plicamicina– Mitramicina	28
3.3.4. Mitomicina C.	30
3.3.4.1. Doxorubicina:	33
3.3.5. Daunorrubicina– Rubidomicina:	39
3.3.6. Aclarubicina:	40
3.4. GENERALIDADES DE FARMACOVIGILANCIA	43
3.4.1. Evento Adverso	43
3.4.2. Farmacovigilancia	43
3.4.3. Problemas Relacionados Con Medicamentos (PRM)	43

3.4.4.	Reacciones Negativas a la medicación (RNM)	43
3.4.5. Causalidad		43
3.4.5.	Eventos adversos según su gravedad	44
3.4.6.	Efecto Secundario	45
3.4.7.	Efecto colateral: efecto que forma parte de la propia acción farmacológica del medicamento, pero cuya aparición resulta indeseable en el curso de la aplicación (p. ej., la sequedad de boca en el curso de un tratamiento con anticolinérgicos).	45
3.4.8.	Reacción Adversa a Los Medicamentos (RAM)	45
3.4.9.	Tipos de RAM	45
3.4.10.	Clasificación De Los Problemas Relacionados Con Medicamentos (PRM)	47
3.4.11.	WHO–ART (The WHO Adverse reaction terminology)	48
3.5.	NORMATIVA Y PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA	49
3.5.1.	Decreto 677 –Abril 26 de 1995	49
3.5.2.	Resolución 2004009455 –Mayo 28 de 2004.....	49
3.5.3.	Decreto 2200 Junio 28 de 2005	49
3.5.4.	Resolución Número 1446 de 8 Mayo de 2006.....	49
3.5.5.	Resolución 1403 Mayo 14 de 2007	49
3.5.6.	Resolución 2003 de Mayo 2014	49
3.5.7.	Decreto 780 Mayo 2016.....	49
3.6.	FARMACOVIGILANCIA EN COLOMBIA	50
3.6.1.	Red Nacional De Farmacovigilancia	51
3.6.2.	Programa Nacional De Farmacovigilancia	51
4.	METODOLOGIA	52
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	56
5.1.	TIPO DE CASO (incidente - evento)	56
5.2.	TIPO DE REPORTE (ram - prm)	57
5.3.	CASOS VS FARMACO.....	59
5.4.	TIPO DE RAM	60
5.5.	Seriedad de los Reportes	61
5.6.	Causalidad De Las RAM	62
5.7.	SEXO.	63
5.8.	EDAD.....	65



5.9.	EDAD vs FARMACOS DOXORRUBICINA	66
5.10.	EDAD VS FARMACOS DAUNORRUBICINA	67
5.11.	Whoart	68
5.12.	Sub Whoart.....	70
5.13.	POSIBLES INTERACCIONES	72
5.14.	DIAGNOSTICOS RELACIONADOS	74
6.	CONCLUSIONES	78
7.	RECOMENDACIONES	79
8.	LIMITACIONES	80
9.	REFERENCIAS	81

Índice de graficas estadísticas.

GRAFICA 1 REPRESENTACION POR TIPO DE CASO DEL PROGRAMA DISTRITAL DE FARMACOVIGILANCIA ENTRE 2008-2017 CONRESPECTO A EL USO DE ANTIBIOTICO CITOTOXICOS.....	56
GRAFICA 2 REPRESENTACION POR TIPO DE REPORTES DE EVENTOS ADVERSOS DEL PROGRAMA DISTRITAL DE FARMACOVIGILANCIA ENTRE 2008-2017 CONRESPECTO A EL USO DE ANTIBIOTICO CITOTOXICOS.	57
GRAFICA 3 REPRESENTACION DE CANTIDAD DE CASOS DE REPORTES DE EVENTOS ADVERSOS DEL PROGRAMA DISTRITAL DE FARMACOVIGILANCIA ENTRE 2008 A 2017 POR ANTIBIOTICO	59
GRAFICA 4 REPRESENTACION POR TIPOS DE REACCIONES ADVERSAS ALFABETICA DE REPORTADAS AL PROGRAMA DISTRITAL DE FARMACOVIGILANCIA ENTRE 2008 A 2017	60
GRAFICA 5 REPRESENTACION DE CLASES DE SERIEDAD DE LOS DE LOS REPORTES PRESENTADOS EN EL PROGRAMA DISTRITAL DE FARMACOVIGILANCIA ENTRE 2008 A 2017	61
GRAFICA 6 REPRESENTACION DE LOS TIPOS DE CAUSALIDAD PRESENTADOS EN LOS REPORTES DE EVENTOS ADVERSOS DEL PROGRAMA DISTRITAL DE FARMACOVIGILANCIA ENTRE 2008 A 2017	62
GRAFICA 7 REPRESENTACION POR TIPO DE SEXO DE LOS REPORTES DEL PROGRAMA DISTRITAL DE FARMACOVIGILANCIA ENTRE 2008 A 2017	63
GRAFICA 8 REPRESENTACION DE GRUPOS DE EDAD POR QUINQUENIOS DE LOS REPORTES DEL PROGRAMA DISTRITAL DE FARMACOVIGILANCIA ENTRE 2008 A 2017 DE BOGOTA.....	65
GRAFICA 9 CASOS REPORTADOS POR GRUPOS DE EDAD VS DOXORRUBICINA	66
GRAFICA 10 CASOS REPORTADOS POR GRUPOS DE EDAD VS DAUNORRUBICINA	67
GRAFICA 11 CANTIDAD DE RAM PRESENTADAS POR CLASIFICACION WHOART DE LOS REPORTES DEL PROGRAMA DISTRITAL DE FARMACOVIGILANCIA ENTRE 2008 A 2017	68
GRAFICA 12CANTIDAD DE RAM PRESENTADAS POR CLASIFICACION SubWHOART REPORTES DEL PROGRAMA DISTRITAL DE FARMACOVIGILANCIA ENTRE 2008 A 2017	70
GRAFICA 12CANTIDAD DE RAM PRESENTADAS POR CLASIFICACION SubWHOART REPORTES DEL PROGRAMA DISTRITAL DE FARMACOVIGILANCIA ENTRE 2008 A 2017	70

Índice de imágenes ilustrativas.

IMAGEN 1 CIRUGIA ONCOLOGICA.....	15
IMAGEN 2 PENETRABILIDAD DE HONDAS EN RADIOTERAPIA	16
IMAGEN 3 EFECTOS TERAPEUTICOS DE LA QUIMIOTERAPIA.....	17
IMAGEN 4 REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL CICLO CELULAR	18
IMAGEN 5 ALGUNOS MECANISMOS DE ACCION DE TERAPIA DIRIGIDA CON ANTICUERPOS	19
IMAGEN 6 Estructura y mecanismo de acción de Dactinomicina.	21
IMAGEN 7 Estructura espacial de Dactinomicina	22
IMAGEN 8 Mecanismo de acción de bleomicina	24
IMAGEN 9 Estructura espacial de Plicamicina.	28
IMAGEN 10 Mecanismo de acción y estructura de mitomicina C	31
IMAGEN 11 Estructura de doxorubicina y daunorrubicina	34
IMAGEN 12 Mecanismos de acción de doxorubicina.....	35
IMAGEN 13 Estructura de Aclarubicina	41

Índice de tablas

TABLA 1 Generalidades farmacológicas de los medicamentos seleccionados.....	42
TABLA 2 Listado de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM).	47
TABLA 3 listado de terminología de reacciones adversas del programa distrital de farmacovigilancia.	48
Tabla 4 algoritmo de Naranjo y sus criterios de selección	53
TABLA 5 ESQUEMAS DE TRATAMIENTOS REPORTADOS.....	72
TABLA 6 CLASES DE DIAGNOSTICO Y SU FRECUENCIA EN LOS REPORTES.....	74
TABLA 7 PRINCIPALES DIAGNOSTICOS DONDE SE USO DOXORRUBICINA.....	75
TABLA 8 COMBINACIONES DE FARMACOS DONDE SE USO DOXORRUBICINA Y NO SE CONOCE DIAGNOSTICO	75
TABLA 9 FARMACOS USADOS EN CASOS rSIN DIAGNOSTICO.....	76
TABLA 10 DIAGNOSTICOS CON DOXORRUBICINA+VINCRISTINA	76
TABLA 11 FARMACOS USADOS EN CANCER DE MAMA	76

GLOSARIO DE TERMINOS

Citotóxico: son sustancias que por su naturaleza química generalmente generadores de radicales libres dañan el funcionamiento de las células provocando su muerte. (CASTRO I. & OTROS, 2006)

Neoplasia: es un tipo de tejido anormal el cual se caracteriza por que su tasa de replicación es demasiado alta, debido a mutaciones en el material genéticos de las células que lo componen, estos tejidos tienden a crecer con velocidad y dañar a los tejidos sanos provocando daños importantes a la vitalidad de los seres vivos incluso con consecuencias fatales. (HERRERA A. & GRANADOS M., 1994)

Ciclo celular: es el conjunto de procesos que regulan el desarrollo y proliferación celular, en términos coloquiales se dice que es el conjunto de etapas subsecuentes de vida de una célula. Entre las etapas de este ciclo se distinguen 4 fases: S (síntesis de DNA), G1 Y G2 (desarrollo y crecimiento), M (Mitosis). (Mc LENNAN A. & Otros, 2014)

Quimioterapia: terapia contra el cáncer en la cual se hace uso de medicamentos cuya finalidad es atacar a las células neoplásicas induciendo a su muerte celular por medio de mecanismos citotóxicos. (CASTRO I. & OTROS, 2006)

Antineoplásico: desde el punto de vista de la farmacología y la clínica también llamados anticancerosos se trata de un fármaco cuyos efectos terapéuticos y mecanismos de acción están enfocados a limitar el desarrollo crecimiento y proliferación de tejidos neoplásicos, estos fármacos pueden ser de origen animal o vegetal, o semisintético. (CASTRO I. & OTROS, 2006)

Antibiótico citotóxico: son un grupo de fármacos aislados de seres vivos en especial de hongos del género *Streptomyces* los cuales por si solos s por procesos subsecuentes de semisíntesis se logra variabilidad de mecanismos de acción en los tejidos neoplásicos. Su nombre se debe a que son de origen de seres vivos y su objetivo principal es eliminar células que para el caso son células cancerosas. (CASTRO I. & OTROS, 2006)

Eritema: enrojecimiento de la piel debido al aumento de sangre en los capilares puede haber varias causas por las cuales desencadene este trastorno entre las que están reacciones alérgicas a diferentes sustancias, infecciones. (Medline plus, 2017)

Rash: también llamado eflorescencia dérmica se presenta en forma de gránulos sobre la piel junto con enrojecimiento e inflamación en algunos casos las mucosas también se ven afectadas, se considera una reacción alérgica que denota que algún agente exógeno que ingreso al cuerpo es perjudicial y el sistema inmune reacciona de esta forma. (Gethi, 2017)

Disnea: es la dificultad respiratoria por parte de un paciente normalmente se manifiesta como sensación de ahogo dolor al respirar y disminución de oxígeno en sangre acompañado de mareo y nauseas. (HARRISON, 2004)

Emesis: comúnmente llamado vómito y se define como la expulsión violenta del contenido gástrico a través de la boca el vómito suele estar acompañado de náuseas mareos y malestar generalizado. (HARRISON, 2004)

Flebitis: es la inflamación de las paredes venosas la cual se puede producir por la formación de coágulos por lo general en la administración de medicamentos endovenosos también está asociada a altas velocidades de infusión. (TOP Doctors , 2017)

Extravasación: es el escape de sangre linfa u otro líquido tal como un medicamento endovenoso, desde un tubo vaso sanguíneo hacia un tejido circundante este término también se usa cuando hay procesos de metástasis en las que las células viajan entran y salen de los vasos sanguíneos hasta otros tejidos para alterarlos. (Instituto Nacional de Cancer, 2017)

Gastralgia: sensación de dolor en la zona del estómago acompañado o no de trastornos del sistema digestivo puede tener varias causas como la ingestión de alimentos contaminados o eventos de exposición a sustancias tóxicas. (JEFF, 2015)

Diaforesis: excesiva sudoración profusa que puede ser respuesta fisiológica emocional, síntoma de enfermedad o reacciones desfavorables a un tipo de medicación. (A. HORACIO, 2005)

Astenia: percepción de debilidad muscular y a menudo acompañado de fatiga y malestar generalizado al hacer trabajo de fuerza que no desaparece con el descanso. (Astenia.org, 2015)

Cianosis: es una coloración azul o violácea en los labios o dedos de manos y pies por lo general se manifiesta cuando hay problemas cardíacos o falta de oxigenación de los tejidos. (Texas Heart Institute , 2017)

Fistula: es la formación anormal de una conexión entre dos órganos o tejidos y generalmente son el resultado de una mala cicatrización ocasionada por una lesión o cirugía y en algunos casos también se producen por infecciones o procesos inflamatorios. (Medline plus, 2017)

1. INTRODUCCION

En la actualidad se sabe que los seres vivos poseen unas rutas bioquímicas complejas, las cuales están reguladas por instrucciones que se encuentran en las células, el papel donde se escriben estas instrucciones son los nucleótidos por medio de los cuales se expresan todas las sustancias que son necesarias para llevar a cabo las funciones que mantienen la vida de un organismo.

Aunque esta maquinaria es increíblemente asombrosa y compleja, en algunas ocasiones se presentan errores los que alteran estas instrucciones generando en algunos casos células que pierden el control de su capacidad de autorregularse y multiplicarse, es así como nacen los tejidos mutados llamados neoplasias. (ROJAS C. ECHEVERRIA M. & OTROS, 2016)

El concepto de cáncer o neoplasia abarca un conjunto de enfermedades con etiología, pronóstico y tratamiento específicos que tienen en común un crecimiento celular del organismo indiscriminado, autónomo, y con capacidad de esparcimiento a otros tejidos sanos (metástasis). Hay cerca de 200 tipos diferentes de cáncer, que afectan a cuatro de cada 10 personas en algún momento de su vida. (BENEDÍ J & ANGELES M, 2006)

El cáncer no es una enfermedad nueva ya que en la antigüedad se hablaba de ellos como por ejemplo en Egipto en sus famosos Papiros egipcios que datan de aproximadamente el año 1600 antes de cristo ya la describían.

Se cree que fue el médico griego Hipócrates la primera persona en utilizar la palabra “Carcinos” (cangrejo) para denominar el cáncer. En el siglo XVIII, John Hunter fue uno de los primeros en sugerir que se operara un tumor Cuando la primera autopsia fue realizada por el anatomista italiano Giovanni Morgagni en 1761, se sentaron las bases para el estudio científico del cáncer, también conocido como “la oncología”.. Cuando el microscopio moderno fue inventado en el siglo XIX, se comenzó a estudiar el cáncer y así nació el “estudio patológico moderno de cáncer”. (Gandur N., 2010)

El descubrimiento de los primeros tratamientos antineoplásicos fue accidental; Durante la Segunda Guerra mundial muchos soldados estuvieron expuestos al gas mostaza y esta eventualidad se asoció a la presencia de un número de glóbulos blancos anormalmente bajo. Se pensó entonces, que este agente podría tener un efecto similar sobre las células cancerosas y se iniciaron en la década del 40, los trabajos clínicos en pacientes con linfomas avanzados.

La respuesta fue excelente e impulsó una línea de investigación de nuevos fármacos antineoplásicos, alquilantes, antimetabolitos y antimetóticos con actividad antitumoral contra numerosos tipos de cáncer. Pero el costo/beneficio es un cociente que debe siempre analizarse ya que los efectos de destrucción celular afectan a los tejidos neoplásicos, así como

a los sanos, en especial a aquellos cuya tasa de proliferación es rápida como por ejemplo la piel y anexos. (Dr. Allevato M, 2008)

Ya en la actualidad Las neoplasias o cáncer como se conoce comúnmente; se entienden como un tejido compuesto por células que poseen un material genético desorganizado las cuales se multiplican de forma descontrolada formando así un cumulo (tumor) y se esparcen por otros tejidos dañándolos ya que están descoordinadas con los mecanismos que controlan la proliferación y muerte celular.

Este grupo de enfermedades afecta a millones de personas en el mundo y de muchas formas distintas ya que como esta enfermedad afecta directamente la funcionalidad de las células en general puede afectar todo el organismo por lo mismo y tanto existe una gran capacidad de causar daño a la salud de un ser vivo inclusive por lo general su potencial de daños al organismo lo pueden llevar hasta la muerte. (ANDERSON JR, 1982)

Los diferentes fármacos citotóxicos pueden actuar sobre una o varias fases del ciclo celular o sobre los mecanismos de control de la proliferación celular. La respuesta obtenida se relaciona directamente con la capacidad proliferativa de la célula, que está determinada por el tiempo de duplicación del tumor. En general, a mayor proliferación se prevé una mayor respuesta al tratamiento citotóxico. En la evolución del cáncer se van produciendo nuevas alteraciones genéticas que provocan una heterogeneidad celular y, por tanto, unas propiedades bioquímicas, un tiempo de duplicación y una respuesta al tratamiento antitumoral diferentes. Estos mecanismos están estrechamente ligados a la aparición de resistencias. (BENEDÍ J & ANGELES M, 2006)

La actividad terapéutica de este tipo de fármacos explica también sus efectos secundarios y su toxicidad generando síntomas como caída del cabello (alopecia), náuseas y vómitos, anemia, hemorragias, inmunosupresión, neoplasias secundarias, infertilidad, teratogenicidad, neuropatía periférica, síndrome de lisis tumoral, daño a órganos, etc.

A Estos medicamentos no les podemos clasificar sus reacciones adversas a primera vista, ya que los pacientes toman más de un solo medicamento (poliquimioterapia) y estos a su vez son altamente tóxicos ya que estos medicamentos buscan atacar la células tumorales, en su efecto también tienen toxicidad con las células normales, ello aumenta que tenga más efectos secundarios y también se manejan dosis muy altas lo cual hace un estrecho margen terapéutico; es por esto que se presentan los síntomas algunos de los cuales ya mencionados anterior mente (CHABNER B, 2017)

Por esta razón las probabilidades de que muchos organismos sean afectados aumentan exponencial mente, partiendo de esto y considerando al ser humano como estos organismos vivientes hay muchas personas que padecen de este tipo de enfermedad, así como se puede constatar por datos ofrecidos por entes gubernamentales.

Según la Organización Mundial de la Salud OMS en sus datos referentes a la prevalencia del cáncer se habla de que es la segunda causa de muerte en el mundo ya que en 2015 ocasiono 8,8 millones de muertes casi una de cada 6 muertes del mundo tiene como causa esta enfermedad, además de esto se provee que el número de nuevos casos anuales aumente aproximada mente un 70% en los próximos 20 años.

En cuanto a la atención se estima que el descubrimiento de cáncer en estadios avanzados y la falta de su diagnóstico son problemas frecuentes por problemas en el sistema de salud, e 2015 solo el 35% de los países de ingresos bajos contaban con atención para el 90% de su población. (OMS Centro de prensa, 2017)

Una de las alternativas para el tratamiento existentes en la actualidad de este grupo de enfermedades son los antibióticos citotóxicos; se trata de un grupo de medicamentos obtenidos de microorganismos, enfocados a actuar sobre las células bloqueando o disminuyendo la velocidad de la multiplicación celular y esto con el objeto de reducir la tasa de crecimiento de un tejido cancerígeno; pero como estos tejidos estas hechos con células del mismo organismo al que atacan son muy similares en cuanto a que poseen algunas rutas metabólicas y poseen algunas características de las células sanas y esta similitud se traduce en que los tratamientos existentes aun carezcan de un buen nivel de especificidad es decir que existe daño colateral a los tejidos sanos en especial a los que tiene un alta tasa de renovación como la piel las mucosas. Si bien carecen de especificidad adicional de sus efectos secundarios, estos tratamientos pueden desembocar en la cura de un paciente o en el aumento y mejora de la calidad de vida de este así mismo se han descrito varias indicaciones terapéuticas. (FORT E, 2016)

Por lo cual es de vital importancia considerar las variables farmacológicas de los posibles eventos adversos, así como su seriedad, gravedad y la cantidad de reacciones adversas para tener una idea sobre los datos del costo beneficio del uso de estos fármacos.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

- a. Caracterizar los casos de eventos adversos y problemas relacionados con antibióticos citotóxicos reportados al Programa Distrital de Farmacovigilancia en la ciudad de Bogotá D.C. entre los años 2008 y 2017.

2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a. Determinar la causalidad y seriedad de las reacciones adversas relacionadas con el uso de antibióticos citotóxicos reportados en Bogotá D.C. 2008 a 2017.
- b. Señalar cuáles reacciones adversas son las más representativas mediante los descriptores Whoart.
- c. Determinar las variables de edad, sexo, y las propias de Farmacovigilancia para los eventos adversos y reacciones adversas y problemas relacionados con antibióticos antineoplásicos.

3. MARCO TEORICO

3.1. EL CANCER

Es un grupo de enfermedades que se caracterizan por el surgimiento de un trastorno del equilibrio en los mecanismos celulares de proliferación y muerte celular. Esta anomalía provoca que se suscite el nacimiento de un clon celular, el cual tiene la capacidad de afectar el equilibrio celular en los mecanismos ya mencionados, en las células adyacentes diseminándose así de forma estática o hacia sitios distantes este último paso llamado metástasis; formándose de esta manera, nuevas colonias que se desarrollan en tejidos cancerosos.

Con frecuencia muy alta estas circunstancias desembocan en la muerte de los individuos debido al deterioro de la funcionalidad de los órganos afectados.

Con los avances en genética se ha podido establecer que los genes tienen protagonismo en la regulación de los mecanismos de diferenciación y proliferación celular. (HERRERA A. & GRANADOS M., 1994)

3.1.1. Oncogénesis

Distintos factores de riesgo asociados a la aparición de cáncer no son las causas directas del desarrollo de este trastorno, sino que son indicadores de los factores reales o etiológicos directamente relacionados con la modificación de los mecanismos genéticos desencadenantes de la metamorfosis biomolecular de un tejido sano a la forma maligna o cancerosa este proceso de transformación se le conoce como Oncogénesis O carcinogénesis.

Debido a que el ser vivo en general está expuesto perpetuamente a las condiciones ambientales y químicas del ambiente, se establece una relación entre el metabolismo químico del interior de un organismo versus las condiciones del entorno sobre las que subsiste.

Es por esto por lo que se asocian gran variedad de sustancias y factores ambientales a la alteración del material genético y estos cambios se traducen en la disfunción de ciertos grupos genéticos. Oncogenes, hay tres tipos los primeros son responsables de la proliferación celular y normal mente están activos, en etapas embrionarias del desarrollo en un organismo; genes supresores de tumores: estos genes regulan de forma negativa la aparición de tumores y se encargan de activar la maquinaria dispuesta, para iniciar la muerte celular programada o apoptosis cuando la célula es inviable, previniéndose así su proliferación y genes reparadores del ADN: como su nombre lo indica su función es reparar los errores de corte y adición de secuencias

de ADN previniendo la expresión de instrucciones genéticas alteradas que dan lugar a células cancerosas. (HERRERA A. & GRANADOS M., 1994)

3.1.2. Epidemiología del Cáncer

La información disponible sobre el fenómeno de este trastorno es innumerable ya que millones de personas en el mundo sufren por estas enfermedades ya que tiene mucha incidencia en la población mundial y cada vez atacan a más personas anualmente se observa la tendencia al crecimiento de estos casos.

La agencia internacional para la investigación del cáncer IARC estimó para el año 2008 una incidencia de 12.4 millones de casos: 7.6 millones de muertes; en concordancia en 2008 la población mundial se estimaba en 6.7 mil millones de personas y se espera un aumento de 8.3 millones de casos para 2030, es decir que la tendencia en la incidencia de casos se triplicó en el primer 1/3 del siglo XX; al mismo se estima que la mitad de estos nuevos casos y 2/3 de las muertes se darán en países de bajos y medianos ingresos económicos lo que nos incluye como nación colombiana. (HERRERA A. & GRANADOS M., 1994)

3.1.3. Epidemiología del cáncer en Colombia

El Observatorio Nacional de Cáncer Colombiano ONC revela que la tasa de incidencia ajustada por edad para todos los tipos de cáncer exceptuado el de piel, durante el periodo de 2002 al 2005 fue de 186,6 casos por cada 100.000 habitantes masculinos y 196,9 para las mujeres entre los hombres las principales localizaciones del cáncer en orden descendente fueron próstata, estómago, pulmón, colón, recto y linfomas Hodking; en cuanto a las mujeres respectivamente mama, cérvix, tiroides estómago colon, recto y ano. Para el caso de los niños el cáncer no representa más del 3% de los casos nuevos en la nación, sin embargo, estos casos tienen una mortalidad muy alta enfáticamente para las leucemias agudas.

En cuanto a la variabilidad regional de los casos de cáncer es muy amplia ya que no es homogénea su distribución geográfica en contraste se encuentran distintos patrones en distintas zonas geográficas, encontrándose datos de mortalidad relacionados por tipos de cáncer como por ejemplo mayor riesgo de mortalidad en cáncer de estómago para las personas en la zona andina, cáncer de mama con mayor riesgo de mortalidad en mujeres socioeconómicamente favorecidas, cáncer de cuello uterino mayor riesgo de mortalidad para mujeres en zonas alejadas marginadas económica mente y cerca a riveras de ríos grandes; cabe aclarar que el cáncer de cuello uterino y de estómago son encontrados como los de mayor mortalidad e incidencia.

En general la tendencia del aumento de mortalidad va en aumento en Colombia tanto en población geriátrica, adultez e infantil. Se estima que para el año 2015 serán aproximadamente 43.804 en todas las edades por género masculino 21.516 y femenino 22.288 también se establece el porcentaje de muertes de los tipos de cáncer con mayor incidencia en Colombia por orden descendente son: cáncer de estómago con 14,9%, pulmón 12,3%, próstata 7,3% y mama 6,2%. (OSPINA M. HUERTAS J. & OTROS, 2015)

3.2. TIPOS DE TRATAMIENTOS ANTINEOPLASICOS

los avances en investigación clínica han permitido el desarrollo de varios tratamientos en concordancia con la multiplicidad de formas de cáncer existentes de esta forma podemos agrupar estos tratamientos en tres tipos generales que por lo general se alternan entre unos y otros ya que son determinados según el tipo y estadio de cáncer.

Tenemos entonces los siguientes tratamientos cirugía oncológica, quimioterapia, radioterapia oncológica, terapia de anticuerpos monoclonales (HERRERA A. & GRANADOS M., 1994)

3.2.1. Cirugía oncológica

la cirugía es el tratamiento que se lleva a cabo por medio de la extirpación del tejido anormal para posterior mente eliminar con otros métodos el tejido restante. Es un método idóneo en muchos casos de cáncer y posee muchas ventajas sobre otros tratamientos a pesar de ser invasiva representa una forma eficaz porque permite obtener la pieza tumoral la cual contiene información sobre el tratamiento complementario después de la ejecución de la cirugía. También la cirugía permite realizar procedimientos de reconocimiento para procesos de diagnóstico en algunos casos en especial cuando los tumores están encapsulados es decir son benignos. (HERRERA A. & GRANADOS M., 1994)

IMAGEN 1 CIRUGIA ONCOLOGICA



Tomada y modificada de (E. VILLASEÑOR, 2017)

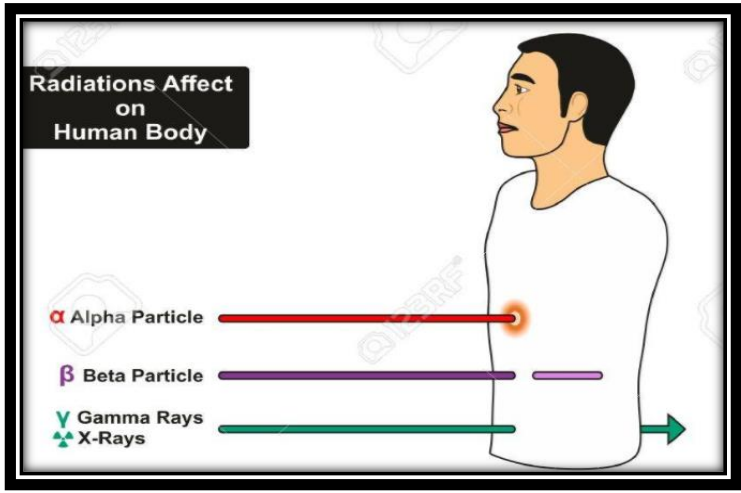
3.2.2. Radioterapia oncológica

En complemento con otros tipos de tratamientos la radioterapia abarca dos aspectos principales del tratamiento oncológico el diagnóstico por medio de la detección de emisiones gama de radio fármacos, y la irradiación de tejidos anormales por medio de emisores de radiaciones beta ionizantes que afectan el ADN de estas células cancerosas.

Por medio de valerse de las distintas propiedades físicas y la variedad de tipos de radiación los fenómenos producidos en los tejidos son utilizados para tratar varios tipos de cáncer en distintas etapas. (HERRERA A. & GRANADOS M., 1994)

Los efectos biológicos de la radiación en las células conducen a la formación de radicales libres HO^{\cdot} H^+ los cuales son hipereactivos con las uniones covalentes del material orgánico en especial afectan las cadenas de material genético, en respuesta a estas agresiones radioinducidas la células posee mecanismos de reparación de eficacia y rapidez variables; de la comparación de estas variabilidades entre células sanas y cancerosas se establecen las dosis en la aplicación de radiación ionizante en humanos (radioterapia). (HERRERA A. & GRANADOS M., 1994)

IMAGEN 2 PENETRABILIDAD DE HONDAS EN RADIOTERAPIA



Tomado y modificado de (U SHUTERSTOCKS , 2017)

Las radiaciones α y β son usadas con fines de tratamiento a tejidos cancerosos; el tipo α incide en los tejidos superficiales y la radiación β como tiene un poder de penetración en tejidos internos ya que sobre pasa capas superficiales de cuerpo. Para el caso de las radiaciones γ como penetran el cuerpo humano se usan como medios de diagnóstico en conjunto con radiofármacos emisores gama como el Tc99m

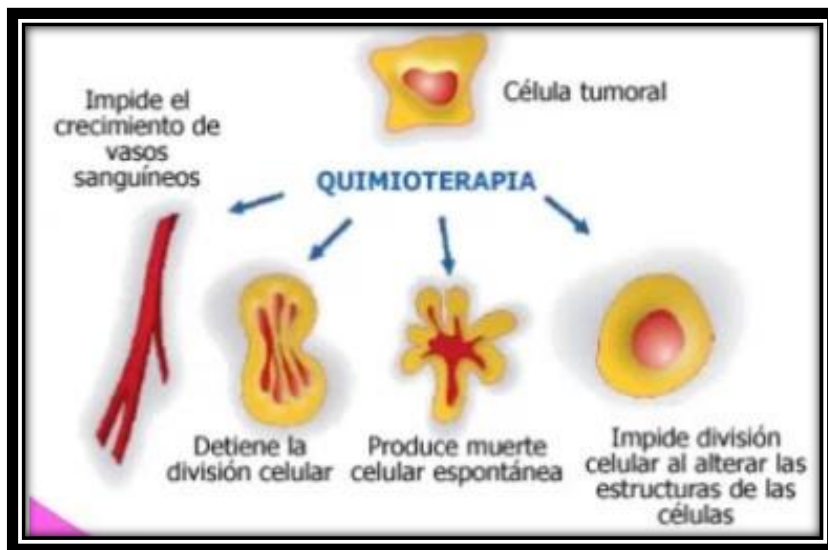
3.2.3. Quimioterapia

Esta está definida como el uso de fármacos cuya finalidad es atacar las células neoplásicas induciendo a la muerte celular. Este grupo de tratamientos es originario de observar la hipoplasia linfóide es decir la disminución del tejido de un linfoma en la médula ósea, estos efectos encontrados en personas expuestas a una explosión de un barco usado como almacén de gas mostaza arma química usada en la segunda guerra mundial. Luego de esto se desarrollaron pruebas clínicas en personas que padecían linfomas viéndose una reducción en la carga del tumor.

Posteriores años se han diseñado distintos agentes con fines farmacológicos, con distintos mecanismos de acción que propician la toxicidad de células tumorales (efecto citotóxico), ya sea dañando el DNA Directa mente o afectando su síntesis en las rutas de su metabolismo.

Estos tratamientos han logrado mejorar las posibilidades de esperanza de vida en muchos pacientes del mundo por un lado se usan antes del tratamiento quirúrgico para disminuir la radicalidad de proceso quirúrgico; también da una esperanza de vida en los cánceres que realizan metástasis y se trasladan a otras partes del organismo. (HERRERA A. & GRANADOS M., 1994)

IMAGEN 3 EFECTOS TERAPEUTICOS DE LA QUIMIOTERAPIA



Tomado y modificado de: (LOPEZ H, 2016)

Cabe aclarar que estos distintos efectos son logrados con la combinación de distintos agentes quimioterapéuticos puesto que por lo general estos agentes cuentan con uno o dos de estos efectos ya que sus mecanismos de acción son variados.

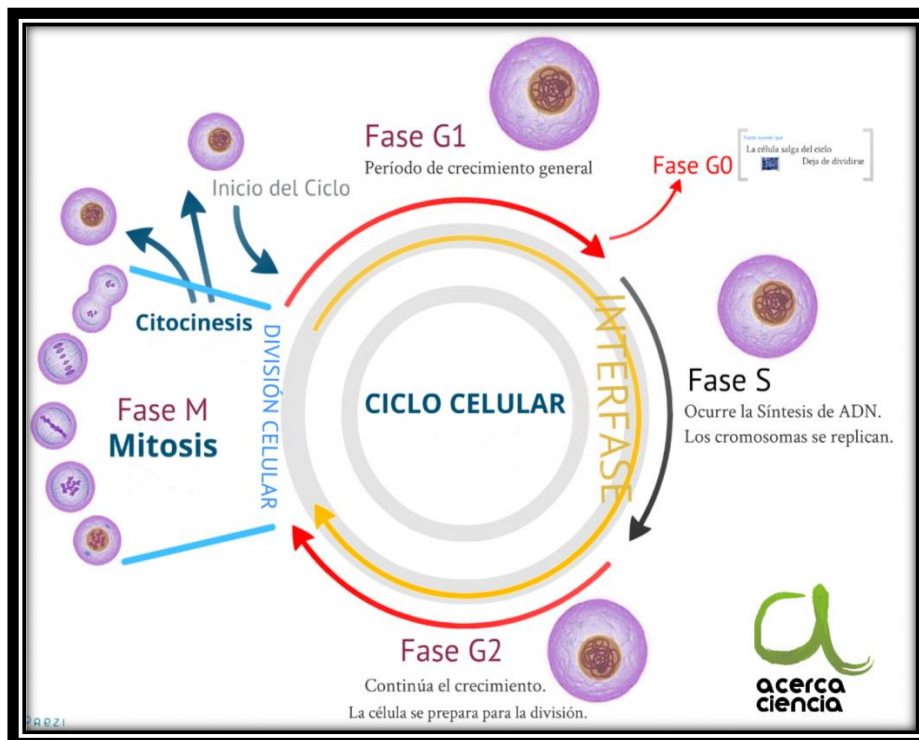
3.2.4. Ciclo celular

Los mecanismos de acción de los agentes quimioterapéuticos actúan durante las diferentes etapas del ciclo celular, las cuales están definidas como el conjunto de sucesos que regulan el desarrollo la proliferación y muerte celular, en términos coloquiales es el ciclo de vida de una célula.

En este ciclo se pueden destacar dos sucesos importantes en este ciclo primero de duplicación del ADN y luego encontramos la división celular; en cuanto a las fases son 4 G1, S, G2 Y M.

La fase “S” (síntesis) está encargada del proceso de la síntesis del ADN mientras que la fase “M” (mitosis) está destinada a la división celular; las fases G1 y G2 comprenden la interfase celular un periodo en donde las células se desarrollan y crecen sustancialmente en la siguiente grafica se ilustra este ciclo. (Mc LENNAN A. & Otros, 2014)

IMAGEN 4 REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL CICLO CELULAR

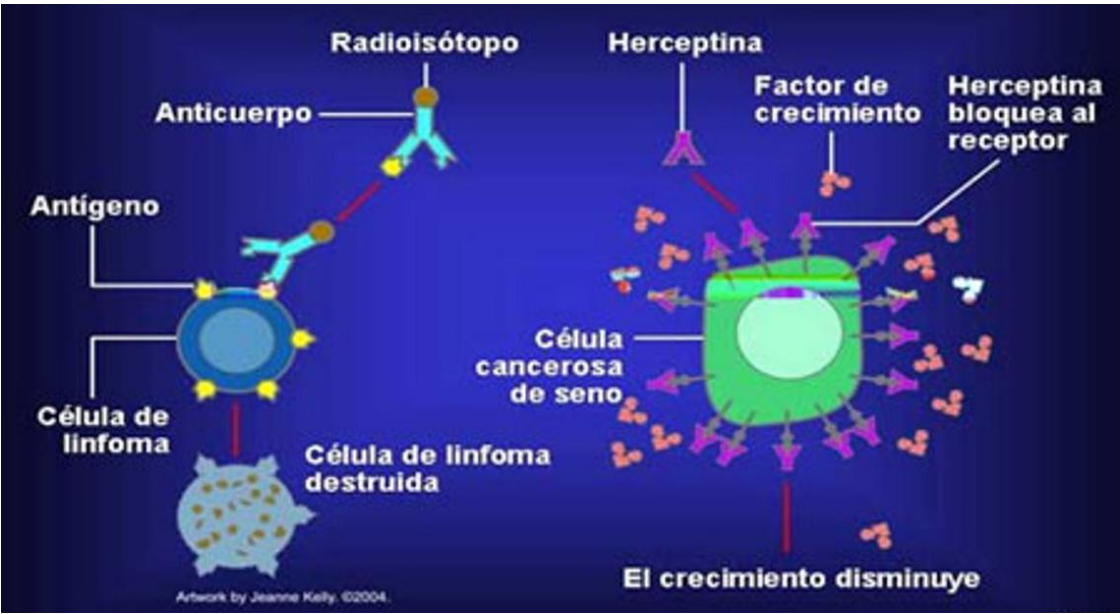


Tomado y modificado de: (Audesirk T. & Byers B., 2017)

3.2.5. Terapia con anticuerpos monoclonales.

En busca de mecanismos de acción más específicos con los adelantos en bioquímica molecular se han identificado las vías de señalización relacionadas con el desarrollo tumoral y como por medio de estos mismos mecanismos de señalización celular se puede interferir en estos procesos es así como nacen estos nuevos medicamentos los cuales representan los últimos avances en clínica y farmacología por medio del uso de anticuerpos induciendo o reprimiendo distintas vías de señalización en pro de la eliminación del tejido neoplásico.

IMAGEN 5 ALGUNOS MECANISMOS DE ACCION DE TERAPIA DIRIGIDA CON ANTICUERPOS



Obtenido y modificado de: (INFO PRIMICIAS INMUNOTERAPIA, 2016)

3.3. FÁRMACOS RELACIONADOS

Los antibióticos antitumorales son un grupo de fármacos aislados de los hongos del género *Streptomyces* de los cuales se han aprovechado las estructuras de los núcleos químicamente activos conocidos de estos agentes para sintetizar varios grupos lográndose variabilidad en los mecanismos de acción.

Los antibióticos exhiben una amplia gama de propiedades biológicas y químicas, pero parecen compartir características de intercalaciones en las cadenas de ADN así como la inducción y la formación de radicales libres en las células cancerosas; la suma de estos dos mecanismos conllevan a que se propicie una insuficiente replicación, transcripción o transducción del ADN a ARN entre los grupos más importantes tenemos: mezclas de péptidos como bleomicina, Antraquinonas (incluyendo antraciclinas daunorrubicina, Bleomicina, Dactinomicina).

La toxicidad de estos fármacos es variada, pero en general es alta por lo que es una de las principales complicaciones por las cuales tienen dificultad el uso de los mismos. Todos estos antibióticos se pueden administrar por vía intravenosa y bleomicina es el único que se puede administrar subcutánea o intramuscularmente. (CASTRO I. & OTROS, 2006)

3.3.1. Dactinomicina.

Origen: Es un fármaco citotóxico de clasificado como alquilante, y este es obtenido del microorganismo *Streptomyces parvulus*.

Indicaciones: sarcoma de Ewing, el tumor trofoblástico gestacional, el tumor de Wilms, rabdomiosarcomas, neuroblastomas y como tercera línea de quimioterapia en sarcomas de partes blandas como testículos.

Farmacocinética:

Absorción: pobre al tracto gastrointestinal y es extremadamente irritante en las mucosas gástricas, debe ser administrado solo por vía IV. Su unión a proteínas es solo de 5 %.

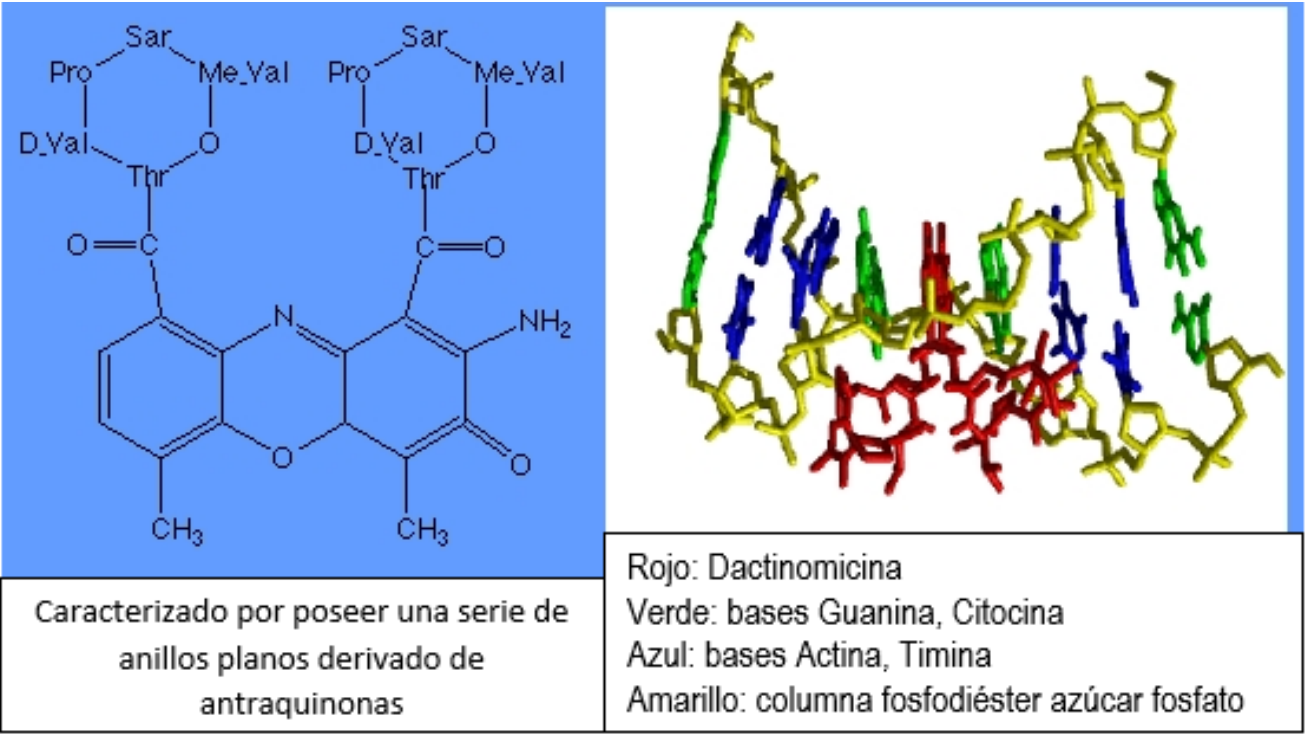
Distribución: Tiene afinidad por médula ósea y células tumorales, glándulas submaxilares, hígado y riñones ya que se encuentra en altas concentraciones en estos tejidos. Baja permeabilidad en barrera hematoencefálica. Atraviesa la placenta.

Metabolismo: Posee un metabolismo rápido con pico máximo en suero de 2 a 5 min; Su metabolismo en el hígado es mínimo.

Excreción: La eliminación es biliar de 50 a 90 %. Se excreta por las heces (\pm 14 %) y por la orina (\pm 10 %) como fármaco intacto hasta 7 días después de suministrado. La vida media de eliminación es 35-36 h. (CALVO D., 2010)

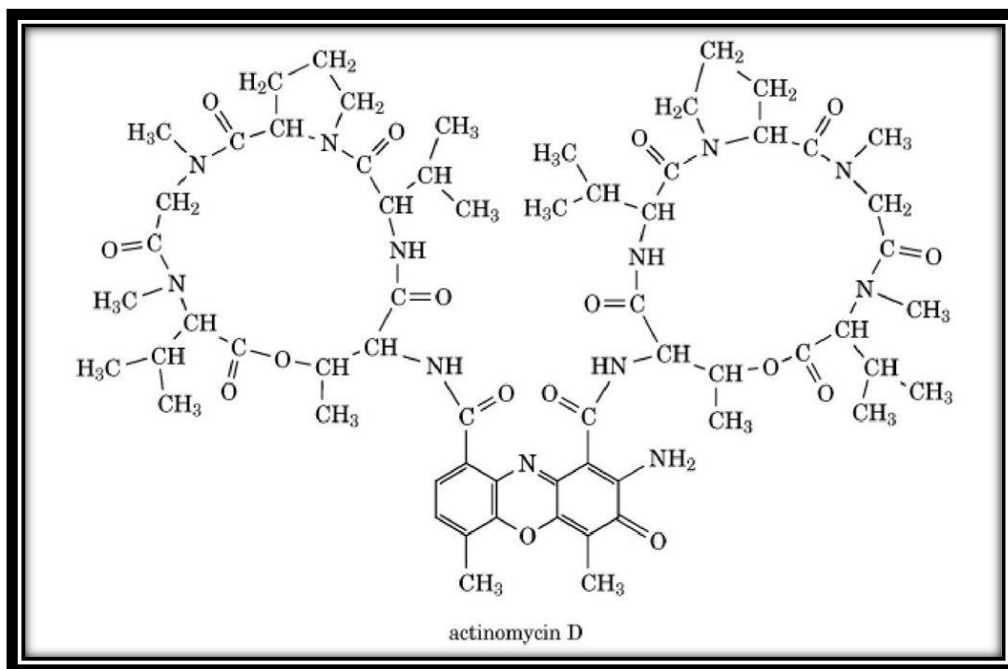
Mecanismo de acción: Entra a la célula por difusión pasiva actúa sobre la fase G1 del ciclo celular inhibiendo la síntesis directa de ácidos nucleicos propiciada por el dañando la estructura del ADN formando complejos de forma selectiva; la mitad cromófora de la molécula tiene afinidad por la guanina que constituye un componente del ADN uniéndose así de dos posibles formas, al interior de una cadena o al interaccionar con dos o más de ellas, impide específicamente el proceso de síntesis del ARN ribosoma al impedir el avance de la RNA polimerasa por las cadenas de ADN impidiéndose la etapa de transcripción, activando mecanismos de muerte celular programada. (CALVO D., 2010).

IMAGEN 6 Estructura y mecanismo de acción de Dactinomicina.



Tomado y modificado de: (MACKERELL A., 2003)

IMAGEN 7 Estructura espacial de Dactinomicina



Tomado y modificado de: (MACKERELL A., 2003)

Se puede observar que los dos grupos más voluminosos son los que contienen el área más reactiva de la molécula los cuales son los encargados de las interacciones moleculares hasta la formación de los enlaces covalentes con guanina en la cadena de DNA.

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a la actinomicina D o a cualquier componente de la fórmula.

Pacientes con depresión de la médula ósea e infecciones virales recientes como varicela o herpes zoster ya que las células encargadas de la respuesta inmune tienen a estar en una proporción baja.

Reacciones adversas:

Frecuentes: diarrea, estomatitis, mielosupresión con leucopenia (nadir entre 14 y 21 días), náuseas y vómitos que comienzan de 1 a 6 h después de administrada la actinomicina D.

Ocasionales: fiebre, escalofríos, dolor, flebitis, ascitis, hepatomegalia, elevación transitoria de las enzimas hepáticas.

Interacciones: asociado con la doxorubicina aumenta la cardiotoxicidad. Puede disminuir los efectos de la vitamina K. Suele elevar la concentración de ácido úrico y hacer necesario el ajuste de la dosis de antigotosos.

Los anestésicos halogenados inhalados incrementan la toxicidad hepática. Se ha reportado toxicidad hepática severa en algunos pacientes con ascitis (no irradiados) y en los cuales se asoció vincristina. Incrementa los efectos tóxicos de las radiaciones sobre los pulmones.

Raras: alopecia, foliculitis superficial de la cara y tronco, fenómeno de “recuerdo” de los sitios previamente irradiados, hipocalcemia, reacciones anafilactoides tipo 1, anorexia, enrojecimiento de la cara y tronco y segundos tumores primarios.

(CASTRO I. & OTROS, 2006)

3.3.2. Bleomicina

Origen: es una mezcla de 13glicopeptidos aislados de un caldo de cultivo del hongo *Streptomyces verticillus* el componente activo de este fármaco es el péptido A2 que constituye por lo general el 70 del aislado.

Indicaciones: neoplasias malignas hematológicas: enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin y linfomas cutáneos. Tumores sólidos: cáncer de laringe, de cérvix uterino, de pene, testicular, de vulva, melanoma, ovario y en algunos tipos de sarcomas en segunda o tercera línea, carcinomas de células escamosas y agente esclerosante para derrames pleurales.

Farmacocinética:

Absorción: Se absorbe pobremente a través del tracto gastrointestinal y debe administrarse por vía parenteral. Después de la administración intravenosa, el fármaco se distribuye a los espacios intracelulares y extracelulares en 10-20 minutos. Después de la administración intramuscular, las concentraciones máximas son sólo una décima parte de los que se producen después de la administración IV.

Distribución: principalmente en los tejidos de la piel, los pulmones, los riñones, el peritoneo, y vasos linfáticos. Sólo el 10% de una dosis se une a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo: extenso por una cisteína-proteinasa específica, la bleomicina-hidrolasa. La bleomicina hidrolasa se encuentra en la mayoría de los tejidos excepto para los pulmones y la piel, que son los sitios principales de la toxicidad.

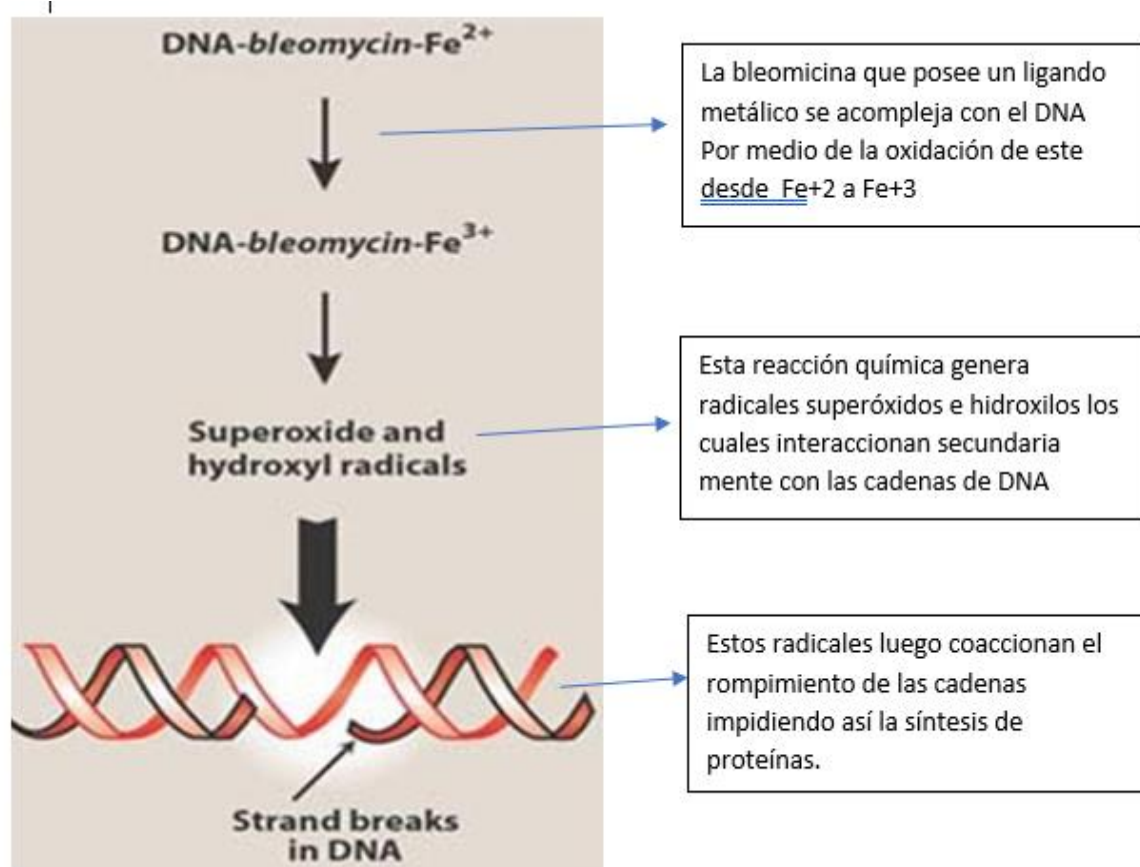
Excreción: principalmente por los riñones. Aproximadamente el 45-70% de una dosis se puede recuperar en la orina en las primeras 24 horas.

Semi-Vida O Vida Media: en pacientes con función renal normal es de 4-9 horas. El aclaramiento de la bleomicina se correlaciona bien con el aclaramiento de creatinina. Es necesario el ajuste de la dosis es necesario en los pacientes con aclaramiento de creatinina de menos de 50 ml / min.

Mecanismo de acción: Ejerce sus efectos citotóxicos afectando directamente las cadenas de ADN al unirse con este formando enlaces covalentes, también posee otras posibles vías de citotoxicidad por medio de la peroxidación lipídica al genera radicales libres y la posible degradación oxidativa de ARN

Sus efectos sobre el ADN específicamente se dan por los siguientes sucesos: formación del bleomicina-(Fe)-oxígeno, este complejo solo se forma con ciertas secuencias de bases nitrogenadas por medio de interacciones electrostáticas en las cadenas, estas interacciones químicas producen roturas de una o las dos hélices del material genético, perdiéndose su continuidad.

IMAGEN 8 Mecanismo de acción de bleomicina



Tomado y modificado de: (SÖNMEZ ÖZLEM S., 2017)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la bleomicina: Debido a la posibilidad de una reacción anafilactoide, se recomienda que se observe al paciente durante 24 horas después de la dosis de prueba.

Pacientes que han recibido o están recibiendo radioterapia torácica, e historial de consumo de tabaco, debido a un mayor riesgo de toxicidad pulmonar.

Pacientes con neumonitis infecciosa: deben ser tratados inmediatamente. Los pacientes con una infección pulmonar deben ser tratados antes de la iniciación de la terapia bleomicina. Debido a la sensibilización del tejido pulmonar por bleomicina, los pacientes que han recibido bleomicina están en mayor riesgo de desarrollar toxicidad pulmonar cuando se administra oxígeno durante la cirugía.

Pacientes con insuficiencia renal: Requieren un ajuste en dosis debido a un aumento del riesgo de toxicidad pulmonar debido a una disminución del aclaramiento de bleomicina). Se han sugerido varios diferentes nomogramas de dosificación, pero ninguno ha sido validado clínicamente.

Pacientes con enfermedad de Raynaud (trastorno vascular periférico): Se debe utilizar con precaución. Se ha descrito el fenómeno de Raynaud en pacientes tratados con bleomicina en monoterapia en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

Evitar extravasación: La bleomicina es irritante, y puede causar necrosis si se extravasan altas dosis de una solución concentrada. Los pacientes que reciben la administración intramuscular o subcutánea de bleomicina pueden estar en mayor riesgo para el desarrollo de una reacción local.

Vacunación: Durante la quimioterapia o la radioterapia debería evitarse debido a la respuesta de anticuerpos es subóptima. La vacunación debe preceder al inicio de la quimioterapia por > 2 semanas. Los pacientes bajo tratamiento quimioterápico no se deben exponer a otras personas que recientemente hayan recibido la vacuna antipoliomielítica oral (OPV).

La vacunación contra el sarampión, las paperas y la rubéola no está contraindicada para los contactos cercanos, incluyendo profesionales de la salud, de los pacientes inmunocomprometidos.

Inmunoglobulinas: La Inmunoprofilaxis pasiva puede estar indicada para personas inmunocomprometidas en lugar de, o además de, la vacunación.

La bleomicina se clasifica dentro de la categoría D (teratogénico) de riesgo en el embarazo y puede dañar al feto cuando se administra durante el embarazo.

Reacciones adversas:

Neumonitis intersticial: Es el efecto adverso más grave asociado con la terapia con bleomicina, y puede progresar a la fibrosis pulmonar y la muerte.

Toxicidad pulmonar: Parece ser dependiente de la dosis. La toxicidad es más probable tiene lugar cuando las dosis acumulativas de bleomicina son más de 400 unidades; sin embargo, dosis tan bajas como 150 mg aún pueden causar toxicidad pulmonar.

Disnea, y Tos: El síntoma más temprano asociado con la toxicidad pulmonar por bleomicina es la. La enfermedad progresa lentamente durante varias semanas. Los derrames pleurales son infrecuentes.

Síndrome de dolor torácico agudo: Se ha descrito la aparición Repentina; Este síndrome puede ser sugestivo de pleuropericarditis.

Toxicidad mucocutánea: Se produce en aproximadamente el 50% de los pacientes que reciben bleomicina.

Toxicidad de la piel: es por lo general una toxicidad tardía que se desarrolla en la segunda y tercera semana de tratamiento después de que se hayan administrado 150-200 unidades de bleomicina. La toxicidad dermatológica parece estar relacionado con la dosis acumulativa bleomicina.

Signos y Síntomas relacionados:

dermatitis, alopecia difusa reversible, hiperestesia, hiperqueratosis, decoloración de las uñas, parestesias, prurito, Inflamación de mucosa bucal, urticaria, hiperpigmentación e hiperqueratosis (aparecen más a menudo en las manos y pliegues de la piel.)

Fiebre y los escalofríos: son frecuentes después de la administración de bleomicina. Hasta un 60% de los pacientes experimentan fiebre, incluso después de la administración intrapleural.

Las náuseas/vómitos y anorexia: son leves y autolimitados durante el tratamiento con bleomicina. La anorexia y pérdida de peso son comunes y pueden persistir mucho tiempo después de suspender el tratamiento con bleomicina.

Reacciones idiosincráticas o anafilactoides: Pueden ocurrir después de la administración de bleomicina en aproximadamente el 1% de los pacientes con linfoma; La reacción puede ser inmediata o retardada en varias horas, y por lo general se produce después de la primera o segunda dosis.

Flebitis: Las infusiones intravenosas de bleomicina se han asociado con una reacción en el lugar de inyección

Signos y Síntomas relacionados:

Dolor localizado durante la administración intrapleural, Eritema, gangrena digital han sido reportados secundarios a extravasaciones de bleomicina.

(Equipo de redacción de IQB, ANMAT - Argentina), 2014)

Interacciones:

Cisplatino: puede afectar la eliminación renal de la bleomicina en el tiempo.

La nefrotoxicidad acumulativa de cursos repetidos de cisplatino puede disminuir el aclaramiento renal de la bleomicina y aumentar el riesgo de toxicidad pulmonar.

Fármacos Que Produce Nefrotoxicidad: Aminoglucósidos, anfotericina B, bacitracina sistémica, ciclosporina, foscarnet, diuréticos de asa, pentamidina, polimixina B sistémica, tacrolimus, y vancomicina.

El uso de oxígeno inhalado durante o después de la terapia con bleomicina puede aumentar el riesgo de neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar;

Oxígeno: debe ser administrado sólo si es absolutamente necesario y, sólo en la concentración mínima necesaria.

Citoquinas: filgrastim (G-CSF) o sargramostim (GM-CSF), puede aumentar la toxicidad pulmonar.

Vacunas: para los tipos virus in vivo se deben administrar sólo cuando sea claramente necesario durante tratamiento, debido a la potenciación de la replicación del virus, reacciones adversas a los virus, y el estado inmunodeprimido del paciente.

Agentes Antineoplásicos: pueden disminuir la absorción de los comprimidos de digoxina debido a sus efectos adversos sobre la mucosa gastrointestinal; la reducción en la absorción de la digoxina en comprimidos ha dado lugar a concentraciones en plasma que son 50% de los niveles de pretratamiento y ha sido clínicamente significativa en algunos pacientes. (CASTRO I. & OTROS, 2006)

3.3.3. Plicamicina– Mitramicina

Obtención: Genero: Streptomyces Familias: S. taurosporeus, S.plicatus, S. argillaceus y S. tanashiensis. (CALVO D., 2017)

Indicaciones: Enfermedad de Paget, cáncer testicular, leucemia mielógena crónica en crisis blástica, hipercalcemia maligna. Diagnóstico como colorante fluorescente de tumores óseos (Geoffrey R. Weiss, 1998)

Farmacocinética

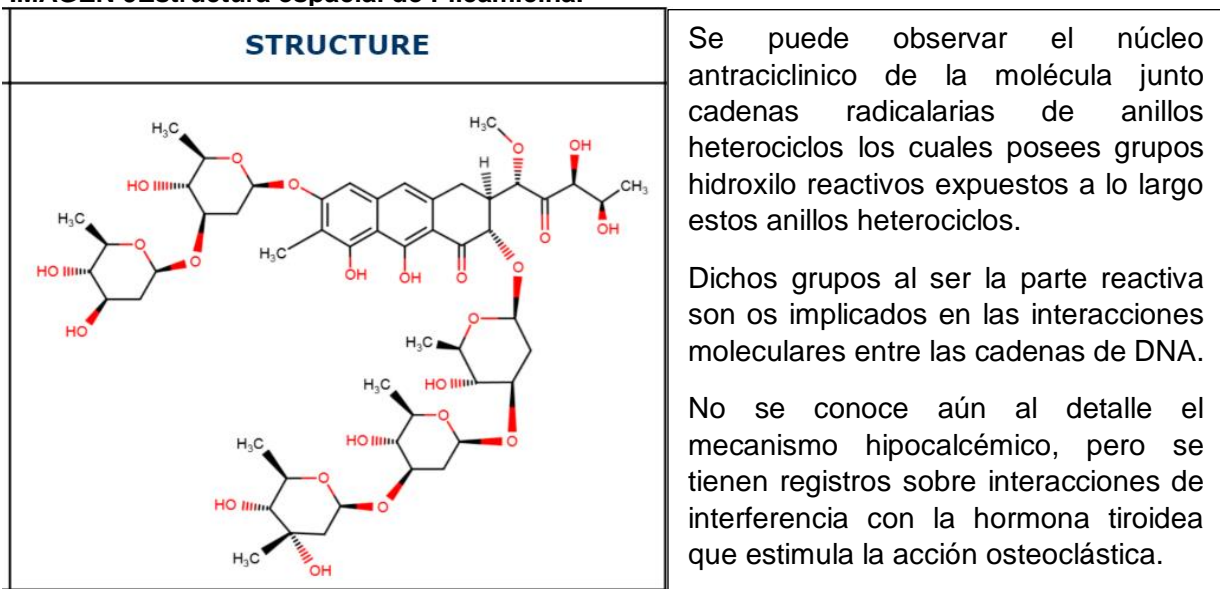
Absorción: No se une a proteínas. Atraviesa BHE. Los niveles en Líquido Cefalorraquídeo son similares a los plasmáticos al cabo de 4-6 horas.

Distribución: Puede localizarse en áreas de resorción activas del hueso. En hipercalcemia, la respuesta se inicia a las 12 h, con pico de respuesta a las 48-72 h y duración de 3-9días.

Eliminación: Eliminado rápidamente por vía renal: el 25% en las dos primeras horas, excretándose el 40% antes de las 15 horas.

Mecanismo de acción: posee cierta especificidad en la fase S del ciclo celular interfiriendo en la síntesis de ADN y en especial la síntesis de ARN al formar aductos en las cadenas de material genético con la guanina impidiendo la unión de la polimerasa. También actúa sobre el metabolismo de calcio posiblemente suprimiendo la resorción ósea (degradación de osteocitos).

IMAGEN 9 Estructura espacial de Plicamicina.



Tomado y modificado de (Zimmerman H., 2014)

Contraindicaciones advertencias:

Hipersensibilidad al medicamento,

Desordenes de la coagulación o trombocitopenias

Embarazo y lactancia

Insuficiencia renal o hepática

Estados de desorden electrolítico.

Efectos Adversos:

Cardiovasculares:

Trombocitopenia severa con prolongación del tiempo de protrombina

Disminución en los factores de coagulación II, V, VII y X.

Epitaxis (sangrado nasal)

hematemesis (vómitos con sangre)

Hemorragia gastrointestinal severa.

Disminución de fibrinógeno

Síndrome de coagulación intravascular diseminada.

Gastrointestinales:

Anorexia Náuseas y vómitos (inicio 1-2 horas desde administración duración 12-24 horas).

Estomatitis y diarreas frecuentes.

Alteraciones hepáticas con dificultades para la síntesis de los factores de coagulación con aumento de bilirrubina y enzimas hepáticas

Dermatológicos:

La alopecia no es frecuente.

Hiperpigmentación

Descamación Hiperqueratosis

Enrojecimiento

Edema facial

Erupciones en la piel

Renales:

Nefrotoxicidad renal con proteinuria en aproximadamente la mitad de los pacientes.

Hematuria, aumento de creatinina.

Otros:

Toxicidad SNC dependiente de la dosis (dolor de cabeza irritabilidad, letargo, somnolencia, depresión).

Son frecuentes las alteraciones en los electrolitos (disminución del calcio, fósforo y potasio séricos).

Interacciones:

Bifosfonatos, Calcitonina, Glucagón:(Efecto hipocalcémico aditivo)

Doxorrubicina: Mayor incidencia de cardiotoxicidad. (cardiotoxicidad aditiva)

Vacunas Vivas: Las vacunas de virus y bacterias vivas no deben ser administradas en pacientes que reciben agentes quimioterápicos inmunosupresores. Deben transcurrir al menos 3 meses desde la vacunación y el fin de la quimioterapia (efecto de inmunosupresión riesgo de susceptibilidad a enfermedades víricas). (CASTRO I. & OTROS, 2006)

3.3.4. Mitomicina C.

Origen: *Streptomyces caespitosus* (CALVO D., 2017)

Indicaciones: carcinomas epidermoide estómago, ano, canal anal y recto; Adenocarcinomas de páncreas, carcinoma de colon, vejiga y de células escamosas de cuello uterino. Otras: cáncer de cabeza y cuello, mama, pulmón no microcítico.

Farmacocinética

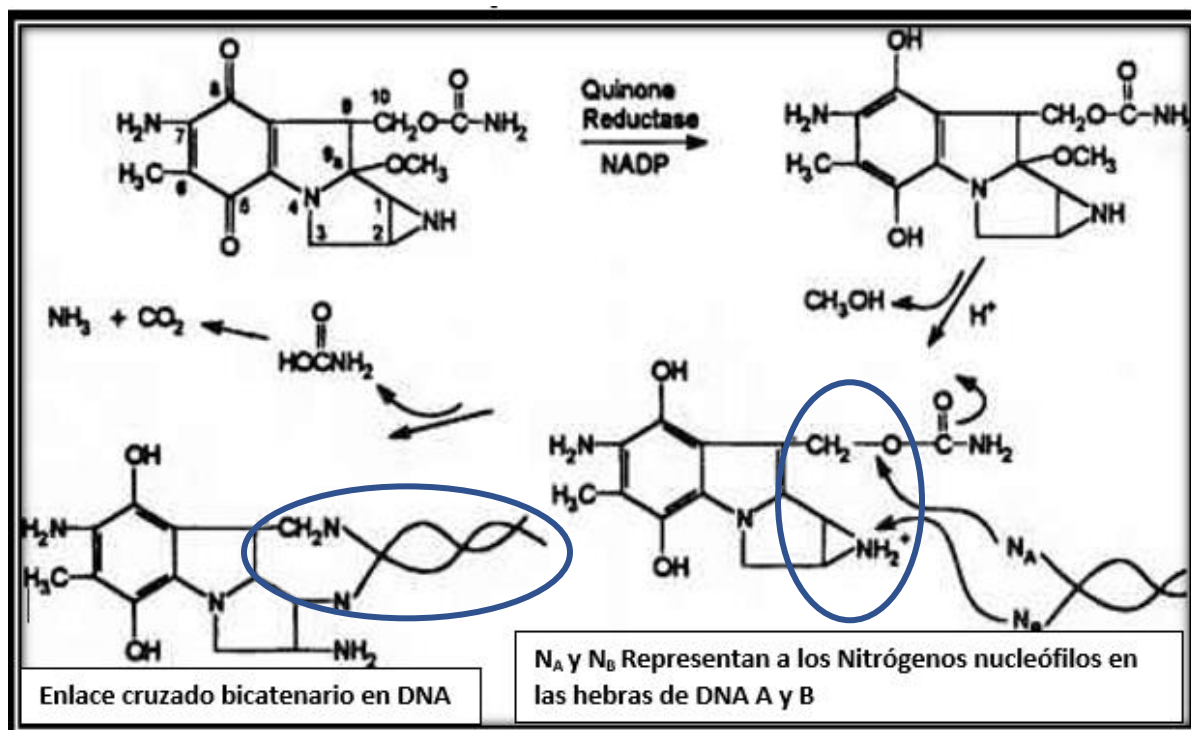
Distribución: Tras su administración Intravenosa tiene un volumen de distribución de 22-25 l/m². Se distribuye ampliamente por todo el organismo (músculo, corazón, pulmón, orina, bilis y líquido ascítico). No atraviesa BHE.

Metabolismo: Es rápidamente metabolizado en hígado y otros tejidos.

Excreción: Excretado por filtración glomerular (aproximadamente 10% inalterado en orina), detectado en bilis y heces. La concentración en bilis puede superar a la plasmática.

Mecanismo de acción: su efecto es ejercido debido a su naturaleza química al ser un agente electrofílico A fin a atacarlos nitrógenos de las bases guanina y citocina contenidos en el DNA. Esto provoca que ejerza su acción especialmente en la síntesis de ADN específicamente se relacionan el contenido de guanina y citosina en el ADN con el grado de reticulación inducida por este medicamento efectuando reacciones químicas de reticulación en el DNA. Suprimiendo indirectamente la síntesis de proteínas.

IMAGEN 10 Mecanismo de acción y estructura de mitomicina C



Tomado y modificado de: (J. BARGONETTI & OTROS, 2010)

Efectos adversos

Hematológicos:

Toxicidad limitante de la dosis: Depresión medular severa (nadir a las 3-4 semanas), la recuperación es lenta (6-8 semanas), y a veces es irreversible.

Anemia puede aparecer después del 3º o 4º ciclo.

Gastrointestinales:

Náuseas y vómitos son frecuentes cuando se usa a altas dosis.

Estomatitis es frecuente

Hematemesis

Diarrea

Cardiotoxicidad: Puede aparecer varios meses después de finalizar el tratamiento.

Realizar ecocardiograma a los 3, 6, 12 meses del fin del mismo.

Dermatológicos: La alopecia es frecuente. Eritema palmar descamativo (vía intravesical). Reacciones de rellanada.

Renales: Nefrotoxicidad. Síndrome hemolítico urémico (tríada anemia hemolítica no inmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda necrosis tubular).

Locales:

Flebitis química

Celulitis por extravasación.

Toxicidad pulmonar:

Neumonitis intersticial, fibrosis crónica.

Otros: fiebre, cefalea, visión borrosa, confusión, somnolencia, síncope, fatiga, edema tromboflebitis.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento.

Embarazo (mutagénico y carcinogénico) y lactancia.

Trombocitopenia o trastornos de la coagulación.

Insuficiencia renal (creatinina > 1,7 mg/Dl).

En pacientes con mielosupresión.

Insuficiencia cardíaca (incluyendo hipertensión, angina y arritmia)

Pacientes que hayan recibido altas dosis de antraciclina.

Interacciones:

Antineoplásicos: (etopósido, fluorouracilo, tamoxifeno, vinblastina, vindesina): Posible potenciación de la toxicidad con aparición de anemia, trombocitopenia y síndrome hemolítico urémico.

Alcaloides De La Vinca: Produce broncoespasmo que puede aparecer al cabo de unos minutos u horas de su administración.

Doxorrubicina: Aumento de la incidencia de fallo cardíaco congestivo en pacientes tratados con mitomicina.

Vacunas Vivas: Las vacunas de virus y bacterias vivas no deben ser administradas en pacientes que reciben agentes quimioterápicos inmunosupresores. Deben transcurrir al menos 3 meses desde la vacunación y el fin de la quimioterapia.

Piridoxina: Disminuye la toxicidad de mitomicina.

Dicumarol: Aumento de la eficacia. Mitomicina es bioactivada por la enzima xantinadeshidrogenasa, la cual es estimulada por el 33ash 33arol.

Antibióticos: Sinergia con betalactámicos frente a bacilos gramnegativos.
(CASTRO I. & OTROS, 2006)

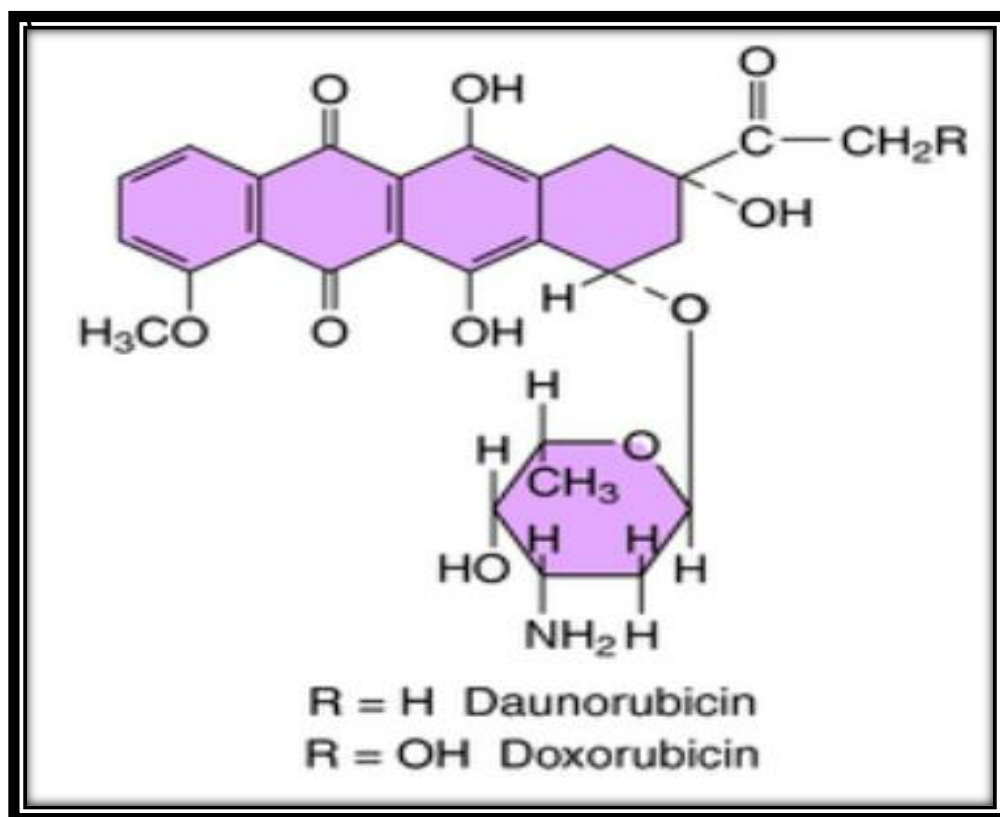
3.3.4.1. Doxorrubicina:

Obtención: *Streptomyces peucetius*. (CALVO D., 2017)

Indicaciones: neoplasias malignas hematológicas: leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda, enfermedad de Hodgkin, linfomas cutáneos y mieloma múltiple. Tumores sólidos: adenocarcinoma de mama, ovario, endometrio, gástrico, pancreático, hepático. Carcinoma transicional de la vejiga, nasofaríngeo y de tiroides. Carcinoma pulmonar de células pequeñas. Tumor de células germinales, sarcomas de partes blandas, osteosarcoma, carcinoma neuroendocrino, timina, sarcoma de Ewing, retinoblastoma, neuroblastoma, tumor de Wilms y sarcoma de Kaposi asociado con VIH.

Mecanismo de acción: la doxorubicina ingresa a la célula por medio de la fundición de su contenedor liposoma con la membrana nuclear; una vez en el citoplasma este fármaco se dirige a el material genético ya sea en la mitocondria, así como también en el núcleo celular; al llegar a las cadenas de ADN esta se intercala bicatenariamente entre las hebras interfiriendo con la acción de la topoisomerasa II, lo que conlleva a la inhibición de la síntesis de nucleótidos.

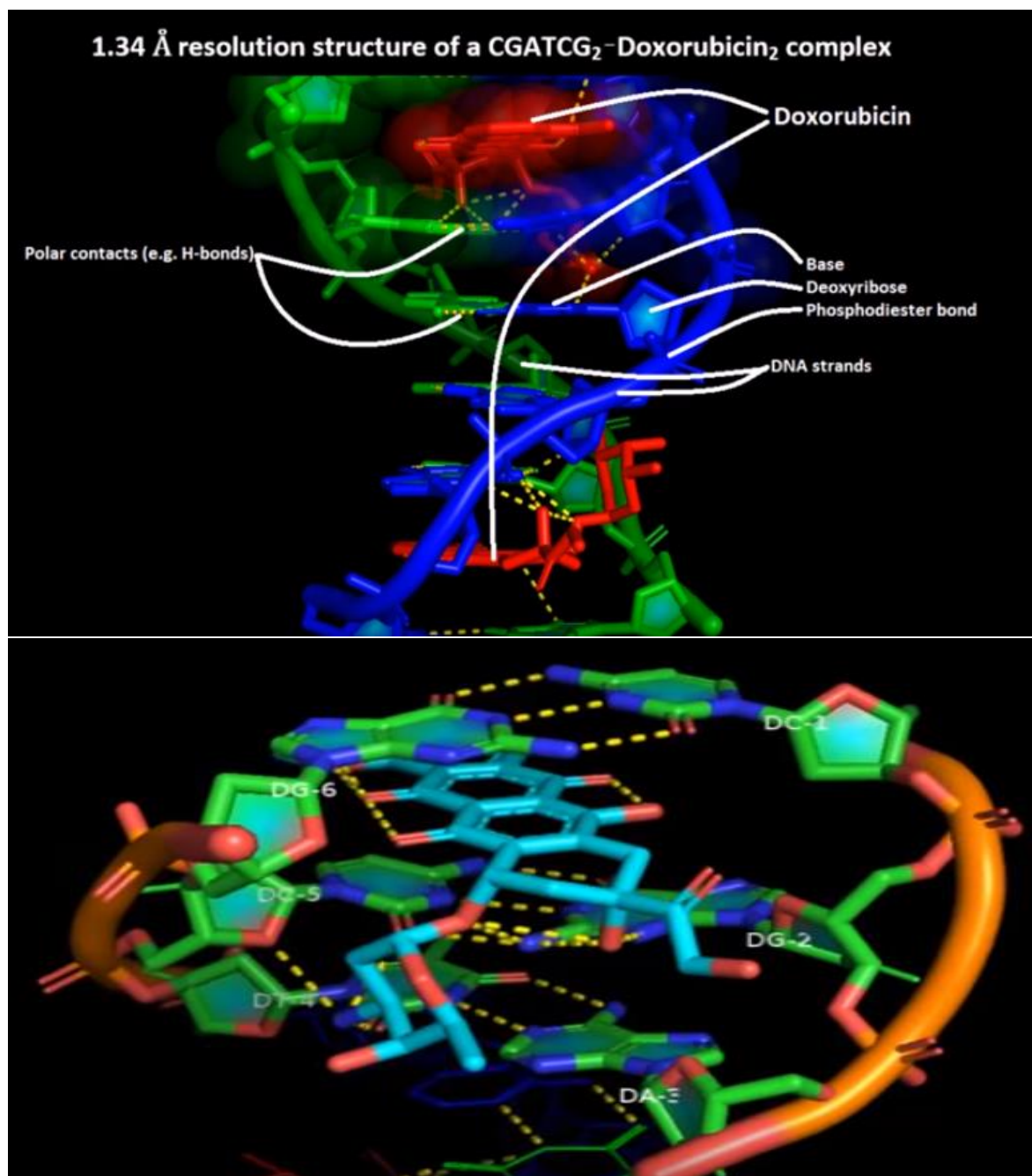
IMAGEN 11 Estructura de doxorubicina y daunorubicina



Tomado y modificado de: (ROOSEVELT F., 2007)

Podemos observar una estructura base de antraciclinas con un ciclo más adicionado más un azúcar unido, también se puede observar que el radical "R" distingue si se trata de doxorubicina o Daunorubicina, y que la Doxorubicina es una versión hidroxilada de la daunorubicina, su precursor inmediato en la ruta de biosíntesis. La daunorubicina es más abundante como producto natural, ya que la producen varias cepas silvestres de *Streptomyces*.

IMAGEN 12 Mecanismos de acción de doxorubicina



Tomado y modificado de: (A. AL HASAN, 2015)

Podemos observar dos fotogramas de la forma en que la doxorubicina forma el complejo entre las cadenas de DNA a través de la formación de puentes de hidrogeno.

Farmacocinética

Distribución: Tras la administración, se produce la liberación de un promedio del 20% de la doxorubicina encapsulada desde el liposoma al plasma en el plazo de una a dos horas desde la infusión. Volumen de distribución $56,6 \text{ l} \pm 61,5 \text{ l}$.

En estudios farmacocinéticos en humanos, se observaron niveles detectables de doxorubicina en los tumores cerebrales y en el líquido encefálico a las 24 h de la administración.

Metabolismo: Es metabolizado en hígado vía aldo-ceto-reductasa. El principal metabolito circulante es el doxorubicinol, cuyos niveles pico son inferiores y aparecen más tarde que con doxorubicina convencional.

Eliminación: Aclaramiento total de doxorubicina $5,1 \pm 4,8 \text{ l/h}$. Se elimina principalmente por excreción biliar, con aproximadamente el 40% de la dosis recuperada en bilis y heces. La eliminación urinaria es baja, con valores del 15% de la dosis recuperada en seis días. La eliminación plasmática es multifásica con valores de semivida terminal media de 30 horas.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o sus premezclas

Embarazo y lactancia (mutagénico y carcinogénico).

Pacientes con riesgo de presentar cardiopatías

trastorno mieloide,

Insuficiencia hepática.

Efectos adversos:

Hematológicos:

Toxicidad limitante de la dosis.

Neutropenia con y sin fiebre aparece en casi la totalidad de los pacientes

Anemia

Trombocitopenia

Menos frecuentes: púrpura (edemas) & Linfopenia.

Gastrointestinales:

Náuseas y vómitos frecuentes,

Diarrea. La incidencia de mucositis (estomatitis Faringitis)

Estreñimiento,

Úlcera gástrica,

Aumento de las transaminasas hepáticas

aumento de la fosfatasa alcalina

aumento de la bilirrubina sérica,

ictericia.

Cardiotoxicidad:

Toxicidad limitante de la dosis. Se define por la reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF)

La ICC debida a la miocardiopatía puede aparecer de forma brusca, incluso una vez suspendida la terapia.

Cambios en el ECG como arritmias cardiacas, aplanamiento o inversión de la onda T, depresión del segmento ST, que no se consideran indicaciones obligatorias de interrupción del tratamiento.

Dolor de pecho

Hipotensión

Dermatológicos: Alopecia frecuente y pronunciada (comparable a doxorubicina convencional). Es de destacar la ausencia de la eritrodisestesia palmar-plantar típica de la formulación

Problemas de las uñas

Reacción en el lugar de la inyección

Infección en el lugar de la inyección

Prurito

Foliculitis

Herpes zoster.

Urogenitales:

Oliguria

Cistitis hemorrágica.

Relacionados con la infusión:

Dolor de espalda

Edema facial

Sofocos

Sensación de ahogo, se relacionan con la infusión rápida.

Metabólicas/Nutritivas:

Hipokalemia

Hiperglucemia.

Musculoesqueléticas:

Dolor de espalda

Debilidad muscular

Mialgia.

Respiratorias:

Disnea

Faringitis

Epistaxis

Neumonitis

Hemoptisis.

Sistema nervioso:

Postura anormal

Disfonía.

Psiquiátricas:

Anorexia

Insomnio

Agitación

Somnolencia.

Otras: Típicamente fatiga, malestar, astenia y pirexia tardía (asociada a escalofríos) fiebre, rigidez, sofocos, dolor, cefalea, mareos, deshidratación, pérdida de peso, sepsis.

Interacciones: no hay estudios específicos, pero Potencia se han reportado casos de toxicidad con otros antineoplásicos.
(CASTRO I. & OTROS, 2006)

3.3.5. Daunorrubicina– Rubidomicina:

Obtención: *Streptomyces, coeruleorubidus y peucetius* (CALVO D., 2017)

Indicaciones: leucemias agudas, melanoma maligno, linfomas de células T y tumores pancreáticos. Leucemia mieloide crónica.

Farmacocinética:

Distribución: Concentraciones altas en corazón, pulmones, hígado, bazo, riñón. Atraviesa la placenta. No atraviesa BHE. Unión a proteínas plasmáticas 50-60%.

Metabolismo: Es metabolizado en hígado: metabolitos activos (daunorubicinol) e inactivos.

Eliminación: La vida media de daunorrubicina es de 14-20 horas y la del daunorubicinol de 23-40 h. Eliminación hepatobiliar en heces (40%; 20% en las primeras 21 horas) y eliminación renal (entre 13-25% inalterado en orina, principalmente en las 6 primeras horas tras la administración).

Mecanismo de acción: Inhibe la síntesis de DNA, RNA y proteínas al intercalarse entre los pares de bases del DNA e inhibir la actividad de la topoisomerasa II. Se ha descrito resistencia cruzada con doxorubicina, actinomicina d y vincristina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento

Cardiopatías graves.

Mielosupresión.

Pacientes que hayan recibido altas dosis de antraciclinas.

Embarazo Y Lactancia (mutagénico y carcinogénico).

Pacientes con riesgo de presentar cardiopatías, trastorno mieloide, renal o hepático

Efectos adversos

Hematológicos:

Toxicidad limitante de la dosis. Depresión medular dosis dependiente (nadir al final de la 2ª semana, recuperación al final de la tercera).

Trombocitopenia

Anemia.

Gastrointestinales:

Náuseas y vómitos muy frecuentes en las primeras 24-48 horas, diarrea, mucositis 3-10 días después.

Estomatitis.

Cardiotoxicidad:

Toxicidad limitante de la dosis. Crónica: fallo cardíaco congestivo, Cardiomiopatía dosis dependiente; aguda, subaguda cambios en ECG, Arritmias.

Dermatológicos:

Alopecia total a las 2-3 semanas del inicio del tratamiento, Ruborización de cara y torso Hiperpigmentación cambios en las uñas

Renales:

Hiperuricemia (durante el período de lisis celular), ácido úrico en sangre alto coloración roja de la orina durante 1-2 días (sin significación clínica).

Locales: dolor, sensación de quemazón, flebitis.

Interacciones

Citarabina, Tioguanina, Pirimetamina: Aumento de la toxicidad de daunorrubicina por aumento de sus niveles plasmáticos. – TRASTUZUMAB: Se potencia la toxicidad cardíaca.

Verapamilo: Aumenta el AUC y disminuye el aclaramiento de daunorrubicina. También aumentan los niveles intracelulares de daunorrubicina en linfocitos de pacientes con cáncer.

Ciclosporina: Actúa como modificador de la resistencia in vitro a daunorrubicina, aumentando su captación en líneas celulares multirresistentes.

Vacunas Vivas: Las vacunas de virus y bacterias vivas no deben ser administradas en pacientes que reciben agentes quimioterapéuticos inmunosupresores. Deben transcurrir al menos 3 meses desde la vacunación y el fin de la quimioterapia. (CASTRO I. & OTROS, 2006)

3.3.6. **Aclarubicina:**

Obtención: *Streptomyces galilaeus*. (CALVO D., 2017)

Indicaciones: antitumoral, adenocarcinoma de pulmón.

Farmacocinética:

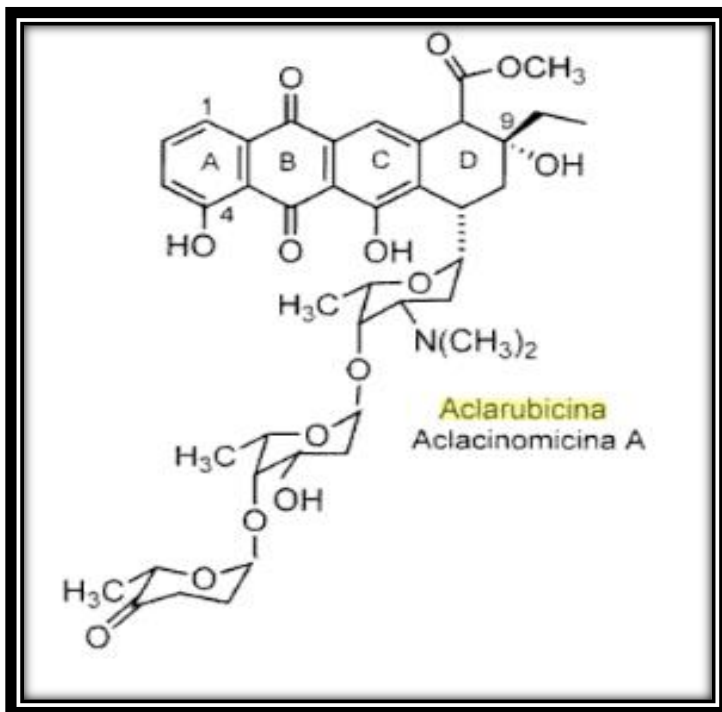
Absorción: administración oral se obtuvo una biodisponibilidad del 35%

Eliminación: en general la farmacocinética de este medicamento es no lineal el pico máximo de concentración plasmática se da entre las 12 y 18 horas.

Vida media: del fármaco y sus metabolitos está dada entre las 16 y 21 horas desde la administración. (CASTRO I. & OTROS, 2006)

Mecanismo de acción: impide la síntesis los procesos implicados en la síntesis de ADN al inhibir la acción de las topoisomerasas 1 y 2 provocando que elimine células cancerosas tanto en fase exponencial como en meseta mediante un mecanismo no selectivo.

IMAGEN 13 Estructura de Aclarubicina



Se puede observar la estructura base de anillos antraciclínico y una cadena radicalaria de azúcares en el anillo D el mecanismo de acción es muy similar al de doxorubicina y daunorubicina sin embargo la cadena de azúcares le da una cierta selectividad no solo hacia la inhibición de topoisomerasa II Sino que también es altamente efectiva para inhibir topoisomerasa I, por lo que este fármaco elimina células en dos fases exponencial y meseta mediante un mecanismo no selectivo del ciclo celular sin involucrar a la fase G₂.

(Bridewell DJ y otros., 1997)

Tomado y modificado de: (E. RAVIÑA, 2008)

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática o renal

Ataque cardíaco inducido por radiación

Radioterapia

Embarazo y la Lactancia.

Controlar los recuentos sanguíneos, función hepática y el nivel de ácido úrico en la sangre regularmente mientras toma este medicamento.

Efectos adversos:

Efectos graves: daño cardíaco y supresión de la médula ósea.

Gastrointestinal: náuseas, vómitos, irritación de los tejidos, dolor de boca, diarrea e inflamación del tracto gastrointestinal, disfunción hepática

Sangre: anemia, supresión de la médula ósea.

Piel: pérdida de cabello.

Genitourinario: hematuria sangre en la orina. (CALVO D., 2017)

TABLA 1 Generalidades farmacológicas de los medicamentos seleccionados

FARMACO	T1/2	OBTENCION <i>Streptomyces</i>	DIANA TERAPEUTICA	ELIMINACION
Dactinomicina	35-36 h	<i>parvulus.</i>	Fase G1 ADN Guanina	Renal 10% Biliar 50 a 90%
Bleomicina	4-9h	<i>verticillus</i>	Fase G2 & M ADN (fragmentación)	Renal 45- 70%
Plicamicina ó Mitramicina	3-9día	<i>Plicatus, argillaceus, tanashiensis.</i>	Fase S ADN Guanina hipocalcémico	Renal 25% 2 h
Mitomicina C.	30h	<i>caespitosus</i>	Fase S Átomos nucleófilos de las bases nitrogenadas	Renal 10%
Doxorrubicina	30h	<i>peucetius</i>	Fase S Entrelazamiento inter y bicatenario entre con las bases nitrogenadas	Renal 15%
Daunorrubicina	14-20h	<i>coeruleorubidus peucetius</i>	Fase S Entrelazamiento inter y bicatenario entre con las bases nitrogenadas	Renal 5-12%
Aclarubicina	16-21h	<i>galilaeus</i>	Fase S & G1 Inhibición de topoisomerasas II & II impidiendo síntesis de ADN	Renal 15-8%

3.4. GENERALIDADES DE FARMACOVIGILANCIA

Según decreto 2200 e 2005 y las buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas nos dan varios parámetros de farmacovigilancia tomamos las siguientes definiciones

3.4.1. **Evento Adverso**

Es cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante un tratamiento con un medicamento, pero que no tiene necesariamente relación causal con el mismo.

3.4.2. **Farmacovigilancia**

Es la ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los eventos adversos o cualquier otro problema relacionado con medicamentos.

3.4.3. **Problemas Relacionados Con Medicamentos (PRM)**

Es cualquier suceso indeseable experimentado por el paciente que se asocia o se sospecha asociado a una terapia realizada con medicamentos y que interfiere o potencialmente puede interferir con el resultado deseado para el paciente.

3.4.4. **Reacciones Negativas a la medicación (RNM)**

Corresponden a causas prevenibles de problemas relacionados con medicamentos, asociados a errores de medicación (prescripción, dispensación, administración o uso por parte del paciente o cuidador), incluyendo los fallos en el Sistema de Suministro de Medicamentos, relacionados principalmente a la ausencia en los servicios de procesos administrativos y técnicos que garanticen la existencia de medicamentos que realmente se necesiten, acompañados de las características de efectividad, seguridad, calidad de la información y educación necesaria para su utilización correcta.

3.4.5. **Causalidad**

Es el análisis, caso por caso, para proponer una clasificación que cumpla con la característica de cada caso para establecer la relación entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa. Se trata de un análisis individual para una notificación dado que no pretende estudiar el potencial de riesgo del medicamento en forma global o la importancia del riesgo inducido por el medicamento en la población. Los métodos de imputabilidad sirven para armonizar y uniformar el proceso de imputación y para permitir la reproducibilidad de un evaluador a otra Causalidad, categorías de. Las categorías descritas por el Centro de Monitoreo de Uppsala son las siguientes:

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

- 3.4.4.2. Probable: acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable respecto a la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente o a otros medicamentos o sustancias, y que al retirar el medicamento se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre reexposición para asignar esta definición.
- 3.4.4.3. Posible: acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en cuanto a la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente o por otros medicamentos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
- 3.4.4.4. Improbable: acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable relacionada con la administración del medicamento y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente o por otros medicamentos o sustancias.
- 3.4.4.5. Condicional/no clasificada: acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen. • No evaluable/inclasificable: una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada porque la información es insuficiente o contradictoria y que no puede ser verificada o completada en sus datos.

3.4.5. **Eventos adversos según su gravedad**

- 3.4.5.1. GRAVE: En estudios clínicos, es cualquier situación médica desfavorable que a cualquier dosis causa la muerte, amenaza la vida, causa la hospitalización o la prolonga. Da como resultado incapacidad/ Glosario 43 discapacidad persistente o significativa. Es una anomalía congénita o defecto de nacimiento o cualquier situación que se clasifique como médicamente significativa; estos eventos son subclasificados como serios
- 3.4.5.2. Todos los demás eventos adversos que no cumplen con las anteriores características ya que los pacientes tuvieron una recuperación satisfactoria sin secuelas, serán clasificados como NO GRAVES y adicionalmente subclasificados como NO SERIOS. Teniendo en cuenta si el paciente recibió o no una intervención clínica se determina si es leve o moderado si hubo esta intervención.

3.4.6. **Efecto Secundario**

Efecto que NO surge como consecuencia de la acción farmacológica primaria de un medicamento, sino que constituye una consecuencia eventual de esta acción; por ejemplo, la diarrea asociada con la alteración del equilibrio de la flora bacteriana normal que es producto de un tratamiento antibiótico. En sentido estricto, este término no debe emplearse como sinónimo de efecto colateral

3.4.7. **Efecto colateral:** efecto que forma parte de la propia acción farmacológica del medicamento, pero cuya aparición resulta indeseable en el curso de la aplicación (p. ej., la sequedad de boca en el curso de un tratamiento con anticolinérgicos).

3.4.8. **Reacción Adversa a Los Medicamentos (RAM)**

Respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada, y que se produce con las dosis utilizadas normalmente en los seres humanos. En esta descripción es importante ver que se involucra la respuesta del paciente, que los factores individuales pueden tener un papel importante y que el fenómeno es nocivo.

3.4.9. **Tipos de RAM**

3.4.9.1. **Tipo A:** Implican un cambio cuantitativo en la respuesta del medicamento (exageración del efecto farmacológico); son comunes cuando este se administra en dosis mayores, se puede predecir su aparición a partir del conocimiento que se tiene de las acciones farmacológicas del medicamento implicado, y, por lo tanto, son previsibles o esperadas. Tienden a mejorar con una reducción de la dosis o con la suspensión del tratamiento.

3.4.9.2. **Tipo B:** Implican un cambio cualitativo en la respuesta del paciente al medicamento, por lo cual originan situaciones clínicas adicionales y diferentes de sus efectos farmacológicos esperados; no se puede predecir su aparición a partir del conocimiento de su acción farmacológica ni tienen relación con la dosis administrada. Su aparición en relación con el momento de la exposición al medicamento es variable, y para ello puede transcurrir un periodo corto o largo. No mejoran al reducir la dosis, y la administración del medicamento se debe suspender. En estas reacciones intervienen mecanismos de tipo inmunológico (hipersensibilidad o alergia), pero también se pueden presentar debido a una constitución genética atípica del paciente (idiosincrasia).

3.4.9.3. **Tipo C:** Son aquellas que aparecen relacionadas con tratamientos farmacológicos prolongados; son conocidas y previsibles, y resultan de procesos adaptativos en las células de un tejido por la continua exposición al medicamento.

- 3.4.9.4. Tipo D: Están asociadas a la mutagénesis o a las anomalías del desarrollo embrionario o fetal (incluyen la dismorfogénesis o la teratogénesis) y aparecen tiempo después de la administración del medicamento.
- 3.4.9.5. Tipo E: Aparecen como resultado de la suspensión súbita o repentina de la administración prolongada de un medicamento. También se conocen con el nombre de “efecto de rebote” y son poco comunes.
- 3.4.9.6. Tipo F: Su aparición se relaciona con sustancias químicas diferentes del principio activo del medicamento (excipientes, impurezas, contaminantes). Esta categoría también se refiere a la ausencia de respuesta clínica al medicamento o a la falla terapéutica, y son relativamente comunes.

3.4.10. Clasificación De Los Problemas Relacionados Con Medicamentos (PRM)

el Consenso de granada define como PRM “aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación”.

Así mismo se enuncia un listado de los PRM más representativos y se puntualiza que, para el análisis de estos, cualquiera que sea la clasificación o el listado que se utilice,

Se debe recordar que estos problemas generan reacciones negativas a la medicación RNM y estas se relacionaran con la Necesidad, Efectividad y la Seguridad del medicamento. (COMITÉ DE CONSENSO GRANADA, 2007)

TABLA 2 Listado de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM).

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Administración errónea del medicamento <i>Wrongly administered drug</i> ▪ Características personales <i>Personal characteristics</i> ▪ Conservación inadecuada <i>Unsuitable storage</i> ▪ Contraindicación <i>Contraindication</i> ▪ Dosis, pauta y/o duración no adecuada <i>Inappropriate dose, dosage schedule and/or duration</i> ▪ Duplicidad <i>Duplicity</i> ▪ Errores en la dispensación <i>Dispensing errors</i> ▪ Errores en la prescripción, <i>Prescription errors</i> ▪ Incumplimiento <i>Non-compliance</i> ▪ Interacciones <i>Interactions</i> ▪ Otros problemas de salud que afectan al tratamiento <i>Other health problems that affect the treatment</i> ▪ Probabilidad de efectos adversos <i>Probability of adverse effects</i> ▪ Problema de salud insuficientemente tratado <i>Health problem insufficiently treated</i> ▪ Otros <i>Others</i>
--

Tomado de y modificado de: Foro consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) & Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM)

3.4.11. **WHO-ART (The WHO Adverse reaction terminology)**

Diccionario de reacciones adversas de la OMS que contiene la terminología para codificar de manera jerárquica la información de reacciones adversas relacionada con los medicamentos. Con descriptores de clasificaciones en sistemas y manifestaciones en órganos.

TABLA 3 listado de terminología de reacciones adversas del programa distrital de farmacovigilancia.

#	Clasificación /sistema órgano WHO-ART
1	Alteraciones Endocrinas
2	Alteraciones Generales
3	Alteraciones Psiquiátricas
4	Alteraciones Del Sistema Gastrointestinal
5	Alteraciones Fetales
6	Alteraciones Del Sistema Nervioso Central Y Periférico
7	Alteraciones De La Visión
8	Alteraciones Reproductivas De La Mujer
9	Términos Para Eventos Secundarios
10	Alteraciones De Los Mecanismos De Resistencia
11	Reacciones Del Sistema Urinario
12	Alteraciones De La Piel Y Anexos
13	Términos Para Envenenamiento Específicos
14	Alteraciones Metabólicas Y Nutricionales
15	Alteraciones Del Sistema Musculo Esquelético.
16	Alteraciones Cardiovasculares Generales
17	Términos Para fallos terapéuticos
18	Alteraciones En El Sitio De Administración
19	Alteraciones Auditivas Y Vestibulares
20	Neoplasias
21	Alteraciones De Las Células Blancas
22	Alteraciones Del Sistema Respiratorio
23	Alteraciones De Las Plaquetas, El Sangrado Y La Coagulación
24	Alteraciones Del Sistema Hepatobiliar
25	Alteraciones De Otros Sentidos Especiales
26	Alteraciones Neonatales Y De La Infancia
27	Alteraciones Vasculares (Extra-Cardiacas)
28	Alteraciones De Las Células Rojas
29	Alteraciones Mioendopericárdicas Y Valvulares
30	Alteraciones Reproductivas Del Hombre
31	Alteraciones Del Colágeno
32	Alteraciones Del Ritmo Y De La Frecuencia Cardiacos

Fuente: tomado y modificado de: manual del programa distrital de farmacovigilancia de Bogotá

3.5. NORMATIVA Y PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA

3.5.1. Decreto 677 –Abril 26 de 1995

Por el cual se reglamenta parcialmente el régimen de registros y licencias, el control de calidad, así como el régimen de vigilancia sanitaria de medicamentos, cosméticos, preparaciones farmacéuticas a base de recursos naturales, productos de aseo, higiene y limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia.

3.5.2. Resolución 2004009455 –Mayo 28 de 2004

por la cual se establece el reglamento relativo al contenido y periodicidad de los reportes, de que trata el artículo 146 del decreto 677 de 1995.

3.5.3. Decreto 2200 Junio 28 de 2005

por el cual se reglamenta el servicio farmacéutico y se dictan otras disposiciones. Con el objetivo de regular las actividades y/o procesos propios del servicio farmacéutico.

3.5.4. Resolución Número 1446 de 8 Mayo de 2006

por la cual se define el sistema de información para la calidad y se adoptan los indicadores de monitoria del sistema obligatorio de garantía de calidad de

3.5.5. Resolución 1403 Mayo 14 de 2007

Por la cual se determina el modelo de gestión del servicio farmacéutico, se adopta el manual de condiciones esenciales y procedimientos y se dictan otras disposiciones.

3.5.6. Resolución 2003 de Mayo 2014

por la cual se definen los procedimientos y condiciones de inscripción de los prestadores de servicios de salud y de habilitación de servicios de salud.

3.5.7. Decreto 780 Mayo 2016

Por medio del cual se expide el Decreto Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social

3.6. FARMACOVIGILANCIA EN COLOMBIA

El Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) mediante el programa nacional de farmacovigilancia pretende dar mayor seguridad a la población con el consumo de medicamentos en el cual busca detectar las posibles reacciones y vigilancia.

En el decreto 677 de 1995 el ministerio de seguridad social autoriza al (INVIMA) para ejercer las funciones de vigilancia en medicamentos, cosméticos y alimentos. El programa nacional de farmacología comienza a partir de la necesidad de conocer los medicamentos luego de las etapas clínicas y preclínicas, las cuales no superan los dos años de administración y no aportan datos exactos sobre pacientes que se encuentren expuestos a estos y sin mencionar las reacciones adversas que se pueden presentar en los distintos pacientes, dependiendo su idiosincrasia la cual puede presentar algún efecto adverso no visto en otras partes.

Un medicamento en el mercado muestra que su eficacia ha sido demostrada y que las reacciones adversas detectadas en los estudios previos. Aunque esto evalúe la relación entre beneficio/riesgo. Estos estudios no brindan la información suficiente a largo plazo ya que se evalúan hasta dos años en los cuales se le administra cierto número de personas cuidadosamente seleccionadas. (OPS Comité de farmacovigilancia, 2010)

El pilar de la farmacovigilancia es la identificación de efectos adversos relacionados con los medicamentos. La cual comienza con el cuidado clínico en los cuales el personal de la salud o paciente observa cualquier reacción fuera de lo común y es notificada, esto ayuda a alguna alerta podrá ser informada con anticipación.

3.6.1. Red Nacional De Farmacovigilancia

En el boletín de Farmacovigilancia numero 13 surge la estrategia del trabajo en red, el cual consta de una unificar las notificaciones con respecto a las reacciones adversas y problemas relacionados con el uso de medicamentos a nivel Nacional, no sin dejar a un lado el grupo de farmacovigilancia el cual se encarga de estar observando a diario las alertas sanitarias que se presentan a nivel mundial y evaluando que tipos de medicamentos nos podrían llegar a efectuar algún daño o problema relacionado con los medicamentos.

La red de farmacovigilancia consta del grupo de personas y instituciones que mantienen contacto entre si, por medio de los efectos adversos, que se presentan en la población y buscan dar información precisa y concisa de acuerdo con los datos administrados y evaluados, la información primaria es suministra por los pacientes, familiares o personal médico el cual observa cualquier reacción del paciente. (Programa Nacional de Farmacovigilancia, 2006)

3.6.2. Programa Nacional De Farmacovigilancia

“El programa de Farmacovigilancia tiene como objetivo principal realizar vigilancia a los medicamentos luego que estos están siendo comercializados para determinar la seguridad de estos. Dicho programa cuenta con diferentes actores los cuales van desde los pacientes o sus familiares, pasando por el médico tratante, las clínicas y hospitales, las secretarias de salud hasta los laboratorios farmacéuticos. La farmacovigilancia es el pilar fundamental para que el país determine realmente el perfil de seguridad de los medicamentos que son comercializados, de esta forma se pueden detectar entre otras; reacciones adversas, usos inapropiados, complicaciones no detectadas durante la etapa de investigación de los medicamentos.” (INVIMA, 2012)

4. METODOLOGIA

Tipo de estudio

Descriptivo retrospectivo al indagar sobre datos de los casos relacionados el uso de antibióticos citotóxicos para en tratamiento de distintos tipos de cáncer a partir de casos reportados en el programa distrital de farmacovigilancia de Bogotá

Selección de la muestra.

En el presente estudio la información se obtuvo un total de 59 casos por medio de la base de datos del programa distrital de farmacovigilancia de la ciudad de Bogotá DC en Colombia. En los años 2008 a 2017.

Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los reportes de eventos adversos entre los años 2008 a 2017, relacionados con el uso de medicamentos del grupo de los antibióticos citotóxicos para el tratamiento de distintos tipos de cáncer indiferente mente de los estadios de la enfermedad, de los cuales se seleccionaron estos 7 medicamentos que son los más usados en estos tipos de tratamientos según literatura epidemiológica consultada.

Los fármacos seleccionados para el filtro fueron los siguientes: Dactinomicina, Bleomicina, Plicamicina, Mitomicina C, Doxorubicina, Daunorubicina y Aclarubicina.

Estos medicamentos se incluyeron todas las formas de liberación tanto convencionales como también formas liposomales de liberación prolongada entre otras, así como también todas las vías de administración parenteral.

Procesamiento de datos

Después de filtrar los casos a trabajar se les realizó a cada uno un análisis de farmacovigilancia para clasificar cada uno y hallar la información correspondiente a variables epidemiológicas de farmacovigilancia como tipos de caso (evento -incidente), tipo de reporte (reacción adversa-problema relacionado con medicación- fallo terapéutico), causalidad, seriedad,

Aparte de esto se realizaron 3 diferentes distribuciones de datos para poder apreciar tendencias o patrones con la ayuda de gráficos de barras en estas tres distribuciones se tomaron en cuenta la siguiente clasificación de conjuntos en los pacientes: edades, sexo y casos presentados por fármaco.

Metodología para estudio de causalidad de las RAM.

Para el estudio de las variables de reacciones adversas en el caso de la determinación de la causalidad se usó el algoritmo de naranjo por medio del cual asigna un valor a cada una de las situaciones expuestas en 10 preguntas que se contrastan contra el caso y al final se dan unos rangos de criterios para determinar el tipo de causalidad.

Tabla 4 algoritmo de Naranjo y sus criterios de selección

	Sí	No	No sé	Puntos
1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	
2. ¿Se produjo la reacción adversa después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	
3. ¿Mejóro la reacción adversa tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa tras la readministración del fármaco?	+2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí mismas?	-1	+2	0	
6. ¿Reapareció la reacción adversa tras administrar un placebo?	-1	+1	0	
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0	
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0	
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0	
Puntuación Total				

Resultado de Causalidad	Puntaje
Definida	≥ 9
Probable	5-8
Posible	1-4
Dudosa	≤ 0

Tomado y modificado de: (INVIMA, 2004)

Variables

Se utilizaron para el estudio las siguientes variables.

VARIABLE	CATEGORIZACIÓN	REFERENCIAS
Seriedad	Serio No serio	DECRETO 780 DEL 2016 <i>cap. 10 servicio farmacéutico</i>
Causalidad Algoritmo causalidad OMS	Definitiva Probable Posible Improbable Condicional / no clasificada No evaluable/ inclasificable N/A	INVIMA 2015 <i>Guía para determinar la causalidad de RAMS</i> OMS Comité de expertos internacional drug monitoring Ginebra
Tipo de caso	Incidente Evento N/A	REVISTA ACADEMICA NACIONAL DE MEDICINA COLOMBIA VOL 30 2013 <i>Modelo conceptual y definiciones básicas de la política de seguridad del paciente</i>
Tipo de reporte	Problema relacionado con medicación PRM Reacción adversa a medicamento RAM N/A	INVIMA ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE FARMACOVIGILANCIA 2015 <i>paciente seguro y farmacovigilancia</i>
Tipo de RAM	TIPO A: Relacionadas con la dosis. TIPO B: No relacionadas con la dosis. TIPO C: Son la producidas por el uso crónico de los medicamentos. TIPO D: Son aquellas que aparecen tardíamente TIPO E: Son las que aparecen al suspender un fármaco TIPO F: Aquí se incluye el fallo terapéutico, el cual puede ser debido a causas tan diversas como problemas de: •Prescripción: •Calidad del medicamento •Resistencia al tratamiento •Fallo intrínseco	INVIMA 2010 <i>Conceptos Básicos Y Generalidades De La Farmacovigilancia</i>
Edad	Rangos por Quinquenios	DANE 2005 <i>Estimación y proyección de población nacional, departamental y municipal por grupos quinquenales de edad,</i> Comité expertos DANE.

sexo	Masculino Femenino	DANE estimaciones de proyección de población. 2005 <i>Estimación y proyección de población nacional, departamental y municipal por sexo.</i>
Descriptores de reacciones adversas World-Health-Organization-Adverse Reaction-Terminology	WHOART: clasificación general sistema/órgano 32 Clases SUB WHOART: descripción la reacción adversa. 2085 términos para describir las reacciones presentadas	SECRETARÍA DISTRITAL DE SALUD DIRECCIÓN DE SALUD PÚBLICA MEDICAMENTOS SEGUROS 2013 <i>Bases para la implementación y el fortalecimiento de programas institucionales de farmacovigilancia</i>

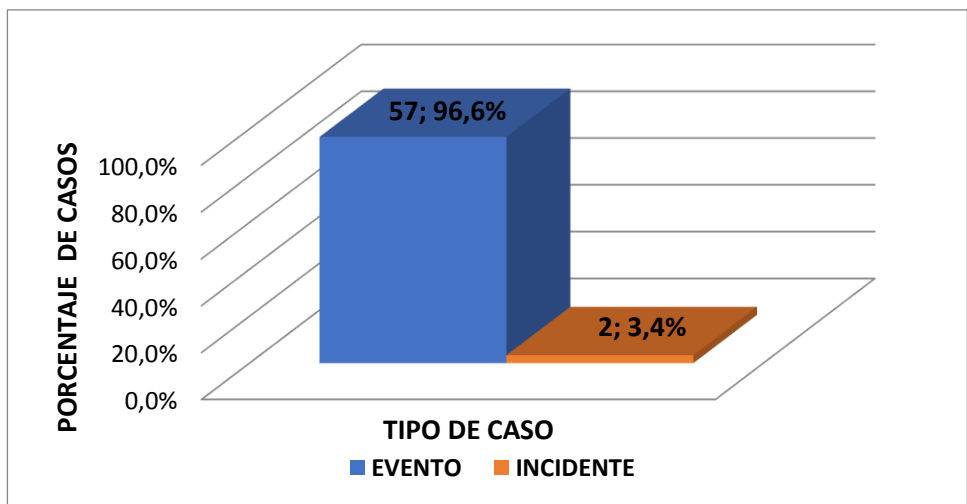
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante los años 2008 al 2017 se reportaron 59 casos que estaban relacionados con el uso de antibióticos citotóxicos en el Programa Distrital de Farmacovigilancia en la ciudad de Bogotá D.C. de reacciones adversas y problemas relacionadas con estos medicamentos, los cuales se demuestran en el siguiente análisis.

5.1. TIPO DE CASO (incidente - evento)

Una vez realizado el respectivo análisis de los 59 casos totales, gran número de casos involucran daño a pacientes con un 96,6% (n=57), por lo que son considerados eventos. Los incidentes reportados fueron 4% (n=2) por posibles problemas de almacenamiento el medicamento se observó un medicamento alterado y no pudo administrarse al paciente debido a esto.

GRAFICA 1 REPRESENTACION POR TIPO DE CASO DEL PROGRAMA DISTRICTAL DE FARMACOVIGILANCIA ENTRE 2008-2017 CONRESPECTO A EL USO DE ANTIBIOTICO CITOTOXICOS



Fuente: Programa distrital de farmacovigilancia. Secretaria de salud

A diferencia de la terapia molecular dirigida está diseñada para interrumpir las vías de señalización oncogénicas sin afectar las funciones normales de otros órganos debido a su alto grado de especificidad logrado por el uso de anticuerpos y han mejorado el tratamiento de muchos tipos de cáncer. No obstante, los fármacos anticancerosos como los antibióticos citotóxicos con frecuencia interfieren en varias las vías metabólicas de forma indiscriminadas basando su mecanismo de localización en la tasa de velocidad metabólica de cada tejido para su crecimiento y desarrollo, en especial los tejidos neoplásicos sin embargo resultan afectados tejidos sanos simultanea mente.

Estas condiciones dadas referentes a la selectividad de estos fármacos, conduce a efectos “fuera de objetivo es decir eventos adversos. Es así como lo afirma la doctora Natalia Gandur En su manual de enfermería oncológica “La mayoría de estos efectos tóxicos son muy frecuentes por la forma en que actúan los citotóxicos convencionales faltos de selectividad a la hora de tratamientos antineoplásicos”. (Gandur N., 2010)

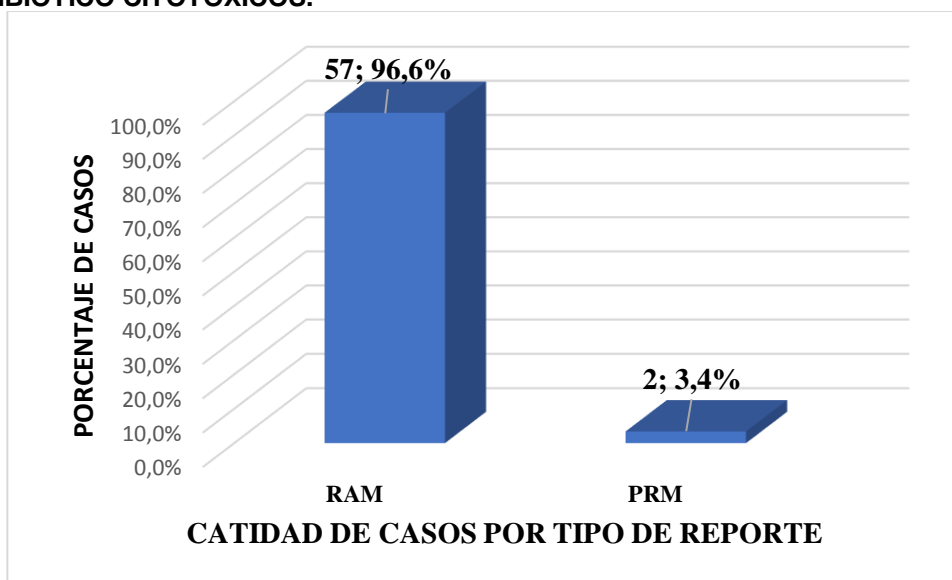
Así como también se evidencio en un estudio de eventos adversos de doxorubicina realizado por Yasuyuki Sadzuka y otros en la universidad de Shizuoka en 2012 donde se estudiaron casos clínicos de antineoplásicos está asociado a la disminución de la calidad de vida de los pacientes durante los diferentes esquemas de tratamiento; principalmente encontraron que en los pacientes que se presentaron más molestias tenían los niveles bajos de glutatión peroxidasa ya que se doxorubicina y daunorrubicina disminuyeron la activación de esta enzima y adicionalmente aumentó los niveles de peróxidos lipídicos en el corazón. (SADZUKA Y. & otros, 2012)

Esta comparación con este otro estudio es acorde con el porcentaje de reacciones adversas presentadas.

5.2. TIPO DE REPORTES (ram - prm)

El análisis de los datos se determinó que la mayoría los reportes con el 96,6% (n=57) provocaron alguna reacción, por lo que es considerado como RAM dentro de las que están dos fallos terapéuticos; los PRM mostrados proporcionaron un 3,4% (n=2) en los que se presentó en algunos casos hubo errores de administración.

GRAFICA 2 REPRESENTACION POR TIPO DE REPORTES DE EVENTOS ADVERSOS DEL PROGRAMA DISTRITAL DE FARMACOVIGILANCIA ENTRE 2008-2017 CONRESPECTO A EL USO DE ANTIBIOTICO CITOTOXICOS.



Fuente: Programa distrital de farmacovigilancia. Secretaria de salud

Se presentaron dos casos de PRM el 3,4%(n=2) y definidos como situaciones que en el medio del proceso de uso de medicamentos causan aparición de un resultado negativo a la medicación, que para este caso se clasificaron como RNM de Inseguridad no cuantitativa por evidenciarse errores en la administración de extravasaciones de antibióticos citotóxicos.

También tenemos en cuenta dos casos del fallo terapéutico incluidos en las reacciones adversas en los cuales se evidencio la alteración de los medicamentos problema que se identificó antes de la administración del medicamento a los pacientes.

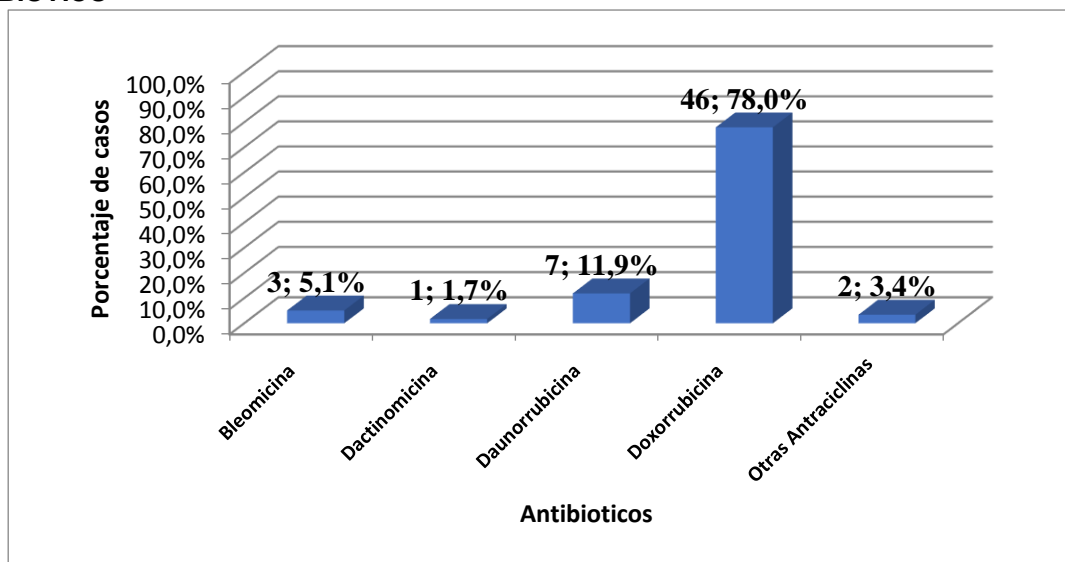
Con relación a las reacciones adversas presentadas, son del 96,6%(n=57) un porcentaje muy alto derivado de la falta de selectividad en el blanco terapéutico y su capacidad citotóxica. Por lo cual estos medicamentos son susceptibles la aparición de múltiples reacciones adversas ya que para la perspectiva en la localización del fármaco este afecta las células tumorales, así como a las demás células sanas también. (JUANA BENEDÍ, 2006)

En específico con doxorubicina hubo 48 casos relacionados con este fármaco dentro de los cuales 40 casos se usó doxorubicina HCl y 8 casos en forma de liposomal, relacionando las RAM de las dos presentaciones se evidencio que en la forma de doxorubicina liposomal se presentaron RAM como alteraciones generales y alteraciones gastro intestinales, en comparación con la doxorubicina HCl que se presentaron RAM más serias como reacciones anafilácticas e incluso un fistula gastrointestinal. Estos resultados están relacionados con un estudio hecho por Dah-Shyong Yu & otros en 2016 en Taiwán, donde se comparaba la eficacia terapéutica traducida en citotoxicidad, así como las complicaciones derivadas de tratamientos antineoplásicos; en este estudio se encontró que a las 6 horas doxorubicina liposomal tenía un potencial citotóxico mayor de un 93% vs un 73% de la convencional adicional mente se presentaron menos complicaciones el grupo tratado con doxorubicina liposomal mejorando la tasa de supervivencia. (D SHYONG YU & OTROS, 2016)

Se puede inferir que esta mejoría en la capacidad citotóxica es debida a que el sistema de liberación del fármaco permite trasportarlo mejor hasta el blanco terapéutico por la protección de la membrana liposomal tanto del principio activo como de células sanas ya que se pueden incluir más capas lipídicas que sean más afines con el tejido a tratar dándole más especificidad y menos efectos adversos.

5.3. CASOS VS FARMACO

GRAFICA 3 REPRESENTACION DE CANTIDAD DE CASOS DE REPORTES DE EVENTOS ADVERSOS DEL PROGRAMA DISTRITAL DE FARMACOVIGILANCIA ENTRE 2008 A 2017 POR ANTIBIOTICO



Fuente: Programa distrital de farmacovigilancia. Secretaria de salud

Como se puede observar en la gráfica la mayor parte de los casos presentados se presentaron con el fármaco doxorrubicina con 78,0% $n=46$ casos seguido de 11,9% $(n=7)$ casos para daunorrubicina. $n=7$ tenemos solo un caso para Dactinomicina y 2 casos que están por fuera del listado con otras antraciclinas usadas En el tratamiento.

Esto nos da a entender que el para tratamientos antineoplásicos la opción más usada es doxorrubicina la cual tiene como indicación tratamiento de cáncer de tejidos blandos, los más representativos estomago en hombres adultos y útero o mama en mujeres adultas, también está indicado para desordenes hematológicos en la población infantil que es la más afectada con este tipo de canceres. Datos tomados y modificados de programa distrital de farmacovigilancia.

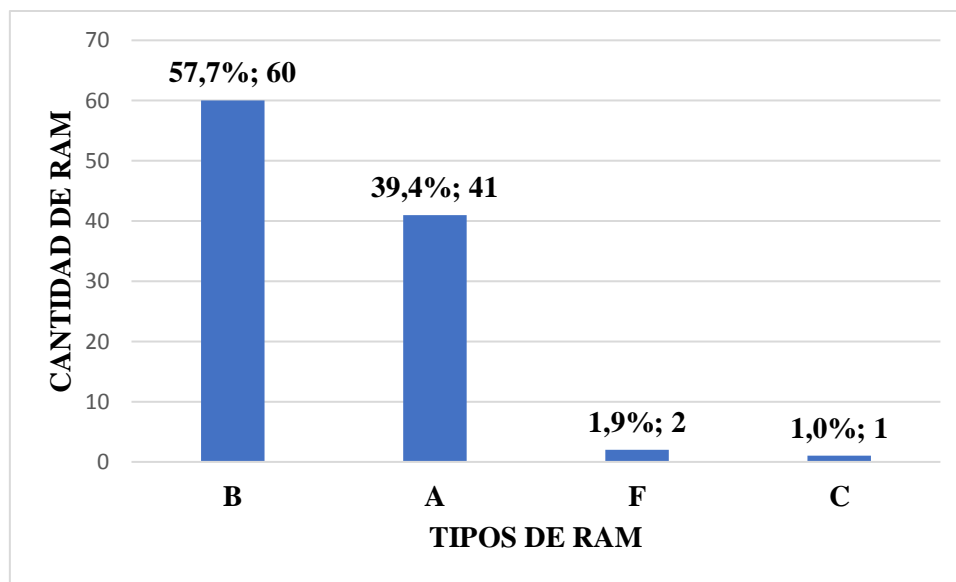
En un estudio hecho por el ministerio de salud español se mostró que el tratamiento con doxorrubicina causa frecuentemente reacciones adversas, y algunas de estas reacciones son lo bastante graves como para aconsejar una monitorización cuidadosa de los pacientes y la frecuencia y el tipo de reacciones adversas varían con la velocidad de administración y la dosis.

Entre las reacciones adversas más representativas están, la supresión de la médula ósea es una reacción adversa aguda limitante de la dosis, y suele ser transitoria, sin embargo, se

estiman consecuencias clínicas graves de toxicidad hematológica o mieloide de doxorubicina que derivan en fiebre neutropénica, infecciones, sepsis/septicemia, choque séptico, hemorragias, hipoxia tisular o muerte. En casi todos los pacientes se observan náuseas y vómitos, así como alopecia”. (Ministerio de Sanidad Español, 2016)

5.4. TIPO DE RAM

GRAFICA 4 REPRESENTACION POR TIPOS DE REACCIONES ADVERSAS ALFABETICA DE REPORTADAS AL PROGRAMA DISTRITAL DE FARMACOVIGILANCIA ENTRE 2008 A 2017



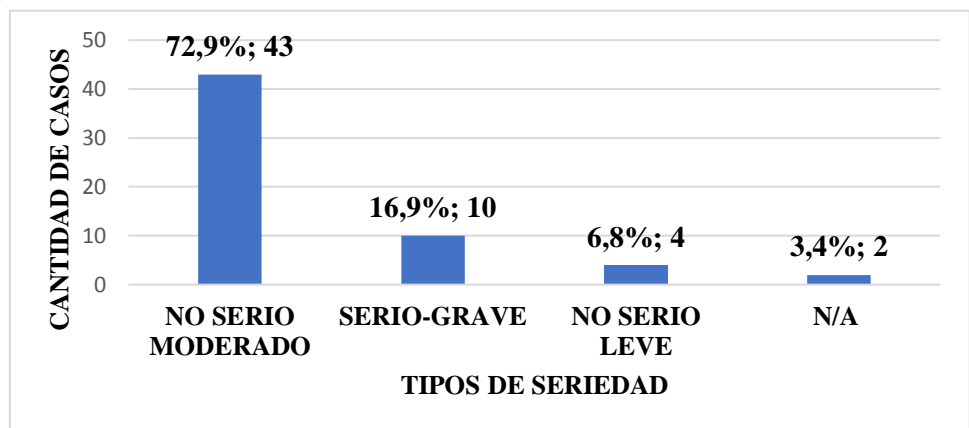
Fuente: Programa distrital de farmacovigilancia. Secretaria de salud

De las Reacciones adversas reportadas para un total de 104 incluyendo 2 Tipo F como fallo terapéutico; Se encontró una mayor cantidad de reacciones tipo B seguidas por las reacciones tipo A.

Los efectos adversos derivados del mecanismo de acción más comúnmente observados son alteraciones generales arcadas, vómitos, fiebre, dolores musculo esqueléticos, alopecia, diarreas, vómitos, irritación de las membranas y otros efectos más severos que pueden ocurrir sobre órganos como la médula ósea (leucopenia, trombocitopenia, anemia), hígado, riñones y pulmón. esto aplicaría para las reacciones adversas tipo A aumentadas el 39.4%(n=41) se infiere que las reacciones como vomito y arcadas son debidas a el daño de las células enterocromafines del tracto gastro intestinal ricas en serotonina que dispara el reflejo de la emesis. Para el caso de las reacciones tipo B bizarras un 57,7%(n=60). Derivadas de reacciones anafilácticas al parecer se están presentando más ya que hay mucha liberación de histamina por la destrucción de mastocitos que liberan gran cantidad de estas sustancias que provocan estas reacciones bizarras sean más frecuentes que las más conocidas según literatura. (Rodríguez L. Valdés Y. & OTROS, 2010)

5.5. Seriedad de los Reportes

GRAFICA 5 REPRESENTACION DE CLASES DE SERIEDAD DE LOS DE LOS REPORTES PRESENTADOS EN EL PROGRAMA DISTRITAL DE FARMACOVIGILANACIA ENTRE 2008 A 2017



Fuente: Tomado y modificado programa distrital de farmacovigilancia Bogotá DC

En cuanto a la gravedad de las RAM por antibióticos citotóxicos sobresale la categoría NO SERIO-MODERADO con un 72,9% (n=43), donde los pacientes requirieron hospitalización y otras intervenciones clínicas y farmacológicas para reestablecer el estado de salud exacerbado de los mismos los cuales tuvieron una recuperación satisfactoria.

Dentro de la categoría serio-grave se caracterizaron 16.7% (n=10) en los cuales se incluye un caso de muerte el resto de esta categoría son pacientes que requirieron hospitalización o prolongación de esta. Debido a las reacciones graves presentadas entre ellas: flebitis, fibrilación, fallos respiratorios, entre otras las cuales llevan a la mayoría de las pacientes a hospitalización y no hay una recuperación sin secuelas como cambios en el electrocardiograma. (COMITÉ DE CONSENSO GRANADA, 2007)

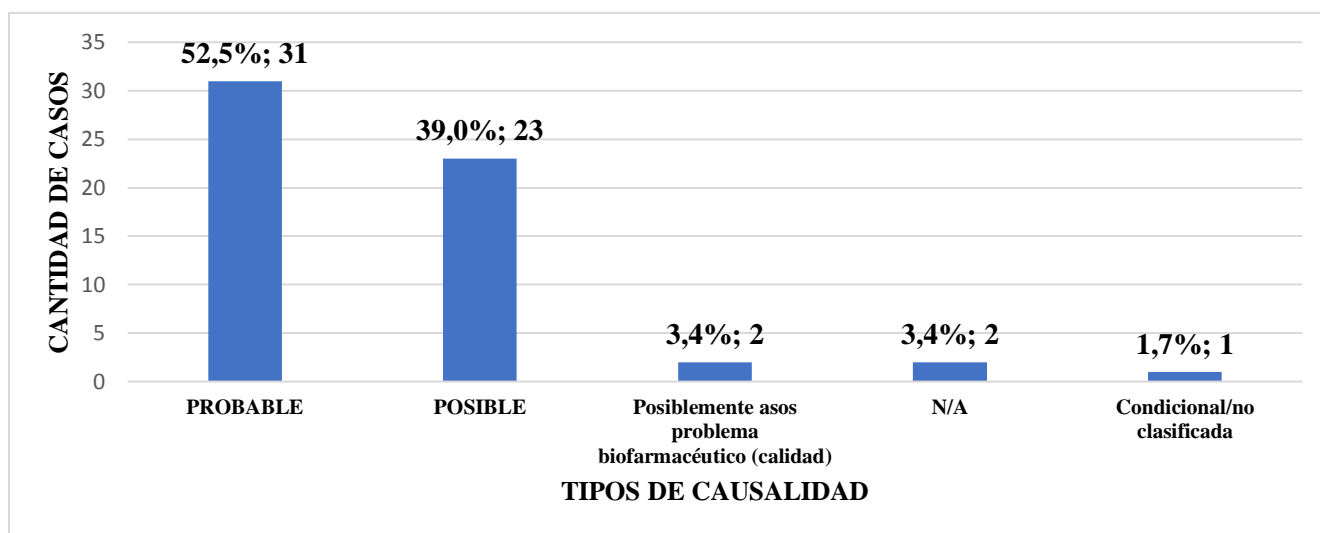
Las reacciones adversas que presentan en estos medicamentos son muy variadas y vemos que para nuestros resultados se están presentando un gran porcentaje de reacciones adversas entre esperadas y raras, lo que denota una seguridad limitada y en especial para las formas farmacéuticas de liberación convencional. Es así como como en otros estudios también se habla de que aunque estos fármacos ofrecen una buena eficacia respecto a la respuesta antitumoral, esto no quiere decir que tengan una seguridad óptima.

Como se muestra en un estudio hecho por Brest cáncer grupo en 2014 donde se Compararon los tratamientos antineoplásicos sin antibióticos citotóxicos, y los tratamientos con estos fármacos, se mostró una ventaja de estos estadísticamente significativa sobre otros tratamientos respecto de la respuesta antitumoral en mujeres con cáncer de mama metastático, pero esta respuesta no se los asocio con una mejoría en la en la tasa supervivencia general ya que El efecto antitumoral favorable con antraciclinas también se asoció con una mayor toxicidad colateral". (Breast Cancer Group, 2014)

Adicional mente también se referencia un estudio realizado por Arivalagan Pugazhendhi & otros en 2017, sobre la toxicidad de doxorubicina en diferentes órganos determinado que por medio del estrés oxidativo se generan toxicidades multiorgánicas en varios pacientes incluso se habla de toxicidades crónicas presentándose caos como miocardiopatías, estomatitis ulcerosa después de 4 años del tratamiento, incluso malformaciones en fetos años después del tratamiento a cáncer de mama también se habla de la aceleración del envejecimiento. También hablan de las guías de resultados adversos (AOP) las cuales son parámetros para clasificar la toxicidad de sustancias aún están en pañales debido a la falta de información de los complejos procesos toxicológicos sin elucidar de doxorubicina y otras antraciclinas, sin embargo, también afirman que estas guías pueden usarse como base a futuros estudios toxicológicos según la directriz de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE). (ARIVALAGAN P & OTROS, 2017)

5.6. Causalidad De Las RAM

GRAFICA 6 REPRESENTACION DE LOS TIPOS DE CAUSALIDAD PRESENTADOS EN LOS REPORTES DE EVENTOS ADVERSOS DEL PROGRAMA DISTRITAL DE FARMACOVIGILANCIA ENTRE 2008 A 2017



Fuente: Tomado y modificado programa distrital de farmacovigilancia Bogotá D.C.

que la mayoría de los casos en los que se presentó RAM tienen una relación de temporalidad razonable en la que se presentaba en la reacción adversa después de la administración del medicamento, pero no había readministración y la reacción desaparecía o disminuían los síntomas de las RAM presentadas. Por lo anterior, se encontró del total de casos la causalidad probable muestra un 52,5% (n=31), según categoría de causalidad del algoritmo de la OMS esta clasificación es atribuida a que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración de los medicamentos, y que adicional mente las reacciones adversas no están relacionadas improbable que se atribuyan a las enfermedades subyacentes.

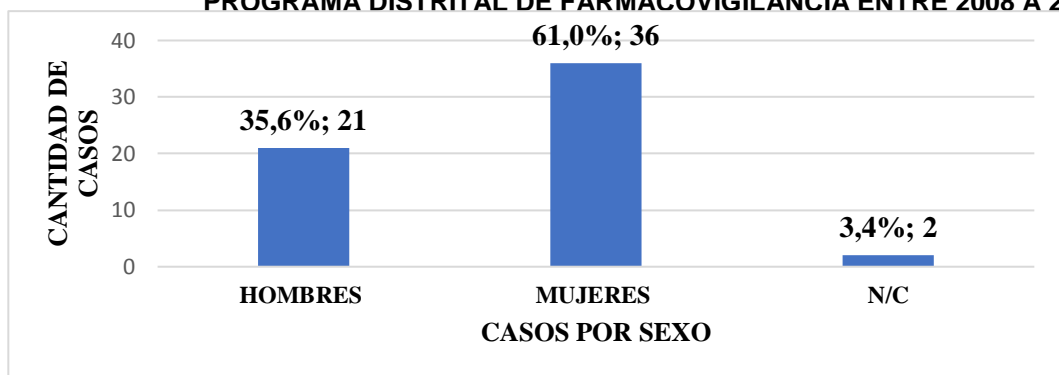
Para el caso de la clasificación posible con un porcentaje de 39% (n= 23) sucedió muchas veces que las RAM presentadas, no disminuían al suspenderse el medicamento y muchas de estas veces se tuvo que intervenir farmacológica mente para tratar los signos y síntomas presentados.

Dos casos asociados a fallos terapéuticos que se determinó como y dos casos asociados a problemas con el uso del medicamento y un caso como condicional no clasificado porque falta información sobre la temporalidad de aplicación de medicamento en cuestión faltaba más información para poder clasificarse en una categoría de causalidad. En cuanto al caso clasificado.

Dicho esto, más de la mitad de los casos que se manifiesta una causalidad probable lo cual indica que el perfil de seguridad de estos tipos de medicamentos es estrecho y son muy susceptibles a presentar problemas en el momento de la administración; ya que hubo una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento y que no es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re exposición para asignar esta definición. (INVIMA Comité Técnico Científico, 2015)

5.7. SEXO.

GRAFICA 7 REPRESENTACION POR TIPO DE SEXO DE LOS REPORTES DEL PROGRAMA DISTRITAL DE FARMACOVIGILANCIA ENTRE 2008 A 2017



Fuente: Tomado y modificado programa distrital de farmacovigilancia Bogotá DC

Del total de los casos arrojados por el programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria de la salud, se evidencia que el 61% (36 casos) de las RAM ocurrieron en el sexo femenino, mientras el restante fue del 35,6% (21 casos) en el sexo masculino. Solamente el 5% (3 casos) no contaba con la información diligenciada y fue registrado sin dato.

Este porcentaje de casos mayoritarios de mujeres puede deberse posible mente a que las mujeres por su naturaleza hormonal más diversa en comparación a la de los hombres ya que se han descrito síntomas menopáusicos o cambios en el ciclo menstrea en mujeres jóvenes durante el tratamiento citotóxico lo que se refleja en una relación indirecta de la producción normal de cantidad de hormonas femeninas que pueden afectar el estado de salud ya que su balance hormonal es más delicado en comparación con el sexo masculino

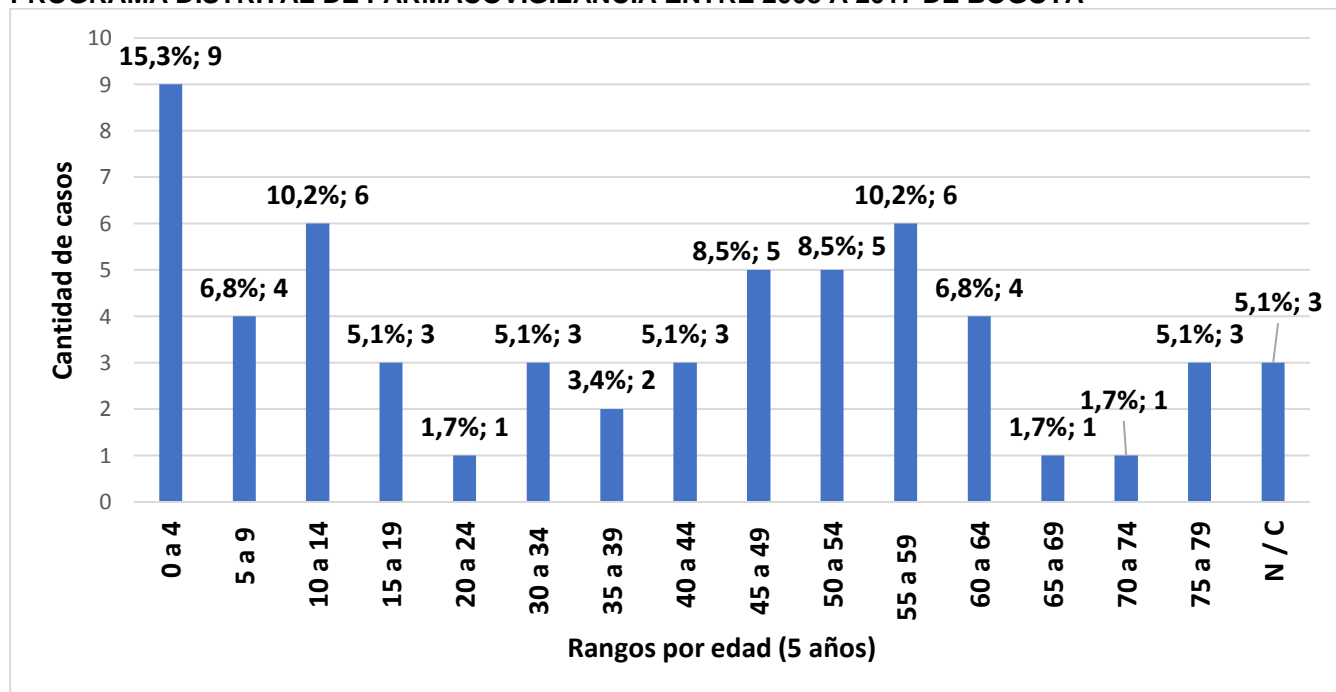
Por otro lado, también tenemos que como generalidad estos fármacos poseen un carácter lipofílico y las mujeres en comparación con los hombres tiene mayor tejido adiposo por lo que es un factor de riesgo al estar predispuestas a una mayor bioacumulación de estos.
(Junta Editorial de Cancer.Net, 2016)

No obstante aunque en este estudio las mujeres mostraron más reacciones adversas no implica que a largo plazo los hombres no tengan toxicidad en órganos y células reproductoras ya que en un estudio hecho por Arivalagan Pugazhendhi & otros en 2017, sobre la toxicidad de doxorrubicina en diferentes órganos incluidos los órganos sexuales de un grupo de ratas se determinó que en órganos sexuales de ratas macho la perdida en el recuento de células germinales y también formación de vacuolas anormales en células reproductivas, necrosis de los tubos seminíferos después de tres meses de terminado el tratamiento esto se adjudicó a el estrés oxidativo que provoca apoptosis. (ARIVALAGAN P & OTROS, 2017)

5.8. EDAD

Con respecto a los casos generados por el Programa de Farmacovigilancia de la secretaria distrital entre los años 2008 a 2017 de los eventos adversos asociados a los antibióticos citotóxicos, se realiza la gráfica.

GRAFICA 8 REPRESENTACION DE GRUPOS DE EDAD POR QUINQUENIOS DE LOS REPORTES DEL PROGRAMA DISTRITAL DE FARMACOVIGILANCIA ENTRE 2008 A 2017 DE BOGOTA



Fuente: Programa distrital de farmacovigilancia. Secretaria de salud

Según la gráfica se evidencia que las edades que más presentaron más reacciones fueron de 0 a 4 años con el 15,3% (n=9), seguido de 10 a 14 años con 10,2% (n=6); ya que la toxicidad en este tipo de medicamentos es elevada observamos que los que mayor caso de reacciones adversas presentan es la población pediátrica, esto se debe a relación dosis respuesta para observar su efecto debemos utilizar dosis muy altas y se trata de una población vulnerable porque sus órganos aún no están en completo desarrollo en especial el sistema respiratorio y cardiaco, además de esto la población pediátrica poseen una tasa metabólica de sus tejidos más alta que los adultos lo que provoca un mayor rango de posibilidades de tener reacciones adversas teniendo en cuenta que uno de los mecanismos de selectividad de estos fármacos es la tasa metabólica de los tejidos afectados con neoplasias. (BENEDÍ J & ANGELES M, 2006),

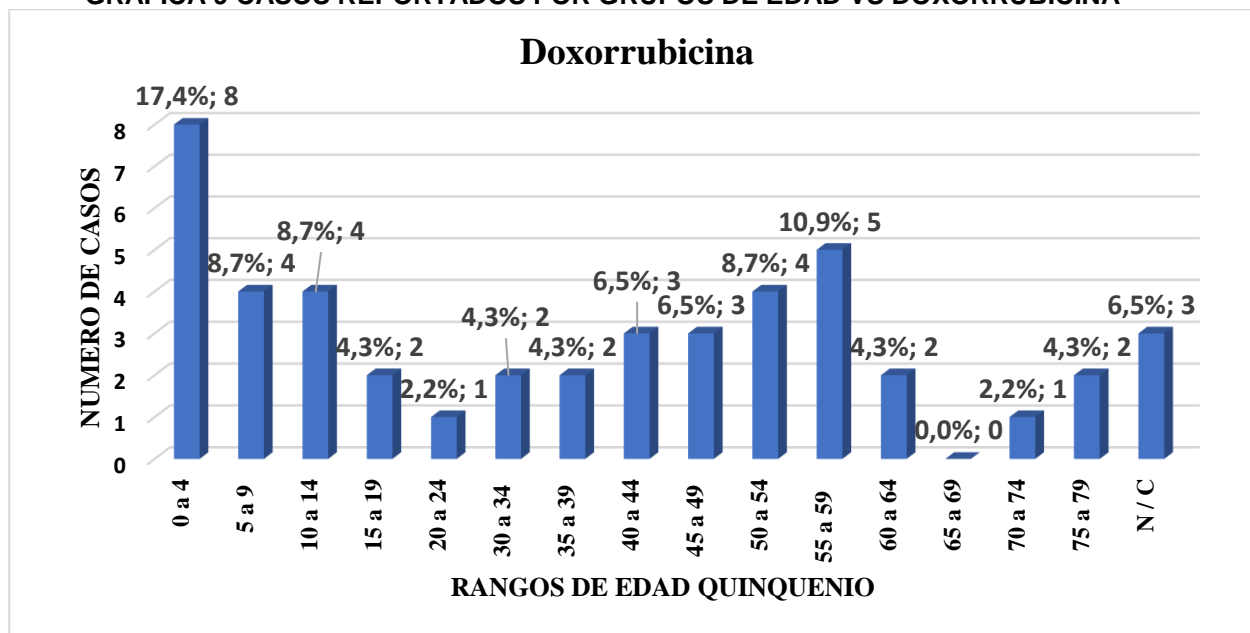
En segundo lugar, hay evidencia en otros estudios realizados donde se muestra que la población infantil y adolescente es vulnerable como es el caso de este estudio realizado por Rodrigo Portugal & otros en 2017 por la universidad de Rio de Janeiro donde se tomó la participación de pacientes jóvenes con leucemia mieloide aguda; se demostró que con el uso de daunorrubicina para el tratamiento de esta enfermedad mostro una tasa de supervivencia

baja en comparación con datos de la OMS para el tratamiento de esta enfermedad con dosis de 90 mg/m² por que se presentó una alta toxicidad en los pacientes y se consideró que se debería ajustar la dosis a la mitad para disminuir estos efectos tóxicos que derivaban en la caída del sistema inmune de pacientes y consecuentemente la aparición de infecciones fúngicas persistentes. (PORTUGAL R. & OTROS, 2017)

En tercer lugar, en cuanto a la población mayor encontramos Una tendencia de aumento con el rango entre 49 a 65 años presentando 33,8% (n=20) esto se puede deber a que es una edad en la cual ya hay un historial acumulativo de exposición a distintos factores que deterioran la salud humana, donde incluso existe la polimedicación y comorbilidad con otras enfermedades, que afectan la salud en personas de la tercera edad, lo cual es el factor de riesgo más importante de cáncer en general de acuerdo con los datos del programa nacional de cáncer y que a su vez propician tanto el desarrollo de la enfermedad como la disminución de la esperanza de vida en un tratamiento antineoplásicos con antibióticos citotóxicos EEUU. (Nacional Cancer Institute , 2016)

5.9. EDAD vs FARMACOS DOXORRUBICINA

GRAFICA 9 CASOS REPORTADOS POR GRUPOS DE EDAD VS DOXORRUBICINA

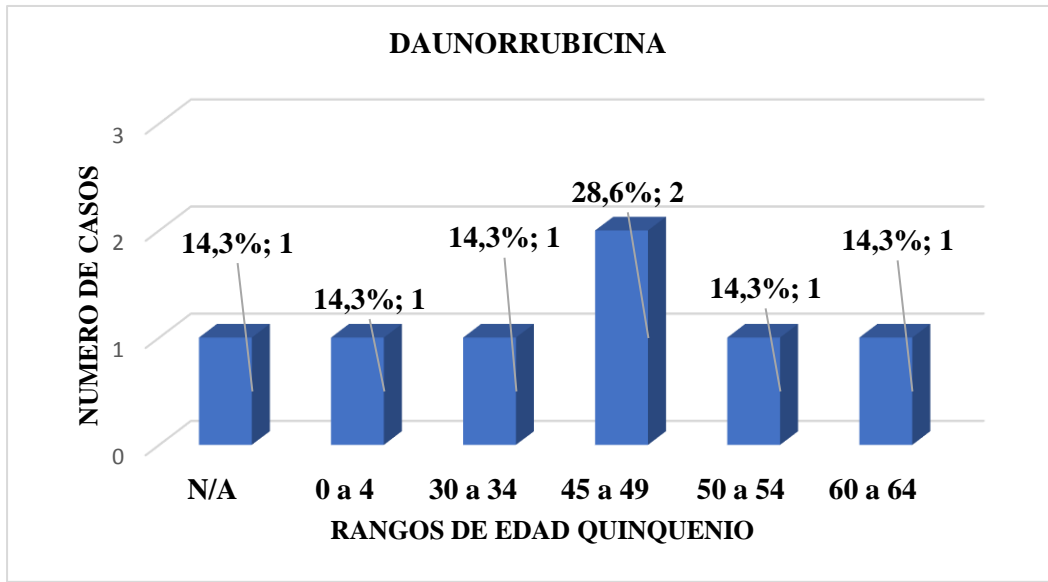


Fuente: Programa distrital de farmacovigilancia. Secretaria de salud

En esta grafica representa del total de casos el 78%(n=46) donde podemos apreciar una tendencia muy similar respecto de la tabla general que contiene todos los medicamentos se mantiene la mayoría de los eventos adversos en grupos de 0 a 4 años 17.4%(n=8) al igual que la curva ascendente en edades entre los 40 a 60 años.

5.10. EDAD VS FARMACOS DAUNORRUBICINA

GRAFICA 10 CASOS REPORTADOS POR GRUPOS DE EDAD VS DAUNORRUBICINA

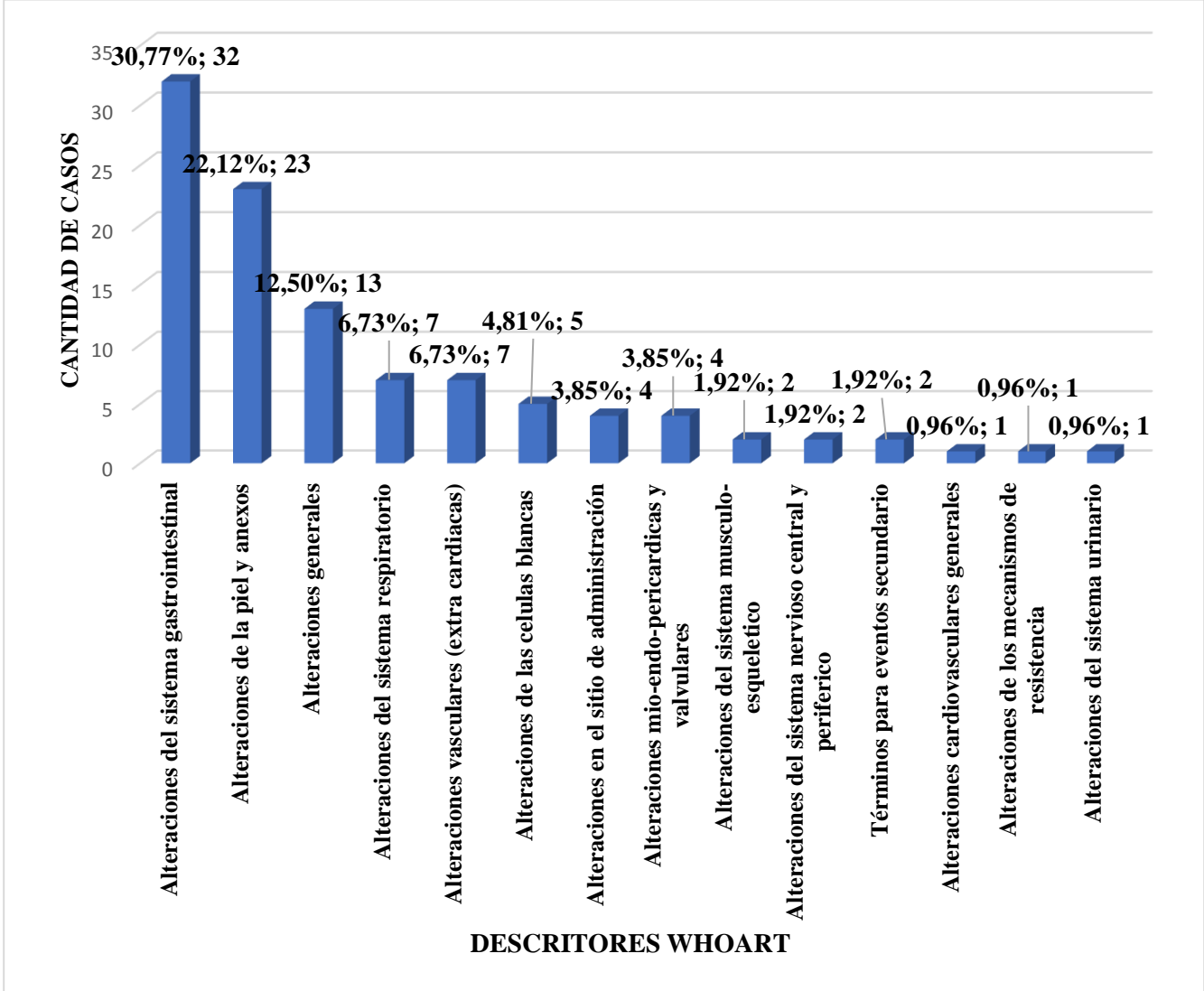


Fuente: Programa distrital de farmacovigilancia. Secretaria de salud

Esta grafica representa el 11,9%(n=7) del total de casos los cuales se reportaron más eventos adversos en las edades entre 45 a 49 años el 28,6%(n=2) lo que en comparación de la gráfica general cambia la tendencia en la que la población infantil era la más afectada, sin embargo se observa de que se mantiene la prevalencia de eventos adversos recurrentes en edades entre 45 a 49 años si se compara contra la gráfica general.

5.11. Whoart

GRAFICA 11 CANTIDAD DE RAM PRESENTADAS POR CLASIFICACION WHOART DE LOS REPORTES DEL PROGRAMA DISTRITAL DE FARMACOVIGILANCIA ENTRE 2008 A 2017



Fuente: Programa distrital de farmacovigilancia. Secretaria de salud

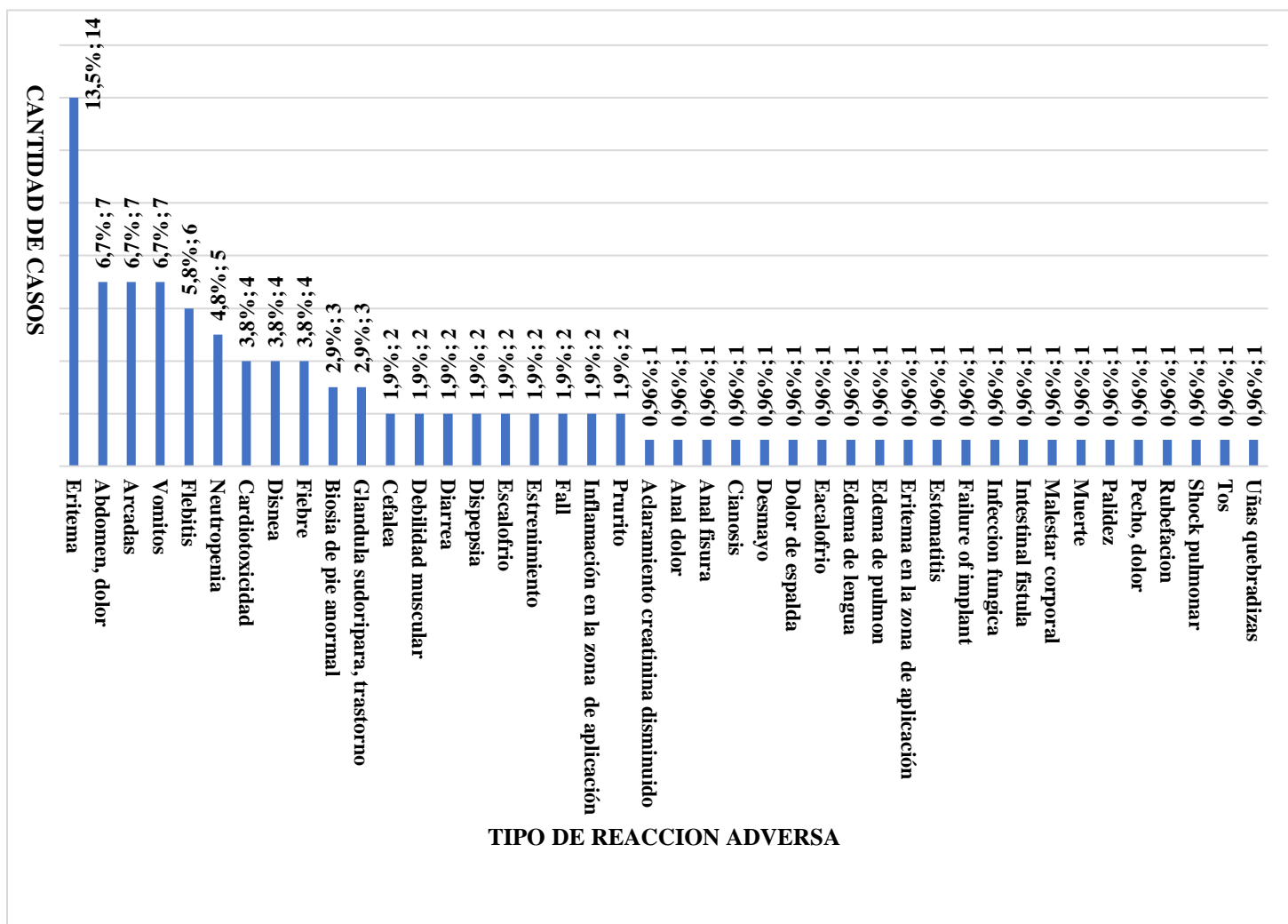
Según los resultados obtenidos Se identificó 30,77%(n=32) casos como primera RAM manifestada reportes de alteraciones gastrointestinales, seguidos de 22,1% (n=23) reportes de alteraciones generales, seguidamente se tienen 12,5% (n=13) casos para alteraciones de piel y anexos. Además, las reacciones menos presentadas que se presentan son alteraciones cardiovasculares generales, alteraciones del tracto urinario y alteraciones de los mecanismos de resistencia todas con un 0.96%(n=1)

Según la literatura consultada las se pueden paralelizar estos resultados en los que se obtienen la mayoría de los casos de reacciones adversas en el aparato gastro intestinal y otros como la piel y anexos y alteraciones generales como dolores corporales entre otras reacciones. Ya que estos resultados concuerdan con estudios en histología realizados en los cuales se afirma que la células más afectadas por los efectos citotóxicos de la quimioterapia son las que poseen una más alta tasa de regeneración celular y entre estos tejidos se encuentran las células epiteliales (incluyen las mucosas en general tejidos del sistema respiratorio y la piel así como los folículos pilosos), además del sistema hematopoyético (células blancas) así como también el tejido muscular (musculo liso, estriado, cardiaco) (E. GOMEZ & A. CAMPOS, 2009)

Por consiguiente, se puede inferir que los resultados obtenidos por medio de estos casos se reflejan que la mayor cantidad de datos están acorde a los tipos de tejidos más afectados por los mecanismos de acción de los antibióticos citotóxicos empleados conjuntamente en la quimioterapia antineoplásica.

5.12. Sub Whoart

**GRAFICA 12 CANTIDAD DE RAM PRESENTADAS POR CLASIFICACION SubWHOART
REPORTES DEL PROGRAMA DISTRITAL DE FARMACOVIGILANCIA ENTRE 2008 A 2017**



Fuente: Programa distrital de farmacovigilancia. Secretaria de salud

Según los datos obtenidos para la subclasificación de descriptores SubWhoart se evidencia de forma más específica cuáles son los órganos afectados y patologías presentadas como veíamos en la clasificación principal de WHOART el principal sistema afectado fue el gastrointestinal y entre estas 32 reacciones adversas los principales presentados son dolor de abdomen 6,7%(n=7) al igual que arcadas y vómitos y ya en menor medida para este sistema se presentaron diarrea dolor y fisura anal.

Sin embargo, individual mente la reacción adversa más presentada fue eritema multiforme 13,5%(n=8),

Estos resultados han tenido similitud a muchos estudios en los que se manifiestan en literatura consultada pues algunas de las reacciones adversas presentadas están reportadas como derivación del uso de antibióticos citotóxicos como por ejemplo es el caso del mecanismo en la emesis. Como ya sabemos estos medicamentos afectan indirectamente a las células sanas que poseen una alta tasa de regeneración como es el ejemplo de las células de la mucosa gástrica, en consecuencia, las células enterocromafines encargadas de regular funciones como la motilidad secreción y sensibilidad intestinal a través de la gestión del neuro trasmisor serotonina (5HT), ya que son un reservorio de este neurotransmisor, como se muestra en la siguiente ilustración.

Estas células están en la mucosa gástrica lo cual las hace muy vulnerables a la acción citotóxica de estos fármacos antibióticos citotóxicos lo cual provoca que estas células sufran daño y expulsen grandes cantidades de 5HT al torrente sanguíneo y a líquidos circundantes provocando una sobre excitación de las terminales nerviosas quimio sensibles a este neurotransmisor, estos impulsos viajan a través del nervio vago hasta los núcleo hasta las fibras aferentes del sistema nervioso central y luego hasta el centro del vomito que devuelve un impulso motor a los músculos del estómago provocando la emesis. (D. OJEDA, 2013)

También respecto al tema hay estudios relacionados que hablan del uso daunorrubicina e idarrubicina donde se espera que haya aparición de síntomas gastro intestinales como la tiflitis colitis ulcerativa y enteritis ya que se evaluó el posible aumento de la incidencia de estas reacciones adversas en el tratamiento de leucemia mieloide aguda, sin embargo no se evidencio el aumento de estas reacciones a excepción de cuando se aumentó la dosis lo que demuestra que estas reacciones son dosis dependientes. (A. Seddon & OTROS, 2017)

de lo anterior se deduce que el uso de antraciclinas citotóxicas esté ligado a la aparición de reacciones adversas en el sistema gastro intestinal.

5.13. POSIBLES INTERACCIONES

En los distintos casos se nos mostraba información de terapias concomitantes de variadas combinaciones de medicamentos antineoplásicos los cuales pueden ser susceptibles de presentar interacciones entre ellos a continuación presentamos la tabla 5 la cual se muestran los esquemas de tratamientos usados y su cantidad

TABLA 5 ESQUEMAS DE TRATAMIENTOS REPORTADOS

COMBINACIONES DE FARMACOS USADOS	FRECUENCIA	%
DOXORRUBICINA	33	55,9%
DOXORRUBICINA+VINCRISTINA	4	6,8%
DAUNORRUBICINA+VINCRISTINA	3	5,1%
BLEOMICINA (no informa politerapia)	2	3,4%
DAUNORRUBICINA	3	5,1%
DOXORRUBICINA+VINCRISTINA+ CICLOFOSFAMIDA	2	3,4%
IDARRUBICINA	2	3,4%
BLEOMICINA+CISPLATINO	1	1,7%
DACTINOMICINA	1	1,7%
DAUNORRUBICINA+CICLOFOSFAMIDA	1	1,7%
DOXORRUBICINA+BEVACIZUMAB	1	1,7%
DOXORRUBICINA+BLEOMICINA+VINBLASTINA+DACARBAZINA	1	1,7%
DOXORRUBICINA+CICLOFOSFAMIDA	1	1,7%
DOXORRUBICINA+CICLOFOSFAMIDA+PACLITAXEL	1	1,7%
DOXORRUBICINA+CISPLATINO+PACLITAXEL	1	1,7%
DOXORRUBICINA+DACARBAZINA	1	1,7%
DOXORRUBICINA+CICLOFOSFAMIDA	1	1,7%
TOTAL	59	100,0%

Fuente: Programa distrital de farmacovigilancia. Secretaria de salud

Lamentable mente el 55,9%(n=33) del total de casos no se cuenta con información respecto de la posible politerapia en especial con doxorubicina, sin embargo, se pudo evidenciar que las combinaciones de doxorubicina 6,8%(n=4) y daunorubicina 5,1%(n=3) con vincristina son las más reportadas las cuales según la guía de tratamientos para cáncer de mama.

Cabe aclarar que a vincristina se le han descrito problemas en pacientes con disfunción hepatobiliar pueden desarrollar un síndrome de obstrucción sinusoidal o, enfermedad veno-oclusiva hepática, especialmente en niños menores de 3 años de edad. La disfunción hepática puede aumentar las concentraciones circulantes y la vida media plasmática de la vincristina, con un aumento de sus efectos adversos aún más cuando se sabe que los esquemas de tratamiento con antineoplásicos son empleados en politerapia lo que puede afectar el metabolismo de otros farmacos.

Una de las interacciones más conocidas que afectan a las antraciclinas es la que se produce entre la doxorubicina y el paclitaxel. El paclitaxel reduce el aclaramiento de la doxorubicina y de su principal metabolito activo doxorubicinol conduciendo a una mayor penetración de la antraciclina en el tejido cardíaco y, por tanto, potenciando su cardiotoxicidad, aun así, en los casos analizados solo tenemos 3.38%(n=2) con esta combinación.

Por último, el paclitaxel puede aumentar la toxicidad de antraciclinas por competición con éstas en la excreción. También se ha descrito el elevado riesgo de infecciones por patógenos oportunistas que muestran los pacientes oncológicos como consecuencia de la inmunosupresión provocada por la quimioterapia obliga al empleo de estos fármacos los cuáles pueden ser protagonistas de una amplia gama de interacciones de tipo inmunológico como la neutropenia de los cuales tenemos 5 casos en lo que no se usó esta combinación paclitaxel-doxorubicina, pero si se usó doxorubicina en monoterapia. (A. PASTOR & B. PORTA, 2011)

Adicional en un estudio referenciado hecho por Elkiran y cols se relacionó el efecto inductor e inhibidor de distintas isoformas del citocromo CYP donde se dedujo que el tratamiento combinado de estos fármacos por 3 semanas produce una inducción significativa en la actividad del CYP1A2 e inhibición del CYP2C92 por medio del cual se metaboliza ciclofosfamida y que adicionalmente ambas enzimas son responsables del metabolismo de distintos fármacos como clozapina, teofilina, fenitoína, Warfarina e hipoglucemiantes utilizados con bastante frecuencia en pacientes con cáncer, por lo que recomiendan que se debe prestar especial atención a pacientes que consuman estos medicamentos (A. PASTOR & B. PORTA, 2011)

Para el caso de combinaciones de antraciclinas con ciclofosfamida se describen interacciones de interferencia enzimática las enzimas metabolizadoras están implicadas en la bioactivación de pro-fármacos como ciclofosfamida e ifosfamida, la inducción enzimática puede originar una mayor toxicidad. Por parte de la antraciclina suministrada. (A. PASTOR & B. PORTA, 2011)

En general se habla de que las antraciclinas son cardio tóxicas y que su metabolismo principalmente es hepática y muchas de ellas poseen pro-fármacos que interfieren con la función hepática alterando el metabolismo de otros fármacos provocando múltiples problemas en el tracto gastro intestinal. Y se recomienda hacer ajustes de dosis en casos de insuficiencia hepática ya que la toxicidad es dependiente de la dosis y la capacidad hepática metabólica de cada individuo. (J. BENEDÍ, 2006)

5.14. DIAGNOSTICOS RELACIONADOS

Por medio de la información obtenida de nuestra base de datos también se pudo enunciar los principales diagnósticos que presentaban los pacientes analizados los cuales se presentan en la tabla 6

TABLA 6 CLASES DE DIAGNOSTICO Y SU FRECUENCIA EN LOS REPORTES

TIPO DE CANCER	FRECUENCIA	%
CANCER DE MAMA	11	18,6%
N/C	10	16,9%
LINFOMA HODGKIN	9	15,3%
LEUCEMIA LINFOBLASTICA	7	11,9%
CANCER DE OVARIO	7	11,9%
LINFOMA CELULAS B	5	8,5%
CANCER DE UTERO	3	5,1%
CARCINOMA	2	3,4%
SARCOMA DE KAPOSI	2	3,4%
CANCER DE RIÑON	1	1,7%
MIELOMA MULTIPLE	1	1,7%
SARCOMA	1	1,7%
TOTAL	59	100,0%

Fuente: Programa distrital de farmacovigilancia. Secretaria de salud

Desafortunada mente un 16,9%(n=10), de las informaciones de los diagnósticos no se presentaba en la base de datos, sin embargo, tenemos entre los datos clasificados del diagnóstico más frecuente en Bogotá el cual es para el cáncer de mama 18,6%(n=11) es muy probable que puedan ser más mujeres diagnosticadas con este tipo de cáncer ya que el total de reportes se conocían 36 mujeres. Y de los 10 casos N/C las combinaciones de medicación para los tratamientos indican

Adicional mente se sabe que este tipo de cáncer tiene una alta prevalencia en países en vías de desarrollo, así como lo afirma un boletín del ministerio de salud donde se presenta el cáncer de mama como un problema creciente entre la población colombiana y se ubica el cáncer de mama como la 5ta causa de muerte por cáncer en general. (INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA, 2012)

Si tomamos en cuenta la grafica 3 donde se muestra la cantidad de casos por fármaco vemos que el fármaco mas reportado fue la doxorubicina con el 78%(n=46) casos un dónde pudimos ver también que para este fármaco los diagnósticos más reportados fueron el cáncer de mama con un 16.9%(n=10) y linfoma Hodgkin con 13.6% (n=8) también vemos que este mismo porcentaje de casos no refiere ningún diagnóstico.

TABLA 7 PRINCIPALES DIAGNOSTICOS DONDE SE USO DOXORRUBICINA

Diagnóstico principal	frecuencia	%
CANCER DE MAMA	10	16,9%
LINFOMA HODGKIN	8	13,6%
N/C	8	13,6%
LEUCEMIA LINFOBLASTICA	6	10,2%
CANCER DE OVARIO	4	6,8%
CANCER DE UTERO	3	5,1%
CARCINOMA	2	3,4%
LINFOMA CELULAS B	2	3,4%
SARCOMA DE KAPOSI	2	3,4%
MIELOMA MULTIPLE	1	1,7%
TOTAL	46	78,0%

Fuente: Programa distrital de farmacovigilancia. Secretaria de salud

Se presume que los casos donde no se conoce un diagnostico posible mente están asociados a diagnósticos como Linfoma Hodgkin y leucemia linfoblástica ya que la mayoría de las combinaciones de medicamentos se trataba estos tipos de cáncer. Como se muestra en la siguiente tabla.

TABLA 8 COMBINACIONES DE FARMACOS DONDE SE USO DOXORRUBICINA Y NO SE CONOCE DIAGNOSTICO

COMBINACIONES DE FARMACOS USADOS	FRECUENCIA	%
DOXORRUBICINA (No informa de politerapia)	6	10,2%
DOXORRUBICINA+CICLOFOSFAMIDA	2	3,4%
DOXORUBICINA+VINCRISTINA	1	1,7%
TOTAL	9	15,3%

Fuente: Programa distrital de farmacovigilancia. Secretaria de salud

Según la guía terapéutica del grupo Geltamo del laboratorios TAKEDA para linfoma Hodgkin en estadios iniciales favorables i y ii se recomiendan esquemas de tratamiento ABVD (Doxorrubicina – bleomicina – vinblastina – dexametasona) Dos o tres ciclos seguidos de RT (radioterapia) lo que nos lleva a pensar que se incluyen dos antibióticos más un derivado de la vinca y un corticoide según nuestra base de datos para linfoma Hodgkin si se usan de esta manera pero con fármacos del mismo grupo pero estructura diferente; no se tiene información de el uso de corticoides que probablemente hagan parte de la premedicación. (1 r. garcia 2 s. ferrer & otros, 2014)

Adicional mente se puede deducir que para los en general casos N/C donde no se cuenta con la información de el diagnostico se cuenta con la información de los medicamentos usados en el tratamiento como podemos ver en la siguiente grafica

TABLA 9 FARMACOS USADOS EN CASOS SIN DIAGNOSTICO

MEDICAMENTOS EN CASOS N/C	FRECUENCIA	%
DOXORRUBICINA (sin información sobre politerapia)	6	10,2%
VINCRISTINA + DOXORRUBICINA	3	5,1%
CICLOFOSFAMIDA + DOXORRUBICINA + PACLITAXEL	1	1,7%
TOTAL	10	16,9%

Fuente: programa distrital de farmacovigilancia de Bogotá DC.

La información de las combinaciones de fármacos usados en estos tratamientos se evidencia que falta información de la politerapia en 6 casos sin embargo el primer indicio de combinaciones es vincristina + doxorubicina en tres casos y para los casos donde se uso como tratamiento estas combinaciones de fármacos el principal diagnostico era los linfomas. Como se muestra en la tabla 8 donde podemos ver que se tratan dos tipos diferentes de linfomas como HODGKIN y el de células B En tres casos de los 8 encontrados con estas combinaciones de fármacos por lo que se sospecha que los casos donde no se sabe el diagnostico con los fármacos ya dichos, puedan ser linfomas.

TABLA 10 DIAGNOSTICOS CON DOXORRUBICINA+VINCRISTINA

DIAGNOSTICOS CON DOXORRUBICINA+VINCRISTINA	FRECUENCIA	%
LEUCEMIA LINFOBLASTICA	1	1,7%
LINFOMA CELULAS B	2	3,4%
LINFOMA HODGKIN	1	1,7%
CANCER DE OVARIO	1	1,7%
N/C	3	5,1%
TOTAL	8	13,6%

Fuente: programa distrital de farmacovigilancia de Bogotá DC.

Para el caso de cáncer de mama que fue el mas reportado las combinaciones de fármacos usadas fueron

TABLA 11 FARMACOS USADOS EN CANCER DE MAMA

FARMACOS EN CANCER DE MAMA	FRECUENCIA	%
DOXORRUBICINA (no informa de politerapia)	7	11,9%
DOXORRUBICINA+VINCRISTINA	2	3,4%
DOXORRUBICINA + BEVACIZUMAB	1	1,7%
DAUNORRUBICINA	1	1,7%
TOTAL	11	18,6%

Fuente: programa distrital de farmacovigilancia de Bogotá DC.



Las guías terapéuticas para este tipo de cáncer hablan de tratamientos contra el cáncer de mama del instituto nacional de cancerología indica que en pacientes con cáncer de mama temprano se recomiendan esquemas de tratamiento con ciclos de antraciclinas seguidos por taxanos de forma secuencial. (Instituto Nacional de Cancerología, 2013)

6. CONCLUSIONES

- Los casos de eventos adversos reportados con antibióticos citotóxicos en Bogotá D.C. durante el año 2008 a 2017, muestran que los fármacos más reportados fueron la doxorubicina siendo esta la más reportada, seguida de daunorrubicina ya que estos medicamentos son los más indicados para tipos de cáncer con alta Prevalencia como cáncer de ovario, gástrico y mama los antibióticos que menos se reportaron casos fueron Dactinomicina y Bleomicina
- El sexo con más reacciones adversas fue el femenino, se sospecha que esto es debido a características endocrinas particulares así como mayor cantidad de tejido adiposo el cual es más afín a la naturaleza química de estos fármacos Sin embargo, no se descartan reacciones a largo plazo en varones; en cuanto a los grupos etarios que presento más casos de reacciones fue el grupo entre 0 a 4 años lo que denota mayor vulnerabilidad, se presume que es debido a su alta tasa metabólica en la renovación celular lo que los hace más vulnerables en comparación a los adultos, Se presumen también a características de farmacocinética diferenciadas con respecto a la población adulta. no obstante, hay una tendencia de aumento de casos en edades entre 49 a 65 años un 33,8 %(n=20) del total de casos, se cree que está relacionado con la comorbilidad y estilos de vida no saludables.
- Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron las alteraciones gastrointestinales como vomito arcadas y dolor abdominal, seguidas por alteraciones de piel anexos como eritema multiforme biopsias anormales de pie y sudoración. Los sistemas menos afectados fueron alteraciones en el sistema urinario quizá debido a la baja eliminación vía renal de estos fármacos.
- La mayoría de los casos reportados de reacciones adversas los pacientes requirieron intervenciones para su recuperación lo que hizo que prevaleciera la categoría de seriedad de No Serio Moderado, se encontró un caso dentro de los casos de clasificación Serio con un reporte de muerte.
- En la determinación clasificación de tipos de reacciones adversas RAM, se presentaron con mayor frecuencia y casos de eritema multiforme clasificándose como RAM tipo B, seguidas por RAM Tipo A esperadas como dolor abdominal arcadas y vómitos; también y aunque son mínimos existen reportes de RAM tipo C reportada meses después el tratamiento citotóxico Y F evidenciándose casos de posibles defectos de fabricación o problemas en el almacenamiento.

- El diagnóstico más reportado fue cáncer de mama seguido de linfoma Hodgkin aun así se cree que puedan ser más casos ya que hay casos del total que no cuentan con esta información, pero los medicamentos usados para el tratamiento se asemejan mucho a estos últimos dos diagnósticos en especial cáncer de mama.
- Las principales interacciones detectadas según literatura son entre doxorubicina y paclitaxel así como también entre ciclofosfamida y doxorubicina por inhibición de isoformas del citocromo CYP 450.

7. RECOMENDACIONES

- En cuanto a la información consignada en los formatos de reportes FOREAM o cualquier medio que se use para la recolección de eventos adversos debe ser llenado lo más completo posible indicando con detalle datos sobre los medicamentos y en especial los datos relacionados con la aparición, reaparición y/o suspensión de reacciones adversas y tener en cuenta que los casos graves se reportan a más tardar dentro de las primeras 72 horas y los casos con seriedad baja o no serios dentro de los primeros 5 días
- Se sugiere a las personas que usen este material de forma pedagógica que la socialización de este tipo de estudios debe estar acompañada de capacitación a personal de la salud sobre los conceptos básicos de farmacovigilancia, así como también la manera de diligenciar el formato oficial de eventos adversos.
- Este estudio de farmacovigilancia se llevó a cabo de forma pasiva obteniendo información de la base de datos del programa de farmacovigilancia de Bogotá, se hace hincapié en la vital importancia realizar este tipo de estudios de forma activa en especial dentro de las instituciones prestadoras de salud para tener información de primera mano sobre las posibles reacciones adversas dentro de una institución para así tomar medidas respectivas para mitigar la incidencia de estas.

8. LIMITACIONES

- Los datos usados para este trabajo están sujetos a un sesgo de tipo subjetivo por parte de las personas que reportan los eventos adversos en los formatos, ya que la calidad de los reportes depende de la formación educativa de estas personas; si bien por un lado se confía en la experticia de los profesionales de la salud para la recaudación de estos reportes, no solamente profesionales de la salud son reportantes en estas bases de datos. Es así como se depende de la experticia y preparación de los reportantes.
- Algunos datos faltantes como la Premedicación de los pacientes antes de la administración de la quimioterapia y la velocidad de infusión son claves a la hora de clasificar los tipos de reporte ya que si se contara con esta información habría más precisión a la hora de ejecutar la caracterización de los eventos adversos usados para este estudio.
- Hace falta más información respecto de los esquemas de tratamientos en concomitancia para poder evaluar de forma más objetivas las posibles reacciones adversas derivadas de interacciones farmacológicas.
- La información referente a los diagnósticos también es importante ya que nos puede dar información sobre los posibles esquemas de tratamientos usados al compararlos con las guías farmacoterapéuticas disponibles sin embargo esta información no esta del todo completa en los reportes.

9. REFERENCIAS

- 1 R. Garcia 2 s. ferrer & otros. 2014. <http://www.geltamo.com> takeda. obtenido de <http://www.geltamo.com/images/stories/recursos/2015/guias/guia-lh-geltamo-2014.pdf>
- A. Alhasan. 2015. obtenido de departamento de farmacia de la universidad de southeast bangladesh: https://www.youtube.com/watch?v=ax2mrrxbno&ab_channel=learningisfun
- A. Horatesma. 2005. semiología médica. fisiopatología, semiotécnica y propedéutica. enseñanza basada en el paciente. obtenido de <https://www.salud180.com/salud-z/diaforesis>
- A. Pastor & b. porta. 2011. interacciones farmacológicas de la terapia oncológica modulo 4. obtenido de aula virtual de la sociedad española de farmacia hospitalaria: http://formacion.sefh.es/curso_interacciones/modulo4/interacciones_modulo4.pdf
- A. Seddon & otros, a. n. 2017. similar incidence of typhlitis in patients receiving various doses of daunorubicin or idarubicin as induction for acute myeloid leukemia. obtenido de midwestern university, chicago college of pharmacy, 555 31st street, downers grove, il 60515, usa. e-mail address: aseddo@midwestern.edu (a.n. seddon): <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014521261830064x>
- Achell L. 2015. manejo y prevención de efectos secundarios al empleo de un anticuerpo monoclonal inhibidor de la señal de los receptores del factor de crecimiento epidérmico. elsevier lucia achell nava.
- Anderson Jr. 1992. patología de muir. "trastornos del crecimiento celular" (11ª edición inglesa. espaxs, traducción en barcelona ed.). barcelona.
- Arivalagan P & otros. 2017. toxicity of doxorubicin (dox) to different experimental organ systems. obtenido de innovative green product synthesis and renewable environment development research group, faculty of environment and labour safety, ton duc thang university, ho chi minh city, viet nam: <https://app.dimensions.ai/details/publication/pub.1101406977>
- Astения.org. 2015. astenia . obtenido de <http://astenia.org/>
- Audesirk T. & byers b. 2017. acerca ciencia , el ciclo celular. obtenido de biología, la vida en la tierra con fisiología. 9na edición. 2013.: <http://www.acercaciencia.com/2012/10/15/ciclo-celular/>
- Benedí J & angeles m. 2006. fármacos antineoplásicos . elsevier, vol 20.
- Breast Cancer Group. 2014. antitumour antibiotic containing regimens for metastatic breast cancer. the cochrane library. obtenido de https://www.cochrane.org/cd003367/breastca_antitumour-antibiotic-containing-regimens-for-metastatic-breast-cancer
- Bridewell Dj y otros. 1997. pubmed.gov. obtenido de differential actions of aclarubicin and doxorubicin: the role of topoisomerase i.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9507531>
- Calvo D. 2017. infomed formulario nacional de medicamentos. obtenido de <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?p=advancedsearch&q=y&fk=plicamicina&rp=5&sr=0&st=quick>
- Calvo D 2010. infomed formulario nacional de medicamentos. obtenido de actinomicina d: <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?p=fullrecord&id=57>
- Castro I. & otros. 2006. medicamentos citostaticos. (s. e. hospitales, ed.) doi:isbn: 84-689-5619-8
- Chabner B. 2017. manuales mds quimioterapia combinada (poliquimioterapia). obtenido de director of clinical research, massachusetts general hospital cancer center; professor of medicine, harvard medical school:

<https://www.msmanuals.com/es/hogar/c%3%a1ncer/prevenci%3%b3n-y-tratamiento-del-c%3%a1ncer/quimioterapia-combinada-poli-quimioterapia>

- Cleeland, D. c. 2014. os efectos secundarios de los agentes moleculares dirigidos varían según el mecanismo de acción. oncolog.
- Comité de consenso granada. 2007. consenso de granada sobre problemas relacionados con medicamentos (prm) y resultados negativos asociados a la medicación (rnm). tercer consenso de granada. madrid: trabajos originales. obtenido de <http://farmacia.ugr.es/ars/pdf/374.pdf>
- D Shyong yu & otros. 2016. comparison of therapeutic efficacy of lipo-doxorubicin and doxorubicin in treating bladder cancer. obtenido de uro-oncology laboratory, national defense medical center, taipei, taiwan: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879522616303839>
- D. Ojeda. 2013. facultad de medicina de hospital de juares. recuperado el 2018, de slideshare: <https://es.slideshare.net/jazydye/colon-irritable-29490940>
- M Allevato, 2008. efectos adversos cutáneos de la terapia antineoplásica. educacion continua, 78.
- E. Gomez & a. campos. 2009. histología y embriología e ingeniería tisular bucodental. (e. m. panamericana, ed.) doi:isbn 978-607-7743-01-9
- E. Raviña. 2008. google books (universidad santiago de compostela). doi:isbn 978-84-9887-007-7
- E. Villaseñor. 2017. ginecología oncológica detección y tratamiento del cancer. obtenido de tipos de cirugía en pacientes con cancer: http://oncologiabetania.org/1020220_tipos-de-cirugia-oncol-gica.html
- Equipo de redacción de iqb, anmat - argentina). 2014. vademecum virtual bleomicina. obtenido de (centro colaborador de la administración nacional de medicamentos alimentos y tecnología médica -anmat - argentina): <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/b028.htm>
- E. Fort, c. 2016. cedimcat. obtenido de centro de informacion de medicamentos de cataluña/ unidad de dispensacion abulatoria hospital duran i reynals. institut cataluña central de oncologia: http://www.cedimcat.info/index.php?option=com_content&view=article&id=227:medicamentos-citotoxicos-orales&catid=41&itemid=472&lang=es
- Gandur N. 2016. manual de enfermería oncológica. instituto nacional de cancer, 7.
- G. Weiss, p. a. 1998. oncología clínica. (j. m. jane, trad.) tejas san antonio centro de ciencias de la universidad de tejas: el manual moderno s.a. de c.v. mexico df. doi:isbn 968-426-615-4
- G, Gheti. 2017. grupo español de tumore herfanos e infrecuentes . obtenido de <https://www.gethi.org/profesionales/carcinoma-medular-de-tiroides/manejo-de-vandetanib/principales-efectos-secundarios-de-vandetanib/rash-cut%3%a1neo>
- Harrison. 2004. harrison principios de medicina interna volumen 1 cap 32 15va edicion.
- A. Herrera & granados m. 1994. instituto nacional de cancerología de mexico. (m. g. hill, ed.) obtenido de manual de oncología procedimientos medico quirurgicos 5ta edicion: <http://bibliobd.udca.edu.co:2060/onlinepdfjs/view.aspx>
- Info Primicias inmunoterapia. 2016. inmunoterapia tratamiento del futuro para el cancer. obtenido de <https://www.primicias24.com/salud/inmunoterapia-tratamiento-del-futuro-contr-el-cancer/>



- Instituto Nacional de Cancer. 2017. obtenido de <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/extravasacion>
- Instituto Nacional de Cancerología. 2012. ministerio de salud y protección social. obtenido de el cáncer de mama: un problema creciente en colombia : http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/95685f345e64aa9f0fece8a589b5acc3_boletin%20hechos%20y%20acciones%20mama.pdf
- i Instituto Nacional de Cancerología. 2013. ministerio de proteccion social . obtenido de guía de práctica clínica (gpc) para la detección temprana,para el tratamiento integral,seguimiento y rehabilitación del cancer de mama: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/1/gu%c3%ada%20de%20pr%c3%a1ctica%20cl%c3%adnica%20de%20cancer%20de%20mama%20versi%c3%b3n%20completa.pdf>
- INVIMA. 2004. boletin de farmacovigilancia la causalidad en farmacovigilancia . obtenido de www.invima.gov.co: https://www.invima.gov.co/images/stories/boletines/boletin_5.pdf
- INVIMA. 2012. instituto nacional de farmacovigilancia. recuperado el 01 de 05 de 2018, de objetivos del programa nacional de farmacovigilancia: <https://www.invima.gov.co/farmacovigilancia-invima/191-farmacovigilancia/farmacovigilancia/756-objetivos-de-la-farmacovigilancia.html>
- INVIMA Comité Técnico Científico. 2015. guía para determinar la causalidad de rams., (pág. 1 de 1). colombia. obtenido de https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/reporte-reacciones/ivc-vig-gu001.pdf
- J. Bargonetti & otros. 2010. differential toxicity of dna adducts of mitomycin c. obtenido de mitomycin c dna mechanism: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc2925095/>
- J. Benedí, m. á. 2006. fármacos antineoplásicos. elsevier, vol. 20. núm. 2. febrero 2006.
- Jeff. 2015. ccm benchmark grupe figaro . obtenido de <https://salud.ccm.net/faq/23132-gastralgia-definicion>
- Junta Editorial de Cancer.net 2016. cancer .net informacion al paciente aprobada por medicos . obtenido de american society of clinical oncology (asco).: <https://www.cancer.net/es/sobrevivencia/efectos-secundarios-largo-plazo-del-tratamiento-del-c%c3%a1ncer>
- Lopez H, 2016. mastologia, cancer de mama una realidad. obtenido de información sobre la mama, normal y patológica.: <https://mastologiahl.wordpress.com/2016/09/16/el-tratamiento-para-el-cancer-de-mama/>
- Mackerell A. 2003. universidad de meryland facultar de farmacia. obtenido de virtual chembook: <http://chemistry.elmhurst.edu/vchembook/655cancer2.html>
- Mc Lennan A. & otros. 2014. notas instantaneas de biologia molecular. (m. g. education, ed.) doi:isbn 9786071511867- isbn ebook: 9781456233181
- Medline Plus. 2017. medline plus informacion sobre salud para usted. obtenido de <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000851.htm>
- Ministerio de Sanidad Español. 2016. ficha tecnica ministerio de sanidad, politica social e igualdad españa. barcelona españa: ministerio de sanidad, politica social e igualdad.
- Nacional Cancer Institute . 2016. seer is an authoritative source for cancer statistics in the united states. nacional cancer institute .

OMS Centro de Prensa 2017. organización mundial de la salud. obtenido de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>

OPS Comité de Farmacovigilancia,. 2010. buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas. organización panamericana de la salud, Washington, DC.

Organización Mundial de la Salud. 2004. portal de información - medicamentos esenciales y productos de salud. obtenido de <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5422s/s5422s.pdf>

Ospina M. Huertas J. & otros. 2015. observatorio nacional de cáncer de la República de Colombia. doi: 10.17533/udea.rfnsp.v33n2a13

R. Portugal & otros, R. I. 2017. daunorubicin 90 mg/m² in acute myeloid leukemia induction: increased toxicity in young patients. obtenido de [https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/s2152-2650\(17\)30842-x/abstract](https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/s2152-2650(17)30842-x/abstract)

Programa Nacional de Farmacovigilancia. 2006. Boletín de Farmacovigilancia. Farmacovigilancia.

Rodríguez L. y. & otros. 2010. Rodríguez I. Valdés y. & otros. obtenido de citostáticos y otros medicamentos para el cáncer: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0034-75232004000200009

Rojas C. Echeverría M. & otros, C. R. 2016. Bioquímica en la vida: el equilibrio químico y la función transportadora de la hemoglobina. obtenido de <https://revistas.urosario.edu.co/index.php/revsalud/article/view/572>

Roosevelt F. 2007. DoctorLib. obtenido de Brody's Human Pharmacology: with student consult: <https://doctorlib.info/pharmacology/pharmacology/56.html>

Sadzuka y. & otros. 2012. Beneficial effects of curcumin on antitumor activity and adverse reactions of doxorubicin. obtenido de School of Pharmaceutical Sciences: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517312004085>

SEOM Sociedad Española de Oncología Médica. 2011. www.seom.org. obtenido de https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/masmir/pdf/growingup1/quionia_perez_arnillas.pdf

Sönmez Özlem S. 2017. Principles of chemotherapy and chemotherapy complications. obtenido de <http://slideplayer.com/slide/9222536/>

Texas Heart Institute . 2017. Texas Heart Institute the next first in cardiovascular discovery will happen here. obtenido de <https://www.texasheart.org/heart-health/heart-information-center/topics/cyanosis/>

Top Doctors . 2017. Top Doctors España Angiología . obtenido de <https://www.topdoctors.es/diccionario-medico/flebitis>

U. Shutterstocks .2017. Vector - basic radiation types and penetrating power infographic diagram with example of its affect on human body and different materials including alpha beta particles gamma ray xray for science education. obtenido de tipos básicos de radiación y su poder de penetración en el cuerpo humano: https://www.123rf.com/photo_80715466_stock-vector-basic-radiation-types-and-penetrating-power-infographic-diagram-with-example-of-its-affect-on-human-.html

Zimmerman H. 2014. Livertox clinical and research information on drug-induced liver injury. obtenido de antibiotics. hepatotoxic effects of oncotherapeutic and immunosuppressive agents.: <https://livertox.nih.gov/plicamycin.htm#top>