



FACULTAD DE FARMACIA

ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA

FARMACOVIGILANCIA ACTIVA PARA EVALUAR FRECUENCIA Y
TIPO DE REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS ASOCIADAS A
QUIMIOTERAPIA ENDOVENOSA EN PACIENTES CON TUMORES
SÓLIDOS, DEL HOSPITAL NAVAL A. NEF VIÑA DEL MAR

Internado II para optar al Título de Química Farmacéutica

DANIELA CECILIA FERNÁNDEZ AGUILERA

Directora: QF. GRISEL ARAYA PÉREZ.

Co-director: QF. RENÉ VÁSQUEZ ARENAS.

JULIO 2025

Dedicado a mi madre, Cecilia, por ser mi ejemplo de fortaleza y dedicación.

A mi hermano, por su constante apoyo y compañía.

A ambos, por ser mi motor, inspiración y el pilar que me ha permitido llegar hasta aquí.

Agradecimientos

Mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han sido parte fundamental en este proceso y que me han apoyado a lo largo de este camino.

A mi madre, por su apoyo incondicional y por enseñarme a nunca rendirme, incluso en los momentos más difíciles. Gracias por ser mi ejemplo de fortaleza, amor y dedicación. También a mi hermano, por su compañía y apoyo en todo momento.

A mi directora de tesis, Grisel Araya, por su constante apoyo y dedicación a lo largo de este trabajo. Su orientación y confianza han sido clave en mi desarrollo académico y profesional.

A mi co-director René, a mi informante Claudia, a María Luz y a todo el equipo del 7° Norte-Oncología del hospital, por su colaboración, enseñanzas y apoyo durante mi estadía.

A mis pacientes, por su participación en este proceso, sin la cual este trabajo no habría sido posible. Gracias por su disposición y confianza.

Finalmente, a mis amigas y a quienes, con su presencia, cercanía y afecto, hicieron este camino más llevadero y de alguna manera contribuyeron para que pudiera culminar esta etapa de mi formación profesional.

Resumen

La quimioterapia endovenosa utilizada como tratamiento para el cáncer conlleva un alto riesgo de reacciones adversas a medicamentos debido a su toxicidad intrínseca, sumado a la variabilidad de los individuos, lo que impacta directamente en la seguridad y calidad de vida de los pacientes. En este contexto, la farmacovigilancia activa se presenta como una herramienta clave para la detección oportuna de RAM desde leves a graves, superando la notificación espontánea que se centra en casos graves. Sin embargo, su implementación en el ámbito hospitalario aún es limitada.

Con el objetivo de evaluar la instauración de un sistema de farmacovigilancia activa en el servicio de oncología del Hospital Naval Almirante Nef, se realizó un estudio observacional, descriptivo y prospectivo entre abril y mayo de 2025. Se incluyeron 32 pacientes con tumores sólidos que estaban en tratamiento con esquemas de quimioterapia endovenosa desde enero de 2025. Se realizó un seguimiento clínico y a partir de esta información se identificaron 43 sospechas de RAM, de las cuales 37 fueron confirmadas. De estas, predominaban aquellas que afectaban al sistema nervioso y sistema gastrointestinal. Todas fueron clasificadas como RAM tipo A y, en su mayoría, fueron de causalidad probables y de gravedad leve. Además, se observó que factores como el sexo femenino y la polifarmacia tienen asociación con la aparición de RAM.

En conclusión, la farmacovigilancia activa demuestra ser una estrategia eficaz para mejorar la seguridad en el tratamiento antineoplásico convencional, permitiendo prevenir complicaciones al intervenir de manera temprana.

Abstract

“Active Pharmacovigilance to Assess the Frequency and Types of Adverse Drug Reactions Associated with Intravenous Chemotherapy in Solid Tumor Patients at Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar”

Intravenous chemotherapy for cancer carries a high risk of adverse drug reactions (ADRs) due to its intrinsic toxicity, added to the variability of individuals, which directly impacting patient safety and quality of life. In this context, active pharmacovigilance emerges as a key tool for the timely detection of ADRs—from mild to severe—surpassing spontaneous reporting, which tends to focus on serious cases. However, its implementation in hospitals remains limited.

To establish an active pharmacovigilance system in the Oncology Department of Hospital Naval Almirante Nef, we conducted an observational, descriptive, prospective study from April to May 2025. 32 patients with solid tumors receiving intravenous chemotherapy since January 2025 were included. Clinical follow-up yielded 43 suspected ADRs, of which 37 were confirmed. Neurological and gastrointestinal events predominated. All ADRs were classified as Type A, mostly of probable causality and mild severity. Female sex and polypharmacy were associated with ADR occurrence.

In conclusion, active pharmacovigilance proves to be an effective strategy for enhancing safety in conventional antineoplastic therapy by enabling early intervention to prevent complications.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
1.	Agentes alquilantes derivados del platino.....	5
2.	Antibióticos antineoplásicos	6
3.	Antimetabolitos.....	7
4.	Alcaloides.....	10
5.	Inhibidores de la topoisomerasa.....	11
II.	OBJETIVOS.....	20
III.	METODOLOGÍA	21
IV.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	25
V.	CONCLUSIONES	41
VI.	REFERENCIAS.....	43
VII.	ANEXOS	53

I. INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las reacciones adversas medicamentosas (RAM) se definen como una reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar alguna función biológica¹. Las RAM pueden clasificarse según diversos criterios, como su frecuencia, mecanismo, cronología, gravedad, tratamiento, resultado y causalidad². Entre estas clasificaciones, las más relevantes son por frecuencia, que considera el porcentaje de los casos expuestos que presentan la reacción (Tabla 1); por gravedad, clasificándose en leves, moderadas o graves^{2,3,4} y, por mecanismo, donde se destacan las RAM Tipo A o dosis-dependientes, que son frecuentes y previsibles; las RAM Tipo B o dosis-independientes que ocurren con menor frecuencia, relacionadas a una reactividad anormal del enfermo, ya sea por mecanismos inmunológicos o idiosincráticos. Por último, las RAM Tipo C o crónicas que se dan por tratamientos prolongados^{1,2,5}. Además, es fundamental la determinación de la causalidad, ya que permite evaluar si un fármaco en específico fue el causante o no de la reacción adversa. Para esto existen diferentes métodos como el juicio de expertos y el Algoritmo de Naranjo². Este último destaca por ser fácil de aplicar, siendo una herramienta clave para establecer la relación causa-efecto por medio de una escala de probabilidad. Incluye la secuencia temporal entre la administración del fármaco sospechoso y la aparición del efecto, conocimiento previo de la reacción, los cambios observados tras la suspensión del medicamento, la posible readministración y su efecto, además de la posibilidad de otras causas. En base a esta información, el algoritmo permite clasificar las sospechas de las reacciones adversas como probable o definida, posible, dudosa o no relacionada^{1,2}.

Tabla 1. Clasificación de RAM según frecuencia

RAM	n expuestos para 1 RAM	% de los expuestos
Frecuente	$\geq 1:100$ y $< 1:10$	≥ 1 y < 10
Infrecuente	$\geq 1:1000$ y $< 1:100$	$\geq 0,1$ y < 1
Rara	$> 1:10000$ y $< 1:1000$	$\geq 0,01$ y $< 0,1$

**Adaptado de:* Reacciones adversas. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria²⁸.

La ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos¹, está definida por la OMS como farmacovigilancia (FV). Su implementación es una estrategia primordial, dado que las RAM son una causa importante de morbilidad y de aumento de costes sanitarios⁶. Puede clasificarse en dos tipos: FV pasiva y FV activa. En primer lugar, la FV pasiva se basa en la notificación espontánea por parte de los profesionales de salud y pacientes, mientras que, en segundo lugar, la FV activa considera la búsqueda sistemática y proactiva de datos sobre los efectos adversos, además de mejorar la relación profesional de la salud-paciente, y la adherencia al tratamiento en la atención farmacéutica⁷.

Habitualmente, la FV pasiva es la estrategia más utilizada en los centros de salud para detectar RAM, sin embargo, su principal limitación es la subnotificación, lo que disminuye la sensibilidad del método⁶. Es por esto, que integrar el sistema la FV activa trae consigo múltiples beneficios asociados a la optimización de la gestión de la terapia, que beneficia tanto al paciente, garantizando su seguridad, como al centro de salud, al reducir costos asociados a la hospitalización o prolongación de esta, al permitir una detección temprana de RAM^{7,8}. Así se evidencia en diversos estudios: en España entre los años 2008 y 2016, se observa que la utilización de ambas estrategias en conjunto permite tener un mayor conocimiento sobre la seguridad del medicamento y, en consecuencia, de las RAM a largo plazo⁹. En 2017, en el mismo país se evalúa la monitorización intensiva de RAM y concluye que la incidencia de estas obtenidas por medio de FV activa minimiza el sesgo de subnotificación que produce la notificación espontánea¹⁰. Lo mismo se concluye en Portugal, donde se observa que la FV activa permite identificar RAM inesperadas y serias que normalmente son subnotificadas en el sistema de reporte espontáneo¹¹.

En Chile, integrar la FV activa ha traído beneficios como la identificación de 15 veces más pacientes con RAM, en comparación a la notificación espontánea y, al comparar la incidencia de la farmacovigilancia con la generada a través del reporte espontáneo, se evidencia que un 93,5% de las RAM están subnotificadas. Esto, debido a que la FV pasiva es un sistema que privilegia la notificación de RAM graves, sin considerar leves y moderadas que igual pueden tener un impacto clínico¹².

La idea de promover la aplicación de un sistema de FV activo en el Hospital Naval Almirante Nef de Viña del Mar, no solo se justifica con los aspectos mencionados

anteriormente, si no que el realizarlo en el área de oncología es fundamental, debido a que la terapia es cíclica y requiere un seguimiento riguroso de la progresión¹³. Además, se debe considerar que la subnotificación de RAM también es un problema presente en esta área^{13,15}. De hecho, la evidencia respalda que el grupo farmacológico con mayor frecuencia de RAM es el de los antineoplásicos, siendo este el responsable de 21,3% de las RAM detectadas en España durante una investigación, y de aproximadamente del 16% de las sospechas halladas en Chile^{9,12}. Esto se puede suponer, puesto que la administración de agentes quimioterapéuticos se acompaña de múltiples efectos adversos como consecuencia directa del mecanismo del fármaco, ya que no son selectivos sobre las células malignas^{13,14}.

Se sabe, además, que el cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo. Hasta el año 2020 se le atribuyeron a esta enfermedad casi 10 millones de defunciones¹⁶. Según los datos recopilados de ese estudio, alrededor del 39,5% de hombres y mujeres recibirán un diagnóstico de cáncer en algún momento en su vida, y se estima que, en el año 2040, el número de casos nuevos anuales de cáncer aumentará a 29,5 millones, mientras que las muertes relacionadas alcanzarán los 16,4 millones¹⁷. En Chile, esto se refleja de manera similar. En el año 2022 se describieron 59.876 casos nuevos y más de 29.000 muertes al año por cáncer^{18,19}, siendo los más prevalentes el cáncer de próstata, mama, pulmón, colorrectal y vesícula biliar, que también figuran entre los más comunes a nivel mundial^{17,20,21}.

El término “cáncer” es utilizado para referirse a un amplio grupo de enfermedades que tienen en común la multiplicación rápida de células anormales que se pueden extender y propagar a otros órganos por un proceso denominado metástasis^{16,22}. Generalmente se clasifica en dos grandes categorías: tumores sólidos y cánceres hematológicos. Los tumores sólidos se desarrollan en cualquier órgano o tejido y, según esto, reciben su nombre como el de mama, próstata, pulmón y colorrectal^{22,23}. Por otro lado, las neoplasias hematológicas, que incluyen leucemias y linfomas, inician en el tejido que forma la sangre, ya sea la médula ósea o en las células del sistema inmune, por lo que se diseminan sistémicamente desde etapas tempranas^{22,24}. Pese a la gravedad de estos últimos, como se planteó anteriormente, los tumores sólidos tienen una mayor prevalencia e impacto en las tasas de mortalidad en comparación con los cánceres hematológicos, por lo que se plantea orientar este trabajo en la quimioterapia endovenosa de estos tumores.

Una de las estrategias más usadas en el tratamiento del cáncer es la quimioterapia, un procedimiento que consiste en la destrucción de células cancerosas por medio de la administración de medicamentos⁸. En esta, con frecuencia se deben utilizar protocolos de múltiples fármacos con el objetivo de aumentar la eficacia, reducir toxicidad y disminuir la probabilidad de farmacoresistencia²⁵. Pese a que estos esquemas están diseñados para optimizar el tratamiento y disminuir el riesgo de efectos adversos, la quimioterapia administrada de forma sistémica, es decir por vía endovenosa (EV), sigue estando asociada a un perfil de toxicidad significativo^{25,26}. Adicionalmente, es importante señalar que los estudios clínicos son realizados en pacientes jóvenes, hombres y sin comorbilidades²⁷, mientras que la mayoría de los pacientes oncológicos son de edad avanzada y mujeres, rondando una media de más de 60 años, con comorbilidades y polifarmacia; por lo tanto, son más vulnerables a la presencia de RAM^{6,10,27}. Por esto, se resalta la importancia de realizar la vigilancia en este tipo de pacientes.

Sumado a esto, estudios evidencian los beneficios de realizar farmacovigilancia en los medicamentos contra el cáncer, no solo por detectar eficientemente las RAM y con esto aumentar la tasa de notificación asociada a antineoplásicos^{11,27}, sino que también se destaca el rol del químico farmacéutico clínico como una estrategia eficaz para la detección, evaluación, resolución y prevención de RAM para garantizar la seguridad de los pacientes^{11,12,27}.

Los medicamentos que se plantea abordar en este trabajo son aquellos que están presentes en al menos uno de los protocolos utilizados en el Hospital Naval A. Nef (Anexo 1), con la finalidad de abarcar las terapias más utilizadas en este. Dentro de estos se encuentran fármacos derivados de platino (cisplatino, oxaliplatino), antibióticos antineoplásicos como las antraciclinas (epirubicina, doxorubicina) y la bleomicina; antimetabolitos (5-fluorouracilo (5-FU), gemcitabina, metotrexato), alcaloides tales como los taxanos (paclitaxel, docetaxel) y alcaloides de la vinca (vinorelbina); e inhibidores de la topoisomerasa (irinotecán, etopósido). Dado su amplio uso en el servicio de oncología, es fundamental conocer y comprender sus principales características, incluyendo su mecanismo de acción, farmacocinética, reacciones adversas y otras consideraciones relevantes^{29,30,72,73} (Tabla 2), para optimizar el monitoreo de estos medicamentos.

1. Agentes alquilantes derivados del platino

Dentro de este grupo de antineoplásicos se destaca el uso de carboplatino, cisplatino y oxaliplatino. Estos son fármacos que actúan mediante la ruptura de la hélice del ADN generando enlaces cruzados, particularmente con el nitrógeno 7 (N7) de la guanina, interfiriendo en el proceso de replicación del material genético²⁹. Todos se administran vía EV, sin embargo, poseen características que los diferencian. Cisplatino tiene un tiempo de vida media inicial de 25 a 50 minutos que aumenta a más de 24 horas una vez se une a las proteínas plasmáticas. En cuanto a sus efectos adversos se ha descrito que puede generar nefrotoxicidad severa y mielosupresión, principalmente leucopenia y trombocitopenia transitoria; anemia, náuseas, vómitos, ototoxicidad, desbalances electrolíticos como hipomagnesemia, hipocalcemia, hipokalemia e hipofosfatemia; hipersensibilidad y neuropatía periférica^{29,30}.

Carboplatino posee una menor unión a proteínas plasmáticas y una semivida de alrededor de 2 horas. Este fármaco es una alternativa a cisplatino debido a que es menos reactivo, por lo tanto, más tolerable en la clínica causando menos náuseas, neurotoxicidad y ototoxicidad. Sin embargo, se debe considerar su toxicidad limitante de dosis, como lo es el riesgo de nefrotoxicidad severa, por lo que, en casos de insuficiencia renal, se requiere ajuste de dosis si el clearance de creatinina (ClCr) es menor a 60 mL/min. También puede producir mielosupresión, sobre todo trombocitopenia, reacción que puede aumentar en pacientes con insuficiencia renal^{29,30}.

Por su parte, el oxaliplatino presenta una rápida captación celular con un tiempo de vida media inicial de alrededor de 17 minutos. Este no requiere de ajuste de dosis en pacientes con ClCr mayor o igual a 20 mL/min ni en casos de insuficiencia hepática. Dentro de sus RAM relevantes se encuentra la neuropatía periférica y mielosupresión, además de náuseas, vómitos, diarrea, fibrosis pulmonar, fatiga, fiebre y posible aumento de transaminasas y fosfatasa alcalina (FA). Cabe señalar que este medicamento se usa en conjunto con 5-FU en cáncer colorrectal (CCR), por su sinergismo; sin embargo, se debe considerar el aumento de riesgo de neurotoxicidad y mielosupresión^{29,30}.

Debido al riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad de carboplatino y cisplatino, es relevante considerar el uso concomitante de otras sustancias nefrotóxicas y ototóxicas como diuréticos de asa, vancomicina, aminoglucósidos o anfotericina B^{31,32}.

2. Antibióticos antineoplásicos

2.1. Antraciclinas

Las antraciclinas son un grupo de antibióticos antineoplásicos que actúan por diferentes mecanismos. Se pueden intercalar directamente en el ADN, formar un complejo heterotrimérico con la topoisomerasa II y el ADN impidiendo el proceso de replicación y, generar radicales libres que contribuyen a su efecto citotóxico³³.

Dentro de este grupo se encuentra la doxorrubicina que tiene una semivida de 30 horas con una toxicidad limitante de dosis correspondiente a la mielosupresión, cardiotoxicidad y hepatotoxicidad, seguido de otros efectos adversos como estomatitis, hiperuricemia, fotosensibilidad y dermatitis secundaria a radiación. Por otro lado, se tiene la doxorrubicina liposomal que, por su formulación, posee mayor estabilidad en circulación con una reducción de la distribución tisular, en particular en el miocardio, disminuyendo el riesgo de cardiotoxicidad. A pesar de esto, también puede causar efectos adversos como síndrome mano-pie, estomatitis, arritmias, amenorrea e hipersensibilidad. En cuanto a la epirubicina, esta puede producir mielosupresión y cardiotoxicidad, además de otros efectos como diarrea, amenorrea, hiperuricemia, enrojecimientos y dermatitis secundaria a radiación. Los tres medicamentos pueden causar náuseas, vómitos, alopecia y mucositis^{33,34}.

Es importante señalar que todos estos fármacos son administrados vía EV y se recomienda evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) previo al inicio de la terapia, además de ajustar dosis en casos de insuficiencia hepática. Se debe considerar las posibles interacciones medicamentosas que potencian las RAM de estos antineoplásicos, como el uso previo de trastuzumab o el uso previo o concomitante de 5-FU, ciclofosfamida o paclitaxel^{35,36,37,46}.

En el caso de la doxorrubicina se debe considerar también el tratamiento previo con fármacos que alteran la función de la médula ósea como sulfonamidas,

fenitoína, antirretrovirales o agentes citostáticos, ya que puede desencadenar alteraciones hematopoyéticas graves. Debido a su metabolismo por citocromo P450 (CYP450), la presencia de inhibidores de esta enzima puede aumentar su toxicidad y, por el contrario, en presencia de inductores como barbitúricos y rifampicina, se puede reducir su eficacia³⁵.

2.2. Bleomicinas

La bleomicina es un glucopéptido con actividad citotóxica perteneciente a la familia de antibióticos anticancerígenos del mismo nombre que causan daño oxidativo a los nucleótidos, provocando roturas de las cadenas de ADN. Su uso está aprobado, ya sea para administrarlo vía EV, intramuscular (IM), subcutánea (SC) o intrapleural (IP) y, posee una vida media de 3 horas³⁸. Este medicamento posee una toxicidad limitante de dosis importante relacionada a la toxicidad pulmonar e hipersensibilidad. También puede generar toxicidad cutánea que incluye hiperpigmentación, hiperqueratosis, eritema e incluso ulceración; alopecia, fotosensibilidad, hepatotoxicidad y nefrotoxicidad. Por esto último, se debe realizar ajuste de dosis si ClCr es menor a 60 mL/min^{38,39}.

Resulta fundamental señalar que en pacientes que reciben bleomicina y cisplatino se ha notificado un aumento de la toxicidad pulmonar. Lo que también puede ocurrir en caso de administrarlo en conjunto con radioterapia, ciclofosfamida o metotrexato. Por otro lado, su uso concomitante con clozapina puede aumentar el riesgo de agranulocitosis y, administrada en simultáneo con digoxina, fenitoína, amikacina o gentamicina puede disminuir el efecto de estos fármacos^{40,41}.

3. Antimetabolitos

3.1. Análogos de pirimidina

Los análogos de pirimidina son un grupo de diversos agentes antineoplásicos que como su nombre indica, son análogos de nucleósidos que interfieren en la síntesis de ADN, ARN o ambos. Por un lado, 5-FU, es un análogo de uracilo, mientras que, por otro lado, gemcitabina, es análogo de citosina.

5-FU es un antimetabolito de uso EV que se administra en conjunto con ácido folínico como estrategia para potenciar su efecto. Este fármaco tiene un perfil de

toxicidad que incluye náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea, anorexia, alopecia, toxicidad ocular, hiperpigmentación venosa, síndrome mano-pie, neurotoxicidad, mucositis y mielosupresión. Si bien es un fármaco que tiene evidencia de lesión hepática evidente⁴², no requiere ajuste de dosis en pacientes con disfunciones hepáticas^{43,45}, por lo que es un parámetro que igualmente se debe monitorizar. Por otro lado, gemcitabina es un fármaco con un tiempo de vida media breve, pero que se debe tener especial consideración en mujeres y adultos de edad avanzada debido a una eliminación del fármaco más lenta⁴⁴, lo que podría aumentar la probabilidad de alcanzar concentraciones tóxicas del medicamento, provocando principalmente trombocitopenia. Sumado a esto, se pueden observar RAM como náuseas, vómitos, síntomas similares a la gripe, hepatotoxicidad y toxicidad pulmonar⁴⁵.

Se debe tener en cuenta que gemcitabina tiene un efecto sensibilizante de la radioterapia, aumentando la aparición de efectos adversos ya sea por administración simultánea o secuencial⁴⁷. Mientras que 5-FU no se debe administrar de forma concomitante con antivirales como brivudina, ya que aumenta su toxicidad y, tampoco se recomienda su uso con clozapina por el riesgo de agranulocitosis⁴⁶.

3.2. Antifolatos

Otro grupo relevante de antimetabolitos son los antifolatos como el metotrexato y el pemetrexed. Metotrexato inhibe principalmente la dihidrofolato reductasa (DHFR), causando el agotamiento parcial de tetrahidrofolato (FH4) necesario para la síntesis de purinas y timidilato. Pemetrexed, también inhibe la DHFR, aunque con menor afinidad, por lo que destaca por su mayor afinidad con la enzima timidilato sintasa (TS) y otras enzimas involucradas en la síntesis de purinas. Los dos se convierten en poliglutamatos que aumentan la potencia inhibidora y prolonga su acción intracelular, causando daño en el ADN y la muerte celular⁴⁸.

En cuanto a sus características farmacocinéticas, el metotrexato puede ser administrado vía oral, sin embargo, si la dosis supera los 25 mg/m² debe ser administrado vía EV. Posee una vida media bifásica, con una fase inicial de 2-3 horas que aumenta a 8-10 horas en el fármaco restante. Por su parte, pemetrexed

se administra vía EV y tiene una unión a proteínas plasmáticas relativamente baja con un tiempo de vida media de alrededor de 3 a 4 horas. En ambos es crucial la función renal, debido a que estos fármacos se eliminan predominantemente por esta vía. Dentro de las RAM más relevantes de los antifolatos se encuentran la nefrotoxicidad, hepatotoxicidad y mielosupresión, seguido de náuseas, vómitos, ulceraciones orales y gastrointestinales. En caso de requerir una dosis alta de metotrexato se debe administrar ácido folínico para reducir la mielosupresión. En el caso de pemetrexed, se recomienda la administración conjunta de ácido fólico y otras vitaminas debido al riesgo de toxicidad hematológica y gastrointestinal^{48,49}.

Tanto metotrexato como pemetrexed poseen interacciones farmacológicas a considerar previo a su administración. En el caso de metotrexato, su uso concomitante con ciprofloxacino o penicilinas está contraindicado, ya que estos reducen su excreción, lo que puede aumentar su toxicidad, principalmente hematológica y digestiva. De manera similar, el uso de antiinflamatorios no esteroidales (AINEs), incluso antes del tratamiento antineoplásico, puede incrementar su toxicidad. La nefrotoxicidad del metotrexato es mayor cuando se administra a dosis altas y en combinación con cisplatino u otro antineoplásico nefrotóxico. Además, considerando que es un medicamento que se une parcialmente a la albúmina, otros fármacos con mayor unión a esta como los salicilatos, fenitoína y sulfonamidas pueden desplazarlo y aumentar la fracción libre del fármaco, elevando su toxicidad. Por otro lado, debido a la inhibición competitiva de la secreción tubular, no se recomienda su administración conjunta con furosemida⁵⁰. Respecto a pemetrexed, se debe evitar el uso concomitante con AINEs, ya que reducen su eliminación y aumentan el riesgo de aparición de alguna RAM. También se debe tener precaución con medicamentos nefrotóxicos como aminoglucósidos, diuréticos de asa, derivados del platino y ciclosporinas debido al daño renal. Además, se debe tener presente la monitorización del índice internacional normalizado (INR) cuando se administra pemetrexed simultáneamente con anticoagulantes orales, considerando que el uso de estos es común en pacientes oncológicos⁵¹.

4. Alcaloides

4.1. Taxanos

Dentro del grupo de los alcaloides se encuentran los taxanos, un grupo de medicamentos que se administran vía EV que actúan estabilizando los microtúbulos, por lo tanto, antagonizando su desensamble, impidiendo así la división celular⁵².

Uno de estos fármacos es paclitaxel, que posee amplio metabolismo hepático por CYP450 y su depuración va disminuyendo a medida que aumenta la dosis y ritmo de administración. Además, se debe ajustar la dosis en casos de insuficiencia hepática. Otro medicamento de esta familia es docetaxel, que tiene una farmacocinética similar a paclitaxel solo que con una semivida aproximada de 12 horas. Por otro lado, se encuentra nab-paclitaxel, un medicamento formulado en base a nanopartículas de paclitaxel unidas a albúmina. Tras su absorción presenta concentraciones plasmáticas más altas que paclitaxel, aunque con mayor eliminación, lo que resulta en concentraciones similares para ejercer el efecto⁵³.

Los tres medicamentos tienen toxicidad predominantemente asociada a mielosupresión y neuropatías, seguido de otros efectos como hipersensibilidad, náuseas, vómitos, alopecia y, en el caso de docetaxel, también neutropenia febril; este último no debe ser administrado en caso de indicios de disfunción hepática. Sumado a esto, no se debe administrar ningún taxano si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es menor a 1.500 células/mm³ ^{52,53}.

Al igual que en familias farmacológicas anteriores, se debe tener en cuenta las posibles interacciones medicamentosas. Con respecto a esto, se debe considerar la administración de paclitaxel con inhibidores de CYP450 como eritromicina, ketoconazol, antifúngicos imidazólicos, fluoxetina y clopidogrel; o con inductores como rifampicina, carbamazepina o fenitoína. También, hay que mencionar que, si es administrado después de cisplatino, se observa una marcada mielosupresión con una disminución del aclaramiento de paclitaxel⁵⁵. En el caso de nab-paclitaxel, este no presenta interacciones relevantes descritas, sin embargo, por su similitud con paclitaxel, se recomienda monitorizar las interacciones previamente descritas⁵⁴. Docetaxel tiene interacciones significativas que deben ser

monitorizadas tanto con inductores como inhibidores de CYP450, específicamente de la isoforma 3A como ciclosporina, ketoconazol y eritromicina⁵⁶.

4.2. Alcaloides de la Vinca

Los alcaloides de la vinca son fármacos que actúan bloqueando a las células en la fase de mitosis al unirse específicamente a tubulina β y bloquear su capacidad de polimerizar con tubulina α en los microtúbulos. Dentro de este grupo, se destaca la vinorelbina, un medicamento que debe ser administrado vía EV con semivida de 24 horas y metabolismo hepático que, a diferencia de otros alcaloides de la vinca, tiene menor toxicidad. No obstante, su principal efecto adverso es la mielosupresión, específicamente la granulocitopenia con trombocitopenia moderada. Además, puede producir hepatotoxicidad, constipación severa, obstrucción intestinal, neurotoxicidad y toxicidad pulmonar que puede derivar en insuficiencia respiratoria^{57,58}.

Resulta importante mencionar que es un fármaco metabolizado principalmente por el CYP450, en particular por la isoforma 3A4, por lo que la combinación con inductores de esta enzima (fenitoína, fenobarbital, rifampicina, carbamazepina) o inhibidores (ketoconazol, eritromicina, claritromicina), pueden alterar las concentraciones plasmáticas de este. Además, se observa un aumento de la incidencia de granulocitopenia cuando se administra en combinación con cisplatino⁵⁹.

5. Inhibidores de la topoisomerasa

Los inhibidores de la topoisomerasa se subdividen en dos grupos de acuerdo a su mecanismo de acción. Por un lado, aquellos análogos de la camptotecina como irinotecán y topotecán, que inhiben la función de la topoisomerasa I, desencadenando la rotura de cadenas de ADN y, por consiguiente, la muerte celular. Topotecán puede ser administrado vía oral o EV con un tiempo de vida media aproximado de 3,5 a 4 horas y baja unión a proteínas plasmáticas, lo que explica su paso al sistema nervioso central (SNC). Este medicamento anticancerígeno tiene como toxicidad limitante de dosis la mielosupresión, principalmente, neutropenia con o sin trombocitopenia, además de otros efectos adversos como náuseas, vómitos,

alopecia, aumento de transaminasas hepáticas, fiebre, fatiga y enfermedad pulmonar intersticial. Se debe tener en cuenta que es necesario reducir las dosis en proporción con las disminuciones del ClCr y que no se puede administrar si el RAN es menor a $1.500 \text{ células/mm}^3$ o si las plaquetas son menos de $100.000 \text{ células/mm}^3$. A diferencia de este, irinotecán está aprobado solo para su uso EV y tiene una semivida de 11,5 horas. El efecto que limita la dosis es la diarrea y mielosupresión. También puede producir otros efectos adversos como hipersensibilidad, alopecia, fiebre, náuseas y vómitos^{60,61}.

Por otro lado, están los anticancerosos que actúan por medio de la unión con la topoisomerasa II formando un complejo ternario con la enzima y el ADN. En esta clasificación se encuentra el etopósido, un fármaco que puede ser administrado vía oral y EV. Este cuenta con un patrón bifásico de eliminación con una semivida terminal de alrededor de 6 a 8 h en pacientes con función renal normal. La toxicidad del etopósido que limita la dosis es leucopenia y la hipersensibilidad. Sumado a esto, se puede observar náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea, alopecia, anorexia e hipotensión. Como recomendación adicional se debe considerar el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal y, en el caso de pacientes con insuficiencia hepática grave se debe evaluar su uso, ya que el riesgo de RAM puede elevarse^{62,63}.

Como se ha mencionado, un aspecto clave para tener en cuenta, son las interacciones farmacológicas. Irinotecán puede disminuir su efecto en presencia de inductores del CYP3A4 y aumentar con inhibidores de esta enzima. Por su parte, el topotecán, al administrarse junto con otros quimioterapéuticos, puede requerir ajustes en la dosificación para mejorar la tolerabilidad. En particular, es fundamental tener en consideración la interacción con derivados de platino que es dependiente del orden de administración de estos medicamentos. En cuanto al etopósido, su uso concomitante con anticoagulantes orales, como la warfarina, puede potenciar su efecto, lo que se refleja en un aumento del INR. Además, su desplazamiento de las proteínas plasmáticas por fármacos como el ácido acetilsalicílico incrementa el riesgo de toxicidad. Cabe destacar que la administración conjunta con cisplatino también se ha asociado a una reducción del aclaramiento corporal total del etopósido, mientras que su combinación con antiepilépticos podría disminuir el control de las convulsiones debido a interacciones farmacocinéticas^{64,65,66}.

Tabla 2. Agentes quimioterapéuticos mayormente utilizados en protocolos del Hospital Naval A. Nef

Clasificación	Mecanismo de acción	Fármaco	Adm.	Efectos adversos	Consideraciones	Interacciones
Agentes alquilantes derivados del platino	Rompen la hélice de ADN, interfiriendo con la replicación del ADN.	Carboplatino	EV	Toxicidad limitante de dosis: Trombocitopenia. Neutropenia (Mielosupresión aumentada en insuficiencia renal), náuseas, vómitos, hipersensibilidad, alopecia y rash cutáneo.	Irritante. Menor toxicidad que Cisplatino. Monitorizar niveles de creatinina y recuento de eritrocitos. Ajuste de dosis en insuficiencia renal.	Diuréticos de asa Vancomicina Aminoglucósidos Anfotericina B
		Cisplatino	EV	Toxicidad limitante de dosis: Nefrotoxicidad severa y mielosupresión. Náuseas, vómitos, ototoxicidad, hiperuricemia, hipersensibilidad, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipokalemia e hipofosfatemia; y neuropatía periférica.	Se recomienda establecer diuresis de cloruro con infusión continua de solución salina normal e hidratación rigurosa para reducir riesgo de nefrotoxicidad. Monitorizar creatinina sérica (SCr) y electrolitos. No debe entrar en contacto con agujas ni otro equipo con aluminio, ya que este desactiva el fármaco.	Diuréticos de asa Vancomicina Aminoglucósidos Cloranfenicol Anfotericina B AINEs Metotrexato Clozapina Alopurinol
		Oxaliplatino	EV	Toxicidad limitante de dosis: Neuropatía periférica, mielosupresión. Neuropatía periférica primaria aguda y reversible dentro de las primeras 48 horas. Náuseas, vómitos, diarrea, fibrosis pulmonar, fatiga, fiebre, aumento de transaminasas y de FA.	Irritante y vesicante. No utilizar hielo en cavidad oral durante la infusión de este medicamento. No es compatible con NaCl u otra solución con cloruro.	5-FU Amiodarona Cloranfenicol Escitalopram/Citalopram Aminoglucósidos Anfotericina B Granisetron AINEs

Antibióticos antineoplásicos: Antraciclinas	Inhibición de la síntesis de ADN y ARN. Además, forman un complejo con la topoisomerasa II, impidiendo la correcta replicación del ADN. Generan radicales libres que contribuyen a su efecto citotóxico.	Doxorrubicina	EV	Toxicidad limitante de dosis: Mielosupresión, cardiotoxicidad y hepatotoxicidad. Náuseas, vómitos, alopecia, mucositis, estomatitis, hiperuricemia, fotosensibilidad y dermatitis secundaria a radiación.	Vesicante. Se debe ajustar dosis en pacientes con bilirrubina total en sangre elevada. Antes de iniciar la terapia se recomienda realizar evaluación de FEVI. La dosis total de por vida en adultos sin riesgo cardiovascular es de 550 mg/m² y 450 mg/m² que reciben irradiación torácica o recibe tratamiento concomitante con ciclofosfamida.	Sulfonamidas Fenitoína Antirretrovirales Agentes citostáticos: Trastuzumab 5-FU Ciclofosfamida Paclitaxel Inhibidores CYP450 Inductores CYP450
		Doxorrubicina liposomal	EV	Toxicidad limitante de dosis: Mielosupresión y cardiotoxicidad. Náuseas, vómitos, alopecia, mucositis, estomatitis, arritmia, amenorrea, síndrome mano-pie e hipersensibilidad.	Irritante y vesicante. Mismas consideraciones que Doxorrubicina convencional.	Trastuzumab 5-FU Ciclofosfamida Paclitaxel
		Epirubicina	EV	Toxicidad limitante de dosis: Mielosupresión y cardiotoxicidad. Náuseas, vómitos, mucositis, diarrea, alopecia, amenorrea, infecciones, hiperuricemia, enrojecimientos y dermatitis secundaria a radiación.	Vesicante. No se debe usar si RAN < 1500 células/mm³. Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática e insuficiencia renal severa (SCR > 5 mg/dL). La dosis acumulada no debe exceder 900 mg/m². Antes de iniciar la terapia se recomienda realizar evaluación de FEVI.	

Antibióticos antineoplásicos: Bleomicinas		Bleomicina	EV, IM, IP	Toxicidad limitante de dosis: Toxicidad pulmonar e hipersensibilidad. Toxicidad cutánea que incluye hiperpigmentación, hiperqueratosis, eritema e incluso ulceración; alopecia, fotosensibilidad, hepatotoxicidad y nefrotoxicidad.	Irritante. Precaución en pacientes que han recibido radioterapia torácica previa. Ajuste de dosis en insuficiencia renal (CICr < 50 mL/min). Dosis total de por vida 400 unidades.	Cisplatino Ciclofosfamida Metotrexato Radioterapia Clozapina Digoxina Fenitoína Amikacina Gentamicina
Antimetabolitos: Análogos de pirimidina	Inhibidores nucleosídicos metabólicos que interfieren con la síntesis de ADN y, que, en menor medida, inhiben la síntesis de ARN.	5-FU	EV	Toxicidad limitante de dosis: Mucositis y Mielosupresión. Náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea, anorexia, alopecia, toxicidad ocular (lacrimación, fotosensibilidad), síndrome mano-pie, neurotoxicidad e hiperpigmentación venosa.	Administración con ácido fólico. No requiere ajuste de dosis en pacientes con disfunciones hepáticas. En caso de sobredosis dentro de las 96 horas de administración se debe tratar con triacetato de uridina.	Derivados de platino Ciclofosfamida Metotrexato Antivirales Clozapina

		Gemcitabina	EV	Toxicidad limitante de dosis: Mielosupresión (principalmente trombocitopenia). Náuseas, vómitos, síntomas similares a los de la gripe como fiebre, dolor de cabeza, artralgias y mialgias; rash cutáneo, disnea, hepatotoxicidad y toxicidad pulmonar si se aumenta el tiempo de infusión.	Irritante. Si la infusión dura más de 60 minutos o se hace más veces en la semana, se aumenta el riesgo de toxicidad hematológica. Se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal.	Derivados de platino Radioterapia
Antimetabolitos: Antifolatos	Inhiben la síntesis de ADN.	Metotrexato	IM, IT, IV, SC, oral.	Toxicidad limitante de dosis: Hepatotoxicidad y nefrotoxicidad. Mucositis, náuseas, vómitos, Mielosupresión, ulceración oral y gastrointestinal, neumonitis, fotosensibilidad y, a altas dosis, neurotoxicidad.	Ajustar dosis en pacientes con disfunciones renales. Administración con ácido fólico reduce riesgo de neurotoxicidad. Monitorizar niveles del fármaco en sangre ($\leq 0,1$ umol/L). Monitorizar y mantener pH orina (> 7). En casos de retraso en la eliminación de metotrexato por insuficiencia renal se recomienda usar Glucarpidasa.	Contraindicado: Ciprofloxacino, penicilinas. AINEs Alcohol Warfarina Aminoglucósidos Cisplatino Furosemida Fármacos con alta unión a PP
		Pemetrexed	EV	Mielosupresión, fatiga, náuseas, vómitos, anorexia, dolor de pecho, disnea, exantema eritematoso y pruriginoso. Hepatotoxicidad y nefrotoxicidad.	Administración con ácido fólico para reducir toxicidades hematológicas y gastrointestinales. Suplementación con vitaminas reduce los efectos adversos.	

Alcaloides: Taxanos	Estabilizan microtúbulos, inhibiendo la división celular; son efectivos en la fase G2 y M del ciclo celular.	Docetaxel	EV	Mielosupresión, neutropenia febril, hipersensibilidad, retención de líquidos, alopecia, cambios en la piel y uñas, náuseas, vómitos y neurotoxicidad.	Se debe realizar premedicación para minimizar el riesgo de reacciones adversas. Suspender dosis si RAN < 1500 células/mm ³ . No administrar si bilirrubina > LSN (límite superior normal) o AST y/o ALT > 1,5 x LSN y, FA > 2,5 x LSN, es decir, en presencia de alteraciones hepáticas severas.	Inhibidores CYP3A4 Inductores CYP3A4 Derivados de platino Análogos de pirimidina (5-FU y capecitabina)
		Paclitaxel	EV	Toxicidad limitante de dosis: Mielosupresión, neuropatía periférica. Alopecia, hipersensibilidad (disnea, hipotensión, angioedema y urticaria), enrojecimiento facial, mialgia, mucositis, diarrea y náuseas.	Irritante y potencial vesicante. Se debe realizar premedicación para minimizar el riesgo de reacciones adversas. No se debe usar si RAN < 1500 células/mm ³ . Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática y renal. Para prevenir Mielosupresión grave administrar antes de compuestos derivados de platino.	Inhibidores CYP450 Inductores CYP450
		Nab-paclitaxel	EV	Toxicidad limitante de dosis: Mielosupresión y neuropatía sensorial. Sepsis, neumonitis, hipersensibilidad, alopecia, anemia, mialgia/artralgia, náuseas, vómitos, diarrea.	Generalmente no requiere premedicación. Si hay insuficiencia hepática, la toxicidad puede aumentar. Suspender dosis si RAN < 1500 células/mm ³ .	Administración de este medicamento después de cisplatino.

Alcaloides: Alcaloides de la vinca	Actúan bloqueando a las células en la fase de mitosis al unirse específicamente a tubulina β y bloquear su capacidad de polimerizar con tubulina α en los microtúbulos.	Vinorelbina	EV	Mielosupresión, hepatotoxicidad, constipación severa, obstrucción intestinal, neurotoxicidad y toxicidad pulmonar.	Vesicante. Solo administrar vía EV, puede ser mortal por otras vías.	Inhibidores CYP3A4 Inductores CYP3A4 Cisplatino
Inhibidores de la topoisomerasa	Análogos de la camptotecina como irinotecán y topotecán, que inhiben la función de la topoisomerasa I, desencadenando la rotura de cadenas de ADN y, por consiguiente, la muerte celular.	Topotecán	EV, oral	Toxicidad limitante de dosis: Mielosupresión. Náuseas, vómitos, alopecia, aumento de transaminasas hepáticas, fiebre, fatiga y enfermedad pulmonar intersticial.	Ajuste de dosis según ClCr. No se puede administrar si: RAN < 1.500 células/mm ³ o plaquetas < 100.000 células/mm ³ .	Otros quimioterapéuticos, en particular con derivados de platino.
		Irinotecán	EV	Toxicidad limitante de dosis: Diarrea y mielosupresión. Hipersensibilidad, alopecia, fiebre, náuseas y vómitos.	Solo aprobado vía EV, por otras vías puede ser fatal.	Inhibidores CYP3A4 Inductores CYP3A4
	Actúa por medio de la unión con la topoisomerasa II formando un complejo ternario con la enzima y el ADN.	Etopósido	EV, oral	Toxicidad limitante de dosis: Leucopenia e hipersensibilidad. Náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea, alopecia, anorexia e hipotensión.	Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.	Anticoagulantes orales Fármacos con alta unión a PP Cisplatino Antiepilépticos

Nota. EV: endovenosa; IM: intramuscular; SC: subcutánea; IP: intrapleural; IT: intratecal; NaCl: cloruro de sodio; PP: proteínas plasmáticas.

En resumen, estos agentes quimioterapéuticos presentan diversos efectos adversos que incluyen toxicidad digestiva, fiebre, reacciones alérgicas, alopecia, toxicidad renal y de las vías urinarias, toxicidad cardíaca, hematológica y neurológica, entre otros^{67,68,69}. Además de interacciones medicamentosas que es relevante conocer para evitar desencadenar una reacción adversa^{70,71}. Por ello, el monitoreo continuo de estos efectos y las interacciones, son fundamentales para optimizar la seguridad y eficacia del tratamiento oncológico. En este contexto, se refuerza que la farmacovigilancia activa desempeña un papel clave para la gestión de riesgo.

II. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Promover la instauración de un sistema de farmacovigilancia activo acorde a las necesidades del servicio de oncología del Hospital Naval A. Nef, para facilitar la detección y lograr la prevención y minimización de RAM asociadas a quimioterapia endovenosa en pacientes portadores de tumores sólidos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Monitorizar a los pacientes en tratamiento de quimioterapia en tumores sólidos y reportar RAM asociadas a éstos.
2. Estimar el porcentaje de reporte de sospecha de RAM en los pacientes que reciben quimioterapia.
3. Establecer una relación de causalidad entre el tipo de medicamento administrado y RAM.
4. Determinar los factores que predisponen a la aparición de RAM, tales como edad, sexo y terapias concomitantes del paciente.
5. Aplicar estrategias para la detección temprana de RAM enfocado en el paciente y en los profesionales de salud, considerando educación al paciente, conocimientos de terapias concomitantes y la difusión de la importancia de la FV dentro del servicio de oncología.

III. METODOLOGÍA

El presente estudio es de tipo observacional prospectivo, diseñado para identificar y registrar la aparición de reacciones adversas a los medicamentos quimioterapéuticos, con la aprobación del Comité Ético Científico del Hospital Naval Almirante Nef (Anexo 2).

Para la realización de este trabajo y obtener datos con relevancia estadística, el tamaño de la muestra se calculó utilizando la fórmula para estimar una proporción (Anexo 3), obteniendo un valor de 29 pacientes utilizando datos de intervenciones previas en muestras similares^{74,75}.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron aquellos mayores de 18 años que estuvieron en conformidad con el acuerdo de confidencialidad (Anexo 4), firmaron el consentimiento informado (Anexo 5), e iniciaron la quimioterapia endovenosa con medicamentos pertenecientes al grupo de los fármacos derivados de platino (cisplatino, oxaliplatino, carboplatino), antibióticos antineoplásicos como las antraciclinas (epirrubicina, doxorubicina) y la bleomicina; antimetabolitos (5-FU, gemcitabina, metotrexato), alcaloides tales como taxanos (paclitaxel, docetaxel) y alcaloides de la vinca (vinorelbina); e inhibidores de la topoisomerasa (irinotecán, etopósido) en el área de oncología del Hospital Naval A. Nef de Viña del Mar, entre enero y mayo del año 2025 y que estaban en tratamiento activo para la fecha de recopilación de datos.

La fase de obtención de la información estaba prevista desde marzo a mayo 2025, sin embargo, se produjo un retraso inesperado, por lo que se realiza entre abril y mayo del mismo año, mediante entrevistas con los pacientes y revisión de sus fichas clínicas. Cabe enfatizar que las RAM analizadas corresponden exclusivamente a aquellas ocurridas dentro del período de recopilación de datos mencionado.

Para la identificación, registro y posterior análisis de las RAM se diseñó una ficha de recolección de datos a partir de monografías de referencia de los medicamentos usados en los protocolos (Anexo 6). De acuerdo con lo observado en la práctica, se decide adaptar esta ficha para facilitar la recopilación de información. Además, la información queda digitalizada para obtener una base de datos en formato Microsoft Excel, que facilite la búsqueda de la información en la nube del hospital (Anexo 7).

Los datos recolectados incluyen información relevante de los pacientes, manteniendo la confidencialidad, para poder caracterizar la muestra de manera cualitativa (frecuencias absolutas y porcentajes), además de describir y caracterizar según variables, como tipo de medicamento y tipo de cáncer. Para la determinación de los factores que predisponen a la aparición de RAM, se decide calcular el coeficiente de correlación biserial puntual y phi en Excel (Anexo 8). Por un lado, se utiliza el coeficiente de correlación biserial puntual (*rpb*), para el análisis entre una variable dicotómica como la presencia o ausencia de RAM y una variable continua como la edad y N° de medicamentos. De esta forma, se puede evaluar una asociación entre la edad o polifarmacia con la aparición de la RAM por medio de un valor entre -1 y 1, donde un valor positivo indica que a mayor edad/N° de medicamentos, mayor frecuencia de RAM y, un valor negativo, lo opuesto. Por otro lado, se decide ocupar el coeficiente phi para el análisis de dos variables dicotómicas como lo es el sexo (femenino/masculino) y la presencia de RAM. Tal como el coeficiente anterior, permite evaluar la relación estadísticamente significativa entre las variables con valores entre -1 y 1, indicando la intensidad de la asociación, si los valores son cercanos a ± 1 indican una relación fuerte, y valores cercanos a 0 indican una relación débil o inexistente^{76,77}.

Con respecto a las RAM identificadas, estas son analizadas de acuerdo al Algoritmo de Naranjo (Anexo 9) para evaluar causalidad, además de revisar frecuencia, gravedad y tipo. Este análisis busca caracterizar estas RAM según parámetros como, medicamento causante, ciclo de tratamiento y su relación con características del paciente tales como el sexo y la edad.

Es importante considerar los siguientes criterios empleados para completar la ficha de recolección de RAM.

Para la categorización de causalidad obtenida desde el Algoritmo de Naranjo se considera lo siguiente de acuerdo con lo descrito por la OMS y Uppsala^{1,78}:

- **Definitiva:** si la relación entre el medicamento y el evento es clara, incluso evidenciado con pruebas de laboratorio, con respuesta positiva al retiro y, de ser necesario, a la reexposición.

- **Probable:** si hay una secuencia temporal razonable, sin causa alternativa evidente y mejora tras el retiro del fármaco. No se requiere de la reexposición.
- **Posible:** si existe una relación temporal con el fármaco, pero pueden existir otras causas que lo expliquen.
- **Improbable:** si la secuencia temporal es débil y hay presencia de otras causas más plausibles.

En el caso de la clasificación por mecanismo, se categorizaron como tipo A (dependientes de la dosis) o tipo B (independientes de la dosis) conforme a lo descrito previamente en la introducción.

En cuanto a la clasificación según gravedad^{2,3,4}, se considera lo siguiente:

- **Graves:** aquellas RAM que amenazan directamente con la vida del paciente y producen su hospitalización o la prolongan. Además, requiere la suspensión del fármaco causante y la administración de un tratamiento específico para contrarrestar la RAM.
- **Moderadas:** RAM que no requieren necesariamente la suspensión del medicamento causante, sin embargo, hay malestar suficiente que interfiere con la vida del paciente y requiere un cambio en el tratamiento farmacológico.
- **Leves:** aquellas reacciones menores que no requieren cambios en la quimioterapia y, los síntomas y signos son fácilmente tolerados.

De acuerdo con la gravedad, se registra la consecuencia de cada RAM considerando el estado del paciente en el momento de la evaluación. Para ello se utiliza la siguiente clasificación: recuperado, en recuperación y no recuperado. Cada uno de estos estados fueron analizados incluyendo variables como la presencia o ausencia de secuelas, intervención médica adicional, hospitalización o prolongación de esta¹.

Es así, que se busca determinar las RAM de mayor significancia clínica dentro del Hospital Naval A. Nef, para generar conocimiento relevante a la hora de la toma de decisiones médicas que podrían aportar a la seguridad del paciente. Sumado a lo anterior, se utiliza la instancia de recopilación de información inicial de los pacientes, para favorecer la educación sobre efectos adversos asociados a la terapia, como estrategia para la detección temprana de posibles RAM, además de fomentar la FV activa por parte del personal, como método esencial para optimizar el tratamiento.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Caracterización de la muestra

Durante el estudio se consideraron 32 pacientes con diagnóstico de tumores sólidos que iniciaron su tratamiento con esquemas de quimioterapia endovenosa en el servicio de oncología del Hospital Naval Almirante Nef desde enero a mayo del 2025.

Para el análisis, la muestra fue caracterizada según edad y sexo (Tabla 3). Cabe señalar que, para el análisis de la edad, se establece como adultos mayores a los pacientes con edad igual o superior a 60 años.

Tabla 3. Características generales de la muestra (n=32)

Características	Frecuencia	Porcentaje (%)
1. Edad		
< 60 años	5	15,6
≥ 60 años	27	84,4
2. Sexo		
Femenino	17	53,1
Masculino	15	46,9

Como se puede observar, un 84% de los pacientes son adultos mayores, esta distribución es coherente con la epidemiología del cáncer, dado que la edad avanzada constituye uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad^{79,80}. De igual forma, el envejecimiento también constituye uno de los principales factores de riesgo para la aparición de RAM, debido a alteraciones de la farmacocinética y farmacodinamia. Entre las alteraciones más relevantes se encuentra la disminución del metabolismo hepático, cambios en la distribución por disminución de proteínas transportadoras y por aumento del tejido adiposo. Asimismo, una disminución del volumen total de agua, disminución de la eliminación renal y variaciones en la sensibilidad a fármacos. Aumentando así, el riesgo de toxicidad en pacientes adultos mayores^{81,82,83}.

Además, del total de pacientes, un 53,1% corresponde a mujeres y un 46,9% a hombres. Esta leve tendencia permite observar algunas diferencias clínicas relevantes, especialmente al analizar el tipo de neoplasia y las comorbilidades asociadas.

Con relación a lo anterior, se recopilaron antecedentes clínicos relevantes como comorbilidades (Tabla 4) y terapias farmacológicas concomitantes (Anexo 10).

Tabla 4. Comorbilidades de los pacientes

Patología	Frecuencia en mujeres	Frecuencia en hombres	Frecuencia total	Porcentaje total (%)
HTA	4	7	11	23,4
DM2	6	3	9	19,1
DLP	5	2	7	14,9
Hipotiroidismo	5	1	6	12,8
TVP	1	1	2	4,3
Rinitis alérgica	2	0	2	4,3
Síndrome Sjögren	1	1	2	4,3
Ansiedad	1	1	2	4,3
DHC	1	0	1	2,1
Depresión	1	0	1	2,1
EPOC	1	0	1	2,1
Artrosis	1	0	1	2,1
Gota	0	1	1	2,1
HPB	0	1	1	2,1
TOTAL	29	18	47	100,0
DM2: Diabetes Mellitus tipo 2, HTA: Hipertensión Arterial, DLP: Dislipidemia, TVP: Trombosis venosa profunda, DHC: Daño hepático crónico, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, HPB: Hiperplasia prostática benigna.				

De acuerdo con los antecedentes clínicos recopilados, las comorbilidades más frecuentes observadas son la hipertensión arterial (23,4%), seguida de la diabetes mellitus tipo 2 (19,1%), dislipidemia (14,9%) e hipotiroidismo (12,8%). Estas patologías coinciden con lo reportado en la literatura, donde las enfermedades cardiovasculares, metabólicas y endocrinas se presentan con frecuencia en pacientes de edad avanzada⁸⁴.

El análisis por sexo da cuenta de una mayor frecuencia de enfermedades en mujeres, lo que concuerda con estadísticas nacionales que informan que aproximadamente el 80% de las mujeres presentan al menos una enfermedad crónica, en comparación con el 67,9% en hombres⁸⁴. En particular, se observa una mayor prevalencia de enfermedades tiroideas y metabólicas en mujeres. Estas últimas son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares que representan la principal causa de mortalidad⁸⁵.

En el caso de los hombres, se identifica una mayor proporción de hipertensión arterial, lo que se alinea con la prevalencia de la enfermedad antes de los 60 años. No obstante, posterior a esa edad, la prevalencia de HTA aumenta en ambos sexos, alcanzando aproximadamente un 61,5% en hombres y un 68% en mujeres^{86,87}. Estas diferencias reflejan tanto la evolución de la enfermedad y el impacto de factores hormonales y metabólicos a lo largo de vida.

Cabe señalar que estas comorbilidades, además de su impacto cardiovascular y metabólico, han sido asociadas en la evidencia como factores de riesgo para el desarrollo de diversos tipos de cáncer, aunque los mecanismos no están completamente dilucidados^{88,89,90,91,92}.

En el caso de la hipertensión arterial, un aumento de la presión arterial sistólica y diastólica se asocia a un aumento de la mortalidad relacionada al cáncer y, en hombres, se observa un aumento de la incidencia y mortalidad en comparación con pacientes oncológicos normotensos. Además de mayor probabilidad de desarrollar ciertas neoplasias como cáncer renal^{88,89} y otras neoplasias que varían según sexo. En hombres, se ha observado un incremento en la probabilidad de cáncer de próstata, mientras que en mujeres se asocia a una mayor probabilidad de tener cáncer de mama y de endometrio⁸⁹.

La diabetes mellitus tipo 2 también es considerada un factor de riesgo para el desarrollo de tumores sólidos principalmente de páncreas, colon, hígado y mama. Destacando el aumento en la incidencia y mortalidad del cáncer de páncreas y el aumento en la incidencia de cáncer de hígado y endometrio⁹⁰. Con relación a la dislipidemia, se ha observado que un estado de hiperlipidemia puede favorecer la carcinogénesis, dado que las células tumorales requieren metabolitos de esterol para su proliferación y crecimiento⁹¹.

En cuanto al hipotiroidismo, aunque la evidencia es menos concluyente, algunos estudios han reportado un incremento en la frecuencia de cáncer en pacientes hipotiroideos menores de 60 años, así como una mayor prevalencia de cáncer de mama, pulmonar, colorrectal, hepático, renal y de tiroides. En contraste, no se ha observado dicha asociación con cánceres de vejiga, gástrico y prostático. En este último, es relevante destacar que, un

aumento de la TSH parece estar asociado a una disminución del riesgo a desarrollar esta neoplasia⁹².

También se identificaron otras comorbilidades menos frecuentes como trombosis venosa profunda, síndrome de Sjögren, ansiedad, rinitis alérgica, EPOC, depresión, DHC, artrosis, HPB y gota, que, aunque menos representadas, pueden tener implicancia clínica al momento de prescribir o monitorizar terapias antineoplásicas. Así ocurre en el caso de pacientes con EPOC o DHC, donde es fundamental considerar el riesgo de toxicidad respiratoria o hepática, respectivamente, asociada al uso de determinados medicamentos citotóxicos presentes en los esquemas de quimioterapia como doxorubicina y gemcitabina^{35,45}. En el caso de la depresión o ansiedad, estas se presentan a partir del diagnóstico oncológico, por lo que pueden impactar negativamente a la adherencia al tratamiento y la percepción a este, lo que influye directamente en la continuidad de la terapia.

En cuanto a las terapias concomitantes, se detectó el uso de un total de 78 medicamentos sin considerar aquellos administrados como premedicación y/o soporte de las quimioterapias. Los fármacos más usados son paracetamol (7,7%) y levotiroxina (7,7%), seguidos por losartán (6,4%) y atorvastatina (6,4%). Medicamentos que guardan relación directa con las comorbilidades prevalentes en la muestra: hipotiroidismo, hipertensión y dislipidemia.

Otro aspecto que considerar es la polifarmacia, para esto se analizó la cantidad de medicamentos usados por paciente (Tabla 5). Se considera polifarmacia como tal, al uso de más de 5 medicamentos^{93,94}.

Tabla 5. Polifarmacia en pacientes oncológicos

POLIFARMACIA		
Cantidad de medicamentos	Frecuencia	Porcentaje (%)
≤ 1	10	31,2
2	6	18,8
3-4	10	31,2
≥ 5	6	18,8
TOTAL	32	100,0

Si bien, solo es un 18,8% de pacientes oncológicos están polimedicados, sigue siendo clínicamente relevante el uso de más de 3 medicamentos (31,2%), ya que se asocia a problemas relacionados con la medicación (PRM). Entre estos destacan interacciones adversas entre medicamentos, interacciones adversas entre medicamentos y enfermedades, disminución de la adherencia al tratamiento y mayor riesgo de RAM⁹⁵.

Está establecido que la aparición de RAM está estrechamente relacionada con la cantidad de medicamentos utilizados por el paciente⁹⁵, lo que refuerza la necesidad de monitorizar cuidadosamente las terapias farmacológicas en aquellos polimedicados, considerando que, en el contexto oncológico, el riesgo se ve potenciado por la toxicidad intrínseca de los antineoplásicos.

En cuanto a los antecedentes oncológicos se evalúa el diagnóstico clínico (Tabla 6) donde se destaca que el diagnóstico más frecuente es el de cáncer de colon, seguido por el cáncer de mama y, en menor medida, neoplasias de páncreas, recto, ginecológicas, urológicas, gástricas y de cabeza y cuello, coincidente con los tipos más comunes de cáncer⁹⁶.

Tabla 6. Diagnóstico oncológico de los pacientes

Diagnóstico oncológico	Frecuencia en mujeres	Frecuencia en hombres	Frecuencia total	Porcentaje total (%)
Cáncer de colon	5	6	11	34,4
Cáncer de mama	5	0	5	15,6
Cáncer de páncreas	1	2	3	9,4
Cáncer gástrico	0	2	2	6,2
Cáncer cervicouterino	2	0	2	6,2
Cáncer de ovario	2	0	2	6,2
Cáncer de recto	1	1	2	6,2
Cáncer de vejiga	0	1	1	3,1
Cáncer de amígdala	0	1	1	3,1
Cáncer de vías urinarias	1	0	1	3,1
Cáncer colorrectal	0	1	1	3,1
Cáncer maxilar	0	1	1	3,1
TOTAL			32	100,0
<i>Nota:</i> Los porcentajes fueron redondeados al primer decimal, lo que genera una ligera diferencia no significativa en el total acumulado.				

Si se analiza por sexo, en mujeres se observa predominancia de cáncer de mama, colon, cervicouterino y de ovario, mientras que en hombres destaca el cáncer de colon, páncreas y gástrico.

Estos resultados presentan algunas coincidencias con la evidencia epidemiológica, como la alta frecuencia de cáncer de mama, colorrectal y cervicouterino en mujeres, y de cáncer colorrectal en hombres. No obstante, también se observan diferencias, como la ausencia cáncer pulmonar en mujeres, pese a su elevada prevalencia global (8,5 %). Lo mismo ocurre en el caso de hombres, donde entre los cánceres más frecuentes de los pacientes incluidos en la muestra, no se identificaron casos de cáncer pulmonar ni prostático, aún cuando a nivel mundial el cáncer de próstata representa el 21,8 % de los casos, y el cáncer pulmonar el 8,6%^{97,98}.

Los protocolos utilizados en el servicio de oncología del hospital e incluidos en este estudio corresponden a tratamientos convencionales validados según guías internacionales y adaptados al contexto nacional (Anexo 1). Sin embargo, en este estudio solo se analizaron aquellos protocolos que iniciaron efectivamente entre enero y mayo 2025 (Tabla 7).

Dentro de los protocolos incluidos, el esquema más utilizado fue FOLFOX, principalmente en el tratamiento de cáncer colon. Seguido de FOLFIRI, Carbo/Taxol y P6, además de otros esquemas como FOLFIRINOX, Gem/Platino y AC, que reflejan la diversidad de cánceres abordados.

Tabla 7. Protocolos utilizados para el tratamiento de los pacientes del estudio

Protocolo	Descripción	Frecuencia	Porcentaje (%)
FOLFOX	Fluorouracilo - Leucovorina - Oxaliplatino	11	34,4
FOLFIRI	Fluorouracilo - Leucovorina - Irinotecán	6	18,8
Carbo/Taxol	Paclitaxel - Carboplatino	3	9,4
P6	Cisplatino	3	9,4
FOLFIRINOX	Fluorouracilo - Leucovorina - Oxaliplatino - Irinotecán	2	6,2
Gem/Platino	Gemcitabina - Carboplatino	2	6,2
AC	Ciclofosfamida - Doxorrubicina	2	6,2
OTROS	Paclitaxel	1	3,1

	Docetaxel	1	3,1
	Doxorrubicina liposomal	1	3,1
	TOTAL	32	100,0
<i>Nota:</i> Los porcentajes fueron redondeados al primer decimal, lo que genera una ligera diferencia no significativa en el total acumulado.			

2. Caracterización de las RAM encontradas

En los 32 pacientes se determinaron 43 sospechas de RAM a través del seguimiento de síntomas, signos y exámenes de laboratorio. De estas, solamente 37 son clasificadas como RAM asociadas a la quimioterapia endovenosa administrada. Se excluyeron 6 reacciones, donde 5 eran correspondientes a protocolos previos y, 1 clasificada como improbable, según el análisis de causalidad realizado por medio del Algoritmo de Naranjo. En base a los criterios de este instrumento, se obtiene que el 62,2% de estas son probables y un 35,1% son posibles (Tabla 8; Figura 1). Si bien ninguna RAM fue determinada como definitiva por la falta de información como pruebas objetivas, concentración de fármaco en sangre o reexposición, estos resultados evidencian la alta probabilidad de relación con la quimioterapia recibida, reforzando la importancia del monitoreo activo durante los ciclos de tratamiento.

Tabla 8. Causalidad de RAM por Algoritmo de Naranjo

Clasificación	Definida	Probable	Posible	Improbable
Frecuencia	0	23	13	1
Porcentaje (%)	0,00	62,2	35,1	2,7

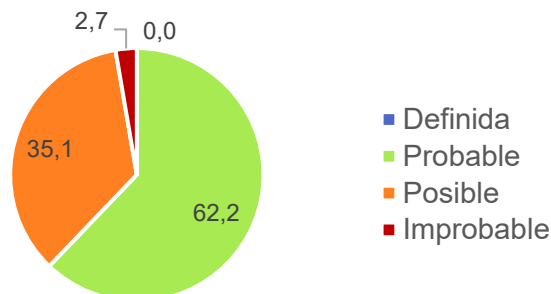


Figura 1. Análisis de causalidad de RAM por Algoritmo de Naranjo

Además, con el objetivo de analizar posibles factores asociados a las RAM en la muestra, se evaluaron diferentes variables clínicas mediante coeficientes de correlación para cada tipo de dato (Tabla 9).

De acuerdo al coeficiente biserial puntual (*rpb*) no se encontró una asociación significativa entre la edad de los pacientes y la aparición de RAM, puesto que el valor indica una relación negativa muy débil (-0,14). En cuanto al N° de medicamentos usados, el *rpb* obtenido fue de 0,30, lo que indica una asociación positiva débil. Esto sugiere que, a mayor número de medicamentos prescritos, hay una mayor probabilidad de sospechar la aparición de una RAM. Sin embargo, si se analiza la relación entre la cantidad de medicamentos y la presencia de RAM en la muestra (Tabla 10), se observa que la relación no es lineal. Si bien el uso de 3-4 medicamentos muestra una mayor frecuencia de RAM, la siguiente categoría (≥ 5 medicamentos) no presenta un aumento proporcional esperado. Esto indica que otros factores como la susceptibilidad individual y el tipo de medicamentos también influyen en la aparición de RAM.

Por último, se analizó la asociación entre el sexo del paciente y la aparición de RAM mediante el coeficiente phi, dando como resultado un valor de 0,24 que representa una correlación positiva débil que se asocia a una ligera tendencia a que un sexo específico esté más relacionado a la presencia de RAM. Esto, sumado al análisis de la prevalencia de RAM según el sexo de los individuos (Tabla 11; Figura 2) sugiere que dicha tendencia se asocia al sexo femenino. Puesto que, del total de pacientes incluidos en el estudio, se observó una mayor frecuencia de aparición de RAM en las pacientes mujeres (76,5%) en comparación con los hombres (53,3%). Este resultado es concordante con la literatura, donde se ha descrito que las mujeres tienen una probabilidad entre 1,5 a 1,7 veces mayor de experimentar una RAM en comparación con los hombres^{99,100}. Esta diferencia se puede asociar a factores fisiológicos, hormonales y farmacocinéticos, como diferencias en la distribución corporal, metabolización hepática, sensibilidad a fármacos y la influencia de los estrógenos sobre el organismo femenino¹⁰⁰.

Tabla 9. Asociación entre variables clínicas y aparición de RAM

Variable	Análisis	Coefficiente obtenido	Interpretación
Edad	Coeficiente biserial puntual	-0,14	Asociación negativa muy débil
Número de medicamentos utilizados		0,30	Asociación positiva débil
Sexo	Coeficiente phi	0,24	Asociación positiva débil

Tabla 10. Relación polifarmacia y aparición de RAM

Cantidad de medicamentos	Presencia de RAM	
	Frecuencia	Porcentaje (%)
≤ 1	8	21,6
2	6	16,2
3-4	14	37,8
≥ 5	9	24,3
TOTAL	37	100,0

Nota: Los porcentajes fueron redondeados al primer decimal, lo que genera una ligera diferencia no significativa en el total acumulado.

Tabla 11. Aparición de RAM según sexo de los pacientes

Aparición de RAM	Sí (%)	No (%)	Total (%)
Mujeres	76,5	23,5	100,0
Hombres	53,3	46,7	100,0

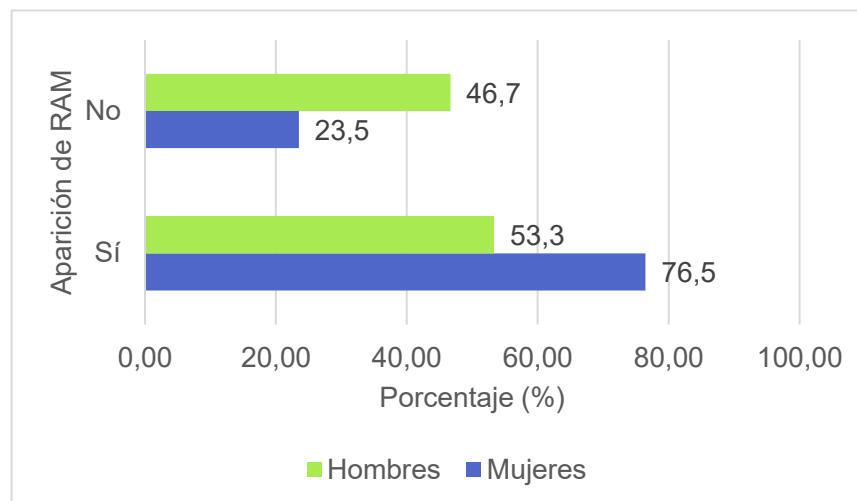


Figura 2. Aparición de RAM según sexo de los pacientes

Las RAM pesquisadas están distribuidas en diferentes protocolos utilizados en el servicio de oncología del hospital (Tabla 12; Figura 3). Respecto a las RAM notificadas se analiza la cantidad de pacientes que presentaron RAM según protocolo (Tabla 13). En esta se observa que los protocolos con mayor frecuencia de pacientes con RAM son aquellos que incluyen medicamentos derivados de platino como oxaliplatino, carboplatino y cisplatino, aunque es importante destacar que algunos de estos protocolos también incluyen 5-FU que se asocia comúnmente a trastornos gastrointestinales y potencia el efecto de oxaliplatino. En particular, el esquema FOLFOX (oxaliplatino + 5-FU) es el que presenta una mayor frecuencia de RAM concordante con la toxicidad propia de ambos compuestos y su sinergismo, principalmente sobre sistema nervioso periférico y tracto gastrointestinal, concordante con lo observado y presentado en la Tabla 14^{29,30,42,43,45,46}. A continuación de este se encuentra Carbo/Taxol y P6, seguido de FOLFIRINOX y Gem/Platino. Cabe señalar que se debe tener precaución al comparar directamente la frecuencia de RAM entre protocolos, debido a que el tamaño muestral para cada uno es variable, lo que puede influir en la proporción observada.

Tabla 12. RAM identificadas según protocolo

Protocolo	Frecuencia RAM	Porcentaje (%)
FOLFOX	11	29,7
FOLFIRI	5	13,5
Carbo/Taxol	5	13,5
P6	5	13,5
FOLFIRINOX	2	5,4
Gem/Platino	3	8,1
AC	2	5,4
OTROS	4	10,8
TOTAL	37	100,0
<i>Nota:</i> Los porcentajes fueron redondeados al primer decimal, lo que genera una ligera diferencia no significativa en el total acumulado.		

Figura 3. RAM identificadas según protocolo

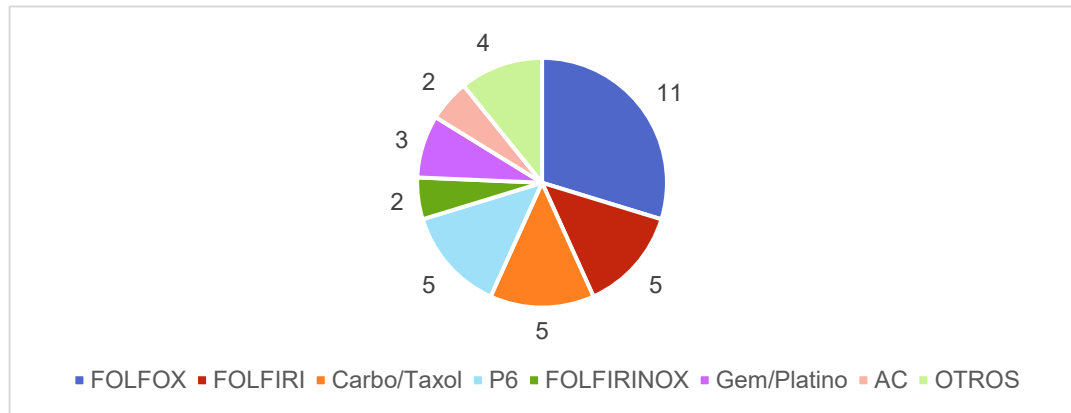


Tabla 13. Distribución de pacientes con y sin presencia de RAM por protocolo

Protocolo	Frecuencia pacientes sin RAM (%)	Frecuencia pacientes con RAM (%)	Frecuencia total pacientes (%)
FOLFOX	4 (36,4%)	7 (63,6%)	11 (100,0%)
FOLFIRI	4 (66,7%)	2 (33,4%)	6 (100,0%)
Carbo/Taxol	1 (33,4%)	2 (66,7%)	3 (100,0%)
P6	1 (33,4%)	2 (66,7%)	3 (100,0%)
FOLFIRINOX	0 (0,0%)	2 (100,0%)	2 (100,0%)
Gem/Platino	1 (50,0%)	1 (50,0%)	2 (100,0%)
AC	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
OTROS (Paclitaxel)	0 (0,0%)	2 (100,0%)	2 (100,0%)
OTROS (Docetaxel y doxorubicina liposomal)	2 (100,0%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)
TOTAL			32

Tabla 14. RAM agrupadas por sistema afectado

Sistema afectado	Frecuencia	Porcentaje (%)
Trastornos del sistema nervioso	13	35,1
Trastornos gastrointestinales	9	24,3
Trastornos del metabolismo	4	10,8
Trastornos de la piel y sus anexos	4	10,8
Trastornos de la sangre y sistema linfático	3	8,1
Trastornos vasculares	2	5,4
Trastornos musculoesqueléticos	1	2,7
Trastornos del oído	1	2,7
TOTAL	37	100,0

Nota: Los porcentajes fueron redondeados al primer decimal, lo que genera una ligera diferencia no significativa en el total acumulado.

En cuanto a su clasificación, las RAM fueron clasificadas según mecanismo, siendo todas categorizadas como RAM tipo A, es decir, conocidas y dependientes de la dosis. Asimismo, se clasifican según gravedad (Tabla 15), donde en su mayoría corresponden a reacciones leves (78,4%), seguidas de moderadas (18,9%) y solo una grave (2,7%). Esta última se presentó como un caso de neutropenia febril, evento potencialmente mortal que requiere intervención inmediata y suspensión de la terapia. La baja frecuencia de RAM moderadas a graves se podría explicar, en parte, por la administración de premedicación antes de cada ciclo de quimioterapia, así como el uso de terapias de soporte posteriores (Tabla 16). La administración anticipada de antieméticos, corticoides, antihistamínicos u otros medicamentos permite no solo minimizar el riesgo de presentar RAM como náuseas, vómitos, diarrea y reacciones de hipersensibilidad, sino que también reduce la severidad de las manifestaciones clínicas, optimizando la tolerancia al tratamiento.

Tabla 15. Clasificación de RAM según gravedad

Clasificación	Leve	Moderada	Grave
Frecuencia	29	7	1
Porcentaje (%)	78,4	18,9	2,7

Tabla 16. Premedicación y terapias de soporte usadas en el servicio de oncología

Premedicación	Soporte
Granisetron (Kytril)	Domperidona
Ondansetrón	Ondansetrón
Netupitant + Palonosetrón (Akynzeo)	Loperamida
Dexametasona	Metoclopramida
Clorfenamina	Atropina
Ranitidina	Omeprazol
	Dexametasona
SF con MgSO ₄	Filgastrim
	PEG-Filgastrim (Neulastim)
SF: suero fisiológico; MgSO ₄ : sulfato de magnesio; PEG: Pegilado	

En este contexto, aunque la mayoría de las RAM son clasificadas como leves y no comprometen la vida de los pacientes de forma inmediata, su impacto en la calidad de vida sigue siendo relevante, considerando que los tratamientos oncológicos son demandantes

(en tiempo de recuperación y frecuencia) y prolongados. Las RAM identificadas se agruparon según protocolo y se subclasificaron por medicamento considerando su gravedad (Tabla 17). Dentro de las RAM más frecuentes destaca la neuropatía periférica (18,9%); seguido por la disgeusia, descrita por los pacientes como un sabor metálico en la boca (16,2%), mucositis bucal (13,5%), anorexia (8,1%) e hiperpigmentación ungueal (8,1%). Estas manifestaciones, aunque clínicamente menores, pueden interferir con la alimentación, el descanso, la movilidad y el estado emocional del paciente, afectando la adherencia y tolerancia a la terapia, por lo que deben ser consideradas con especial atención al momento de pesquisar posibles RAM durante el seguimiento clínico y farmacéutico.

Por otro lado, también se identificaron RAM menos prevalentes como la alopecia, epistaxis, estreñimiento, diarrea, náuseas, mialgia, hipoacusia, anemia, trombocitopenia y neutropenia. Si bien estas reacciones presentaron una frecuencia baja, su identificación sigue siendo de importancia clínica, ya que pueden evolucionar hacia cuadros más graves si no son monitorizadas y tratadas oportunamente. La identificación de estas RAM y su caracterización por protocolo y medicamento no solo permite dimensionar el perfil de toxicidad más prevalente, si no que orienta para la prevención, detección y manejo de dichas RAM.

Tabla 17. RAM presentadas en pacientes oncológicos según protocolo administrado y su gravedad

Protocolo	Medicamento	RAM	Frecuencia	Porcentaje (%)	Gravedad
FOLFOX	Oxaliplatino	Neuropatía periférica	6	16,2	Leve
		Disgeusia	2	5,4	Leve-Moderada
		Epistaxis	1	2,7	Leve
		Hiperpigmentación ungueal	1	2,7	Leve
	5-FU	Mucositis bucal	1	2,7	Leve
FOLFIRI	Irinotecán	Anorexia	1	2,7	Leve
	Irinotecán + 5-FU	Neutropenia febril	1	2,7	Grave
	Irinotecán + 5-FU	Anemia	1	2,7	Moderada

	Irinotecán + 5-FU	Trombocitopenia	1	2,7	Moderada
	5-FU	Mucositis bucal	1	2,7	Leve
Carbo/Taxol	Paclitaxel	Alopecia	1	2,7	Leve
	Paclitaxel	Diarrea	1	2,7	Leve
	Carboplatino + Paclitaxel	Anorexia	1	2,7	Leve
	Carboplatino + Paclitaxel	Mialgia	1	2,7	Leve
	Carboplatino	Estreñimiento	1	2,7	Leve
	P6	Cisplatino	Disgeusia	2	5,4
Mucositis bucal			1	2,7	Leve
Anorexia			1	2,7	Leve
Hipoacusia			1	2,7	Leve
FOLFIRINOX	Oxaliplatino	Anorexia	1	2,7	Leve
	5-FU	Mucositis bucal	1	2,7	Leve
Gem/Platino	Gemcitabina	Disgeusia	2	5,4	Leve
	Carboplatino	Estreñimiento	1	2,7	Leve
AC	Ciclofosfamida	Mucositis bucal	1	2,7	Moderada
	Ciclofosfamida + Doxorubicina	Náuseas	1	2,7	Moderada
OTROS	Paclitaxel	Hiperpigmentación ungueal	2	5,4	Leve
		Neuropatía periférica	1	2,7	Moderada
		Epistaxis	1	2,7	Leve
TOTAL			37	100,0	
Nota: Los porcentajes fueron redondeados al primer decimal, lo que genera una ligera diferencia no significativa en el total acumulado.					

Se analizan a su vez los ciclos más frecuentes de aparición de RAM (Anexo 11). En el estudio se observa que la aparición de RAM se concentra principalmente entre el cuarto y quinto ciclo de quimioterapia, aunque también se registraron casos desde un inicio, lo que contrasta ligeramente con la evidencia, donde en el caso de antineoplásicos derivados de platino, se espera la aparición de RAM sobre todo desde el séptimo ciclo¹⁰¹, para 5-FU se espera desde un inicio o a partir del cuarto ciclo¹⁰² y, para otros esquemas, como AC, se evidencia la aparición de RAM dentro de los primeros cuatro ciclos¹⁰³. Este patrón evidencia la importancia del seguimiento clínico de los pacientes desde que inician la terapia con especial atención en las fases intermedias, donde parece aumentar la probabilidad de desarrollar RAM.

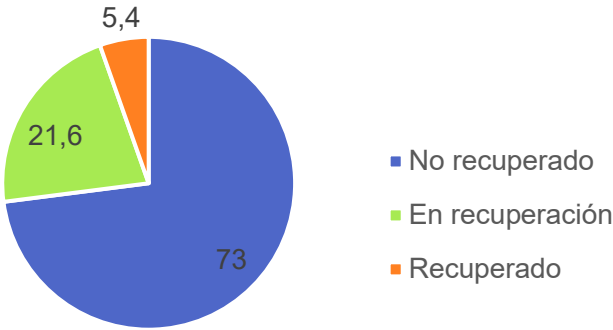
Por otra parte, se evalúa el estado del paciente y se clasifica de acuerdo a su recuperación durante abril y mayo 2025 (Tabla 18; Figura 4). Solamente un 5,4% tuvo recuperación sin secuelas, mientras que un 21,6% estaba en proceso de recuperación y un 73% no se recuperó en ese período de tiempo y se desconoce el desenlace a la fecha.

En cuanto a las medidas adoptadas, se evidencia que, en los casos de RAM leves y no recuperadas, el equipo médico decide mantener el tratamiento oncológico sin modificaciones, con especial atención en la evolución de estas en las evaluaciones ciclo a ciclo. A modo general, en los casos de RAM leves a moderadas, se implementaron intervenciones farmacéuticas orientadas a mejorar la tolerancia al tratamiento por medio de educación al paciente tomando medidas no farmacológicas aplicables según la RAM presentada, con el objetivo de prevenir la progresión de los síntomas y favorecer la continuidad del tratamiento.

Tabla 18. Estado de los pacientes frente a las RAM presentadas

Estado del paciente	RAM presentadas	
	Frecuencia	Porcentaje (%)
No recuperado	27	73,0
En recuperación	8	21,6
Recuperado	2	5,4
TOTAL	37	100,0

Figura 4. Estado de los pacientes frente a las RAM presentadas



Adicionalmente a las intervenciones mencionadas, la implementación de la FV activa permitió detectar un caso clínicamente relevante: paciente que había presentado previamente una RAM grave con FOLFOX (oxaliplatino) cambia a FOLFIRI. En la revisión de su protocolo se da cuenta de un error en el cálculo de la superficie corporal, lo que justifica las RAM presentadas con el protocolo anterior. Este hallazgo refuerza la relevancia de la revisión de protocolos administrados y la validación de las dosis para prevenir este tipo de errores a futuro, como parte de la aplicación de monitorización activa del químico farmacéutico.

Además, como parte de las estrategias para fortalecer la detección temprana de RAM y apoyar al equipo clínico de enfermería, se elabora y distribuye una guía rápida que incluye un resumen de las RAM más frecuentes según los esquemas utilizados en el servicio de oncología del hospital y consideraciones claves para su identificación y manejo (Anexo 12). Paralelamente, se consigue reforzar con el equipo médico y de enfermería sobre la incompatibilidad oxaliplatino y el suero fisiológico, enfatizando la importancia de la dilución y vía de administración adecuada para garantizar la seguridad y eficacia del tratamiento.

V. CONCLUSIONES

El desarrollo preliminar de un sistema de FV activa en el servicio de oncología del Hospital Naval A. Nef durante el periodo de estudio permitió facilitar la detección, reporte y análisis de RAM asociadas a la quimioterapia endovenosa en pacientes con tumores sólidos (Anexo 6; Anexo 7).

Esta intervención no solo evidencia la ocurrencia de RAM en un 62,5% de los pacientes incluidos en el estudio, sino que también permitió la caracterización de estas según causalidad, mecanismo, gravedad, órganos afectados y protocolo implicado, reafirmando la necesidad de incorporar la monitorización farmacéutica como parte integral de la atención oncológica.

A través del desarrollo de este estudio fue posible cumplir con los objetivos planteados, ya que se logró llevar a la práctica un sistema de reporte y seguimiento activo de RAM, para así estimar la frecuencia de RAM en la población estudiada, identificar los medicamentos que frecuentemente se asocian a RAM y analizar su relación causal mediante el algoritmo de Naranjo. También se consigue reconocer factores clínicos predisponentes como el sexo femenino y el uso de múltiples medicamentos. De forma paralela, se aplicaron intervenciones orientadas a promover la detección temprana de RAM tanto con el equipo de profesionales, fomentando la seguridad en el uso de medicamentos oncológicos.

Sin embargo, este estudio presenta algunas limitaciones que deben ser consideradas al interpretar los resultados. Dentro de estas, el período acotado de recolección de datos restringió la posibilidad de observar RAM de aparición tardía o acumulativa. Asimismo, el tamaño de la muestra, aunque representativo, limita la generalización de los resultados a otras realidades a nivel hospitalario. Por otro lado, el análisis de causalidad y clasificación de las RAM se basó en evidencia documentada y clínica, sin la aplicación de pruebas objetivas específicas, lo que puede introducir sesgos en la identificación y confirmación de algunas reacciones.

En conjunto, estos hallazgos refuerzan el rol del químico farmacéutico en la FV activa y su potencial impacto clínico, destacando la necesidad de su implementación de forma permanente en el servicio de oncología para fortalecer la prevención y manejo seguro de RAM en pacientes oncológicos que estén recibiendo quimioterapia convencional o terapias dirigidas.

VI. REFERENCIAS

1. Documento Técnico No. 5. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Organización Panamericana de la Salud (OPS). 2011. Disponible en: <https://www.paho.org/es/node/38933>
2. Encina P. Clasificación de reacciones adversas y evaluación de causalidad. 2019. Disponible en: <https://www.ispch.cl/sites/default/files/5.%20CLASIFICACION%20Y%20CAUSALIDAD%20RAM%20FINAL.pdf>
3. Avedillo A. Reacciones Adversas a Medicamentos y la importancia de notificarlas. Colegio Oficial Farmacéuticos de Zaragoza. 2018. Disponible en: <https://cofzaragoza.org/reacciones-adversas-a-medicamentos-y-la-importancia-de-notificarlas/>
4. Smith Marsh D. Reacciones adversas a los fármacos. Manual MSD. 2023. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-cl/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/reacciones-adversas-a-los-f%C3%A1rmacos/reacciones-adversas-a-los-f%C3%A1rmacos>
5. Velasco A, Velasco M. Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM). Interacciones medicamentosas. En Avda. Ramón y Cajal No 7 47005 Valladolid: Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid; 2018. p. 243–67.
6. Montané E, Santesmases J. Adverse drug reactions. Med Clin (Barc). 2020;154(5):178–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2019.08.007>
7. Roldán J. Metodología de Farmacovigilancia pasiva y activa. 2015. Disponible en: https://www.ispch.cl/sites/default/files/Metodolog%C3%ADa%20de%20Farmacovigilancia%20pasiva%20y%20activa_Juan%20Roldan.pdf
8. Jiménez Ó, Navarro C, González F, Lanuza F, Montesa C. Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario. Rev Esp Salud Publica. 2017;91. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272017000100424
9. Pérez-Ricart A, Gea-Rodríguez E, Roca-Montañana A, Gil-Máñez E, Pérez-Feliu A. Integración de la farmacovigilancia en la rutina del servicio de farmacia: nueve años de experiencia. Farm Hosp. 2019;43(4):128–33. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-63432019000400004&script=sci_arttext&tlng=es
10. Jiménez ÓE, Pemán CN, Rubio FG, Giménez FJL, Lou CM. Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario. Gob.es. 2017. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_crom/VOL91/ORIGINALES/RS91C_201712050.pdf

11. Mendes D, Rigueiro G, Silva RS, Penedones A, Alves C, Sousa G, et al. Intensive safety monitoring program of antineoplastic medicines: A pilot study in a Portuguese oncology hospital. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26(1):133–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1078155219849277>
12. Sánchez I, Amador C, Plaza JC, Correa G, Amador R. Impacto clínico de un sistema de farmacovigilancia activa realizado por un farmacéutico en el reporte y subnotificación de reacciones adversas a medicamentos. *Rev Med Chil.* 2014;142(8):998–1005. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014000800007
13. Baldo P, De Paoli P. Pharmacovigilance in oncology: evaluation of current practice and future perspectives. *J Eval Clin Pract.* 2014;20(5):559–69. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jep.12184>
14. Fajreldines A, Bazzano M, Gamareli E, Fornari V, Valerio M, Pellizzari M. Incidencia de eventos adversos a quimioterapia mediante dos métodos de detección: caracterización y costos sanitarios asociados. *Rev OFIL·ILAPHAR.* 2022;32(3):275–81. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-714X2022000300011
15. Baldo P, Fornasier G, Ciolfi L, Sartor I, Francescon S. Pharmacovigilance in oncology. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(4):832–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11096-018-0706-9>
16. Cáncer. Organización Mundial de la Salud (OMS). 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
17. Estadísticas del cáncer. INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER (NIH). 2024. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>
18. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. *Cancer Today.* OMS. 2024. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/152-chile-fact-sheet.pdf>
19. Defunciones y mortalidad por Tumores. Minsal.cl. Disponible en: https://informesdeis.minsal.cl/SASVisualAnalytics/?reportUri=%2Freports%2Freports%2Fbcf6e81f-d7f9-4f69-8703-9a83c3eb5da9§ionIndex=0&sso_quest=true&reportViewOnly=true&reportContextBar=false&sas-welcome=false
20. Parra-Soto S, Petermann-Rocha F, Martínez-Sanguinetti MA, Leiva-Ordeñez AM, Troncoso-Pantoja C, Ulloa N, et al. Cáncer en Chile y en el mundo: una mirada actual y su futuro escenario epidemiológico. *Rev Med Chil* 2020; 148(10):1489–95. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020001001489

21. Plan Nacional de Cáncer 2022-2027. Minsal.cl. 2022. Disponible en: <https://leydelcancer.minsal.cl/documentos/Marco-general-del-Plan-Nacional-de-Cancer-2022-2027.pdf>
22. Qué es el cáncer. American Cancer Society. 2020. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/entendimiento-del-cancer/que-es-el-cancer.html>
23. Diccionario de cáncer del NCI: Tumor sólido. INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER (NIH). Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/tumor-solido>
24. Diccionario de cáncer del NCI: Cáncer hematológico. INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER (NIH). Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/cancer-hematologico>
25. Gale RP. Terapia sistémica para el cáncer. Manual MSD. 2022. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-cl/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/principios-de-tratamiento-oncol%C3%B3gico/terapia-sist%C3%A9mica-para-el-c%C3%A1ncer>
26. Quimioterapia. Mayo Clinic. 2024. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/tests-procedures/chemotherapy/about/pac-20385033>
27. Fornasier G, Taborrelli M, Francescon S, Polesel J, Aliberti M, De Paoli P, et al. Targeted therapies and adverse drug reactions in oncology: the role of clinical pharmacist in pharmacovigilance. Int J Clin Pharm. 2018;40(4):795–802. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11096-018-0653-5>
28. Reacciones adversas. Escuela de Pacientes Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Disponible en: <https://www.sefh.es/escuela-de-pacientes-conocet-us-medicamentos-detalle.php?mdl=4&tm=51>
29. Hilal-Dandan R, et al. Goodman and Gilman: Manual de farmacología y terapéutica. 2a ed. México: McGraw-Hill; 2015. p. 1095-1097.
30. Olsen M, LeFebvre K, Brassil K, editores. Chemotherapy and immunotherapy guidelines and recommendations for practice. Estados Unidos: Oncology Nursing Society; 2019. p. 64, 66-67.
31. Ficha técnica de Cisplatino. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/72609/72609_ft.pdf
32. Ficha técnica de Carboplatino. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/70707/FichaTecnica_70707.html.pdf

33. Hilal-Dandan R, et al. Goodman and Gilman: Manual de farmacología y terapéutica. 2a ed. México: McGraw-Hill; 2015. p. 1117-1119.
34. Olsen M, LeFebvre K, Brassil K, editores. Chemotherapy and immunotherapy guidelines and recommendations for practice. Estados Unidos: Oncology Nursing Society; 2019. p. 77-78.
35. Ficha técnica de Doxorubicina. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/75345/75345_ft.pdf
36. Ficha técnica de Epirubicina. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/67794/FT_67794.pdf
37. Ficha técnica de Doxorubicina liposomal. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/96011003/FT_96011003.html#4.5
38. Hilal-Dandan R, et al. Goodman and Gilman: Manual de farmacología y terapéutica. 2a ed. México: McGraw-Hill; 2015. p. 1120-1121.
39. Olsen M, LeFebvre K, Brassil K, editores. Chemotherapy and immunotherapy guidelines and recommendations for practice. Estados Unidos: Oncology Nursing Society; 2019. p. 75.
40. Vademecum.es. BLEOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE; 2018. Disponible en: <https://www.vademecum.es/chile/medicamento/1286982/bleomicina-liofilizado-para-solucion-inyectable-15-u>
41. Comité de medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Bleomicina; 2021. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/bleomicina>
42. National Center for Biotechnology Information. Pyrimidine Analogues - LiverTox - NCBI Bookshelf; 2012. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548604/>.
43. Hilal-Dandan R, et al. Goodman and Gilman: Manual de farmacología y terapéutica. 2a ed. México: McGraw-Hill; 2015. p. 1101-1104.
44. Hilal-Dandan R, et al. Goodman and Gilman: Manual de farmacología y terapéutica. 2a ed. México: McGraw-Hill; 2015. p. 1106-1107.
45. Olsen M, LeFebvre K, Brassil K, editores. Chemotherapy and immunotherapy guidelines and recommendations for practice. Estados Unidos: Oncology Nursing Society; 2019. p. 72.
46. Ficha técnica de Fluorouracilo. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71868/P_71868.pdf
47. Ficha técnica de Gemcitabina. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/76166/76166_ft.pdf

48. Hilal-Dandan R, et al. Goodman and Gilman: Manual de farmacología y terapéutica. 2a ed. México: McGraw-Hill; 2015. p. 1097-1101.
49. Olsen M, LeFebvre K, Brassil K, editores. Chemotherapy and immunotherapy guidelines and recommendations for practice. Estados Unidos: Oncology Nursing Society; 2019. p. 73-74.
50. Ficha técnica de Metotrexato. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/76091/76091_ft.pdf
51. Ficha técnica de Pemetrexed. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/83443/83443_ft.pdf
52. Hilal-Dandan R, et al. Goodman and Gilman: Manual de farmacología y terapéutica. 2a ed. México: McGraw-Hill; 2015. p. 1112-1113.
53. Olsen M, LeFebvre K, Brassil K, editores. Chemotherapy and immunotherapy guidelines and recommendations for practice. Estados Unidos: Oncology Nursing Society; 2019. p. 84-85.
54. Ficha técnica de Nab-paclitaxel. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07428001/FT_07428001.html
55. Ficha técnica de Paclitaxel. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/66997/FichaTecnica_66997.html.pdf
56. Ficha técnica de Docetaxel. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/72635/72635_ft.pdf
57. Hilal-Dandan R, et al. Goodman and Gilman: Manual de farmacología y terapéutica. 2a ed. México: McGraw-Hill; 2015. p. 1111-1112.
58. Olsen M, LeFebvre K, Brassil K, editores. Chemotherapy and immunotherapy guidelines and recommendations for practice. Estados Unidos: Oncology Nursing Society; 2019. p. 86.
59. Ficha técnica de Vinorelbina. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/70585/70585_ft.pdf
60. Hilal-Dandan R, et al. Goodman and Gilman: Manual de farmacología y terapéutica. 2a ed. México: McGraw-Hill; 2015. p. 1115-1117.
61. Olsen M, LeFebvre K, Brassil K, editores. Chemotherapy and immunotherapy guidelines and recommendations for practice. Estados Unidos: Oncology Nursing Society; 2019. p. 82-83.

62. Hilal-Dandan R, et al. Goodman and Gilman: Manual de farmacología y terapéutica. 2a ed. México: McGraw-Hill; 2015. p. 1119-1120.
63. Olsen M, LeFebvre K, Brassil K, editores. Chemotherapy and immunotherapy guidelines and recommendations for practice. Estados Unidos: Oncology Nursing Society; 2019. p. 83.
64. Vademecum.es. IRINOTECAN; 2021. Disponible en: <https://www.vademecum.es/canada/medicamento/15005587/irinotecan-teva-concentrate-for-solution-for-infusion-100-mg-5-ml>
65. Ficha técnica de Topotecán. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/76570/FichaTecnica_76570.html#4.5
66. Ficha técnica de Etopósido. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63625/FichaTecnica_63625.html.pdf
67. Blasco A, Caballero C. Toxicidad de los medicamentos oncológicos. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. 2019. Disponible en: <https://seom.org/115.informacional-publico-guia-de-tratamientos/efectos-secundarios-d-la-quimioterapia>
68. Gale RP. Efectos secundarios de la quimioterapia. Manual MSD. 2023. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/c%C3%A1ncer/prevenci%C3%B3n-ytratamiento-del-c%C3%A1ncer/efectos-secundarios-de-la-quimioterapia>
69. Efectos secundarios del tratamiento del cáncer. INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER (NIH). Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/efectossecundarios>
70. Aldaz A, Porta B. Interacciones farmacológicas de la terapia oncológica. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Disponible en: https://formacion.sefh.es/curso_interacciones/modulo4/interacciones_modulo4.pdf
71. Pérez-Ricart A, Gea-Rodríguez E, Roca-Montañana A, Gil-Máñez E, Pérez-Feliu A. Integración de la farmacovigilancia en la rutina del servicio de farmacia: nueve años de experiencia. Farm Hosp. 2019;43(4):128–33. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-63432019000400004&script=sci_arttext&tlng=es
72. VigiAccess. Vigiaccess.org. Disponible en: <https://www.vigiaccess.org/>
73. Drugs.com. Drug interaction checker. Disponible en: https://www.drugs.com/drug_interactions.html
74. Yepes E. Incidencia de Reacciones Adversas Asociadas a la Administración de Quimioterapia en pacientes adultos hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos

- en una clínica de alta complejidad. [Cali, Colombia]: Universidad Icesi; 2017.
 Disponible en:
https://repository.icesi.edu.co/biblioteca_digital/bitstream/10906/83016/1/TG01789.pdf
75. Mendo Alcolea N, Cala Calviño L, Leyva Miranda T, Álvarez Escalante L, Traba Delis N. Reacciones adversas medicamentosas en pacientes con cáncer atendidos en el Hospital Oncológico Docente “Conrado Benítez”. Medisan. 2017;21(11):3145–51. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017001100002
 76. Chiner E. Fiabilidad. Repositorio Institucional de la Universidad de Alicante. Disponible en: <https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/19380/23/Tema%205-Fiabilidad.pdf>
 77. Bobbitt Z. Phi Coefficient: Definition and examples. Statology. 2020. Disponible en: <https://www.statology.org/phi-coefficient/>
 78. Uppsala Monitoring Centre (UMC). Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos. Who-umc.org. Disponible en: <https://who-umc.org/media/1707/24751.pdf>
 79. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Factores de riesgo de cáncer: Edad. Cancer.gov. 2021. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/edad>
 80. Departamento de Manejo Integral del Cáncer y otros Tumores. Plan nacional de cáncer 2018-2028. Gob.cl. 2018. Disponible en: https://cdn.digital.gob.cl/filer_public/d3/0a/d30a1f5e-53d9-4a31-a4fe-e90d8d9a2348/documento_plan_nacional_de_cancer.pdf
 81. Mark Ruscin J, Linnebur SA. Envejecimiento y medicamentos. Manual MSD versión para público general. Manuales MSD; 2023. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/salud-de-las-personas-de-edad-avanzada/envejecimiento-y-medicamentos/envejecimiento-y-medicamentos>
 82. Mark Ruscin J, Linnebur SA. Farmacocinética en los ancianos. Manual MSD versión para profesionales. Manuales MSD; 2021. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/geriatr%C3%ADa/farmacoterapia-en-los-ancianos/farmacocin%C3%A9tica-en-los-ancianos?query=envejecimiento%20y%20medicamentos>

83. Mark Ruscin J, Linnebur SA. Farmacodinámica en los ancianos. Manual MSD versión para profesionales. Manuales MSD; 2021. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/geriatr%C3%ADa/farmacoterapia-en-los-ancianos/farmacodin%C3%A1mica-en-los-ancianos>

84. Viviendo con Enfermedades Crónicas: Perspectivas desde la Población Mayor. Observatorioenvejecimiento.uc.cl. 2025. Disponible en: <https://observatorioenvejecimiento.uc.cl/wp-content/uploads/2025/03/Reporte-Observatorio-Enfermedades-Cronicas.pdf>

85. Organización Mundial de la Salud (OMS). Salud de la mujer. Who.int. 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/women-s-health>

86. La presión arterial alta y las personas mayores. National Institute on Aging. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/espanol/presion-arterial-alta/presion-arterial-alta-personas-mayores>

87. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: A report from the American Heart Association: A report from the American Heart Association. Circulation [Internet]. 2021;143(8):e254–743. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>

88. Grossman E, Messerli FH, Boyko V, Goldbourt U. Is there an association between hypertension and cancer mortality? Am J Med. 2002;112(6):479–86. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343\(02\)01049-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01049-5)

89. Mohammed T, Singh M, Tiu JG, Kim AS. Etiology and management of hypertension in patients with cancer. CardioOncology. 2021;7(1):14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s40959-021-00101-2>

90. García CE, Valverde AG. Diabetes mellitus y cáncer: relación, factores de riesgo, interacción entre tratamientos, pronóstico y manejo clínico. Diabetes práctica. 2022. Disponible en: <https://diabetespractica.com/files/103/13-2-art2.pdf>

91. De Jesus M, Mohammed T, Singh M, Tiu JG, Kim AS. Etiology and management of dyslipidemia in patients with cancer. Front Cardiovasc Med. 2022;9:892335. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2022.892335>

92. Díez JJ, Cabrera L, Iglesias P, Benavent M, Argüello G, López G, et al. Prevalencia de cáncer en pacientes con hipotiroidismo: análisis mediante herramientas de big data. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2023;70:50–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2022.05.004>
93. Varghese D, Ishida C, Patel P, Koya HH. Polifarmacia. Nih.gov. 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532953/>
94. Uso de Medicamentos y Polifarmacia en Personas Mayores. Observatorioenvejecimiento.uc.cl. Disponible en: <https://observatorioenvejecimiento.uc.cl/wp-content/uploads/2021/08/Reporte-Observatorio-Uso-de-medicamentos-y-Polifarmacia-en-personas-mayores.pdf>
95. Balducci L, Goetz-Parten D, Steinman MA. Polypharmacy and the management of the older cancer patient. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 7(suppl 7):vii36-40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt266>
96. Tipos comunes de cáncer. Cancer.gov. 2015. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/comunes>
97. Organización Mundial de la Salud (OMS). Cáncer. Paho.org. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/cancer>
98. Laura Itriago G, Nicolas Silva I, Giovanna Cortes F. Cancer en Chile y el mundo: Una mirada epidemiológica, presente y futuro. *Rev médica Clín Las Condes.* 2013;24(4):531–52. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0716-8640\(13\)70195-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0716-8640(13)70195-0)
99. Chopra D, Rehan HS, Sharma V, Mishra R. Chemotherapy-induced adverse drug reactions in oncology patients: A prospective observational survey. *Indian J Med Paediatr Oncol [Internet].* 2016;37(1):42–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/0971-5851.177015>
100. Ludeña C. Incidencia de reacciones adversas asociadas a quimioterapia en pacientes con cáncer gastrointestinal hospitalizados en el servicio de oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Core.ac.uk. 2016. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/323352941.pdf>
101. Forgie BN, Prakash R, Telleria CM. Revisiting the anti-cancer toxicity of clinically approved platinating derivatives. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):15410. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms232315410>

102. Martins J-O, Borges M-M, Malta C-E, Carlos A-C, Crispim A-A, Moura J-F, et al. Risk factors for oral mucositis during chemotherapy treatment for solid tumors: a retrospective STROBE-guided study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2022;27(4):e319–29. Disponible en: <https://www.medicinaoral.com/medoralfree01/aop/25253.pdf>
103. Gadisa DA, Assefa M, Tefera GM, Yimer G. Patterns of Anthracycline-Based Chemotherapy-Induced Adverse Drug Reactions and Their Impact on Relative Dose Intensity among Women with Breast Cancer in Ethiopia: A Prospective Observational Study. *Wiley.com*. 2020. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2020/2636514>

VII. ANEXOS

Anexo 1. Protocolos área de oncología

Tipo de cáncer	Esquema	Agentes
Cáncer colorrectal, esófago/estómago o de ano	FOLFOX	5-FU + Leucovorina (folinato) + Oxaliplatino
	XELOX	Capecitabina + Oxaliplatino
	FOLFIRI	5-FU + Leucovorina + Irinotecán
	FOLFOXIRI / FOLFIRINOX	5-FU + Leucovorina + Oxaliplatino + Irinotecán
	CF	Cisplatino + 5-FU
	DCF	Docetaxel + CF
	ECX	Epirrubicina + CF
	EOX	Epirrubicina + Oxaliplatino + Capecitabina
	EOF	Epirrubicina + Oxaliplatino + 5-FU
	ECF	Epirrubicina + Cisplatino + 5-FU
	Carbo/Taxol	Carboplatino + Paclitaxel
Cáncer de páncreas y de Vías biliares	Mayo	5-FU + folinato
	Gem o G	Gemcitabina
	FOLFOX	Folinato + 5-FU + Oxaliplatino
	FOLFIRI	Folinato + 5-FU + Irinotecán
	XELOX	Capecitabina + Oxaliplatino
	Gem-Erl	Gemcitabina + Erlotinib
	Gem-Nab-Paclitaxel	Gemcitabina + Nab-Paclitaxel
	FOLFOXIRI / FOLFIRINOX	5-FU + Leucovorina + Oxaliplatino + Irinotecán
	GTX	Gemcitabina + Docetaxel + Capecitabina
	Gem-Cis (o GC)	Gemcitabina + Cisplatino
Cáncer de pulmón	EP	Cisplatino (o Carboplatino) + Etopósido
	Vinor/Cis	Cisplatino + Vinorelbina
	Pem/Cis	Cisplatino + Pemetrexed
	PCB	Paclitaxel + Carboplatino + Bevacizumab
	Carbo/Taxol	Carboplatino + Paclitaxel
	Gem/Platino	Gemcitabina + Cisplatino (o Carboplatino)
	PPemB	Paclitaxel + Pemetrexed + Bevacizumab
	Pem	Pemetrexed
	Docetaxel	Docetaxel
Cánceres ginecológicos	P6	Cisplatino semanal x6
	Carbo/Taxol	Carboplatino + Paclitaxel

	Cis/Taxol	Cisplatino + Paclitaxel
	PCB	Paclitaxel + Carboplatino + Bevacizumab
	Cis/Gem	Cisplatino + Gemcitabina
	Doxo liposomal	Doxorrubicina liposomal
	Topotecán	Topotecán
	BEP	Bleomicina + Etopósido + Cisplatino
	EP	Etopósido + Cisplatino
	CAP	Ciclofosfamida + Doxorrubicina + Cisplatino
	Trabectedina	Trabectedina
Cáncer de mama	AC	Doxorrubicina + Ciclofosfamida
	FAC	5-FU + AC
	EC	Epirrubicina + Ciclofosfamida
	FEC	5-FU + EC
	CMF	Ciclofosfamida + Metotrexato + 5-FU
	TAC	Docetaxel + AC
	TC	Docetaxel + Ciclofosfamida
	AT	Doxorrubicina + taxano (Docetaxel o Paclitaxel)
	TCH	Docetaxel + Carboplatino + Trastuzumab
	AC-T	AC seguido por taxano (Docetaxel o Paclitaxel)
	AC-TH	AC-T con Trastuzumab

Anexo 2. Aprobación del comité de bioética

ARMADA DE CHILE
COMANDANCIA EN JEFE 1ª. ZONA NAVAL
HOSPITAL NAVAL "ALMIRANTE NEF"
COMITÉ ÉTICO-CIENTÍFICO (C.E.C.)

RESOLUCIÓN

En Viña del Mar, a 24 de septiembre 2024

VISTOS los antecedentes presentados para evaluación, relacionados con el proyecto identificado como:

"FARMACOVIGILANCIA ACTIVA PARA EVALUAR FRECUENCIA Y TIPO DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A QUIMIOTERAPIA ENDOVENOSA EN PACIENTES CON TUMORES SÓLIDOS, DEL HOSPITAL NAVAL "ALMIRANTE NEF" VIÑA DEL MAR"

cuyo investigador principal es la Alumna Tesista de Química y Farmacia Srta. Daniela Fernández Aguilera, como investigadora principal, y como investigador responsable el Químico Farmacéutico Sr. René Vásquez Arenas, del Servicio de Oncología,

CONSIDERANDO las normas vigentes sobre los proyectos de investigación a nivel institucional,

El mencionado proyecto ha sido analizado y evaluado por el COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO DEL HOSPITAL NAVAL "ALMIRANTE NEF", siendo la

RESOLUCIÓN: APROBADA, para su ejecución, debiéndose dar cumplimiento a las normas precedentemente indicadas

Miembros del Comité Ético-Científico:

- | | |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| 1. Dr. Carlos Echeverría Bunster | Magister en Bioética / Presidente |
| 2. Dr. Miguel Gutiérrez Torres | Reumatólogo |
| 3. Dr. Jorge Vega Stieb | Nefrólogo |
| 4. Sr. Daniel Birke León | Miembro de la Comunidad |
| 5. Sr. Ignacio Muñoz Montoya | Abogado |
| 6. Sra. Mónica Cornejo Stuardo | Secretaria |



DR. CARLOS ECHEVERRÍA BUNSTER
PRESIDENTE
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO

Distribución:

- 1.- Investigador principal (Srta. D. Fernández A.) ✓
- 2.- Director Hospital Naval "Almirante Nef"
- 3.- Comisión Central Ético-Científica (D.S.A.)
- 4.- Comité Ético Asistencial
- 5.- Archivo

ARMADA DE CHILE
COMANDANCIA EN JEFE 1º ZONA NAVAL
HOSPITAL NAVAL "ALMIRANTE NEF"

RESOLUCIÓN

REF: MEMORD N° 11000/10
de fecha 30/09/2024

En Viña del Mar, **02 OCT 2024**

VISTOS:

- 1.- La solicitud presentada por la Alumna Tesista Srta. Daniela Fernández Aguilera como investigador principal, y el Químico Farmacéutico Sr. René Vásquez Arenas como investigador responsable, para llevar a cabo el proyecto de investigación titulado "Farmacovigilancia activa para evaluar frecuencia y tipo de reacciones adversas asociadas a quimioterapia endovenosa en pacientes con tumores sólidos del Hospital Naval "Almirante Nef" Viña del Mar", en el Servicio de Oncología del Hospital Naval "Almirante Nef",
- 2.- Lo acordado por el Comité Ético Científico, mediante documento de la referencia que ha sido informado a esta Dirección,
- 3.- Lo indicado en el artículo 10 bis del Decreto 114 del 19 de diciembre del 2011 del Ministerio de Salud, que "Aprueba Reglamento de la Ley N° 20.120 sobre la Investigación Científica en el Ser Humano, su Genoma, y prohíbe la Clonación Humana,
- 4.- Lo señalado en el punto N° 11 de la Guía para el Desarrollo de la Investigación Científica en el Hospital Naval "Almirante Nef": "Responsabilidades del investigador principal, letra e) Solicitar autorización a la Dirección del Hospital", para dar cumplimiento en lo indicado en el artículo 10 de la Ley 20.120.

RESUELVO:

Se autoriza la ejecución y desarrollo del trabajo mencionado precedentemente en el punto 1 de Vistos, en las dependencias de este Hospital, debiendo darse cumplimiento a las disposiciones que afectan la investigación científica en este recinto asistencial.


FERNANDO REYES CARRASCO
CAPITÁN DE NAVÍO
DIRECTOR

Distribución:

- 1.- Investigador Principal (Srta. D. Fernández A.) ✓
- 2.- Comité Ético Científico HOSPVIÑA
- 3.- Comisión Central Ético-Científica (D.S.A.)
- 4.- Archivo.

Anexo 3. Fórmula del tamaño de la muestra para estimar una proporción

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \times p_0 \times q_0}{d^2}$$

Dónde:

- α = nivel de significancia (0,05).
- Z_{α} = nivel de confianza elegido según α (1,960).
- p_0 = prevalencia esperada.
- q_0 = prevalencia complementaria (1 - p_0).
- d = precisión (0,08).

Anexo 4. Acuerdo de confidencialidad

CONVENIO DE CONFIDENCIALIDAD

La suscrita, Daniela Cecilia Fernández Aguilera, R.U.T. 20.777.131-7, alumna tesista para optar al Título de Químico Farmacéutico, que estudiará la presencia de reacciones adversas a medicamentos en la unidad de oncología del Hospital Naval A. Nef de Viña del Mar, cuantificará y caracterizará sus efectos sobre los pacientes y su tratamiento en el marco del proyecto *“Farmacovigilancia activa para evaluar frecuencia y tipo de reacciones adversas medicamentosas asociadas a quimioterapia endovenosa en pacientes con tumores sólidos, del Hospital Naval A. Nef Viña del Mar”*, aceptó en este acto las siguientes condiciones:

Confirmando que se me ha advertido explícitamente la prohibición de divulgar, utilizar o transferir información del proyecto mencionado. Dicha prohibición se mantendrá vigente durante el plazo de duración del proyecto e incluso después de que haya concluido. La mencionada confidencialidad se refiere a todo tipo de información individual recolectada durante mi desempeño. Los resultados del estudio solo se darán a conocer en situaciones formales.

En tal virtud, acepto mantener en secreto dicha información bajo las condiciones expuestas.

.....
Nombre y firma investigador responsable

.....
Nombre y firma profesor guía de Internado

En Valparaíso, __/04/2025

Anexo 5. Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO (De acuerdo a la Ley 20.584)

La Escuela de Química y Farmacia de la Universidad de Valparaíso, en conjunto con la Unidad de oncología del Hospital Naval A. Nef de Viña del Mar, le invitan a participar de un estudio titulado *“Farmacovigilancia activa para evaluar frecuencia y tipo de reacciones adversas medicamentosas asociadas a quimioterapia endovenosa en pacientes con tumores sólidos, del Hospital Naval A. Nef Viña del Mar”*, a cargo de la Interna de Química y Farmacia, Srta. Daniela Fernández Aguilera. Este estudio busca detectar y registrar las reacciones adversas a medicamentos ocurridas en dicha unidad con el fin de conocer su impacto sobre los pacientes y su tratamiento.

Para esto, el equipo de investigadores solicita acceso a su ficha clínica, para recolectar datos sobre el uso y/o administración de medicamentos y en general sobre los procedimientos que le sean practicados a Ud. o a su representado dentro del Hospital. Debe saber que este estudio solo implica observación y en ningún caso intervención en el paciente o en su tratamiento, por lo que Ud. o su representado no corren ningún tipo de riesgo. Por otra parte, los datos recolectados serán tratados con carácter de información confidencial, lo que significa que su participación es totalmente anónima.

Su participación es VOLUNTARIA y puede elegir ser o no parte de este estudio, de modo que si se niega a participar seguirá recibiendo la misma atención que hasta ahora. De igual manera, si usted acepta participar, puede retirarse en el momento que estime conveniente, sin ningún tipo de problema o sanción. Cabe destacar, además, que su participación es gratuita y que ningún miembro del equipo médico que lo atiende a Ud. o a su representado recibirá compensación económica o de otro tipo por los datos obtenidos.

Yo,....., C.I. N°..... con fecha, en representación de, C.I. N°, declaro que he leído la información proporcionada, he podido aclarar todas mis dudas y he recibido respuestas satisfactorias. Autorizo de manera voluntaria a los investigadores para que se utilice la información solicitada anteriormente.

.....

Firma Participante y/o Representante

.....

Fecha

Anexo 6. Hoja de recolección de datos

HOJA DE CONTROL DE RAM CON QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA ENDOVENOSA

DATOS PACIENTE:

Nombre (iniciales):				
Edad:	Género:	Peso:	Talla:	SC:
N° Ficha: (RUT sin guión)		Diagnóstico oncológico:		Ciclos de tratamiento:
Comorbilidades:			Oncólogo/a tratante:	

Protocolo:		
Fármaco	Dosis	Periodo de Adm.

Terapia concomitante:		
Fármaco	Dosis	Periodo de Adm.

REACCIONES ADVERSAS DESCRITAS:

Ciclo N°:	Fecha:					
RAM	Tipo	Gravedad	Estado del/la paciente	Fármaco involucrado	Causalidad	

OBSERVACIONES/INTERVENCIONES:

Ciclo N°:	Fecha:					
RAM	Tipo	Gravedad	Estado del/la paciente	Fármaco involucrado	Causalidad	

OBSERVACIONES/INTERVENCIONES:

Ciclo N°:	Fecha:					
RAM	Tipo	Gravedad	Estado del/la paciente	Fármaco involucrado	Causalidad	

OBSERVACIONES/INTERVENCIONES:

Tipo	A (dosis dependiente) / B (dosis independiente) / C (crónica)
Gravedad	Leve / Moderada / Grave
Estado del paciente	En evolución / Recuperado / No recuperado
Intervenciones	Sin intervención / Intervención no farmacológica / Intervención farmacológica / Suspensión terapia / Hospitalización / Prolongación de la hospitalización / Secuelas / Muerte
Causalidad	Definitiva / Probable / Posible / Dudosa

HOJA DE CONTROL DE RAM CON QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA ENDOVENOSA

Ciclo No.: ____

REACCIONES AUDITIVAS**OTOTOXICIDAD**

Pérdida leve de la audición	Pérdida de la audición $\geq 50\%$, pérdida del equilibrio
Pérdida de la audición $< 50\%$, zumbidos, mareos	

REACCIONES CARDÍACAS**HIPOTENSIÓN**

Cambiante, intervención no indicada
Leve ($< 24h$) sin terapia; sin consecuencias psicológicas
Moderada ($\geq 24h$) con terapia, sin consecuencias psicológicas
Shock

HIPERTENSIÓN

Asintomática, $> 140/90$ por menos de 24h
Sintomática, $> 140/90$ por más de 24h
Requiere más de una droga para controlar la presión
Consecuencias que amenazan la vida, intervención médica urgente

REACCIONES DÉRMICAS**HIPERPIGMENTACIÓN DE PIEL O UÑAS**

Localizada en un solo lugar, oscurecimiento $\geq 50\%$
Generalizada, oscurecimiento $\geq 50\%$

RASH

Erupción macular o papular, eritema sin síntomas
Eritema con prurito u otros síntomas en $< 50\%$ del cuerpo
Eritema generalizada, descamación, $\geq 50\%$ del cuerpo
Forma ulcerativa o dermatitis

REACCIONES DÉRMICAS**HIPERPIGMENTACIÓN DE PIEL O UÑAS**

Localizada en un solo lugar, oscurecimiento $\geq 50\%$
Generalizada, oscurecimiento $\geq 50\%$

RASH

Erupción macular o papular, eritema sin síntomas
Eritema con prurito u otros síntomas en $< 50\%$ del cuerpo
Eritema generalizada, descamación, $\geq 50\%$ del cuerpo
Forma ulcerativa o dermatitis

REACCIONES GASTROINTESTINALES**ANOREXIA**

Pérdida del apetito sin alteración de los hábitos alimenticios
Pérdida de peso significativa o malnutrición; nutrición oral indicada
Pérdida de peso significativa o malnutrición; NPT indicada
Consecuencias que amenazan la vida, intervención médica urgente

DIARREA

< 4 evacuaciones/día
4-6 evacuaciones/día
≥ 7 evacuaciones/día, requiere hospitalización
Consecuencias que amenazan la vida, intervención médica urgente

ESTREÑIMIENTO

Síntomas ocasionales o intermitentes, tratamiento sintomático
Síntomas persistentes a pesar del tratamiento
Obstrucción con evacuación manual indicada
Consecuencias que amenazan la vida, intervención médica urgente

MUCOSITIS

Eritema, dolor moderado, úlceras no dolorosas
Eritema con edema y úlceras dolorosas pero permiten ingesta oral
No es posible la ingesta oral
Requiere nutrición enteral o parenteral

NAÚSEAS

Pérdida del apetito con alteración de hábitos alimenticios
Disminución de la alimentación oral con pérdida de peso, deshidratación o mala nutrición
Inadecuada alimentación oral calórica o de líquidos, NPT u hospitalización

VÓMITOS

1-2 episodios/día
3-5 episodios/día
≥ 6 episodios/día, NPT u hospitalización
Consecuencias que amenazan la vida, intervención médica urgente

REACCIONES GENITOURINARIAS**NEFROTOXICIDAD**

Albuminuria transitoria, no hipertensión; urea 25-35mg/dL, creatinina 1.5-2.0mg, aclaramiento creatinina $> 75\%$
Albuminuria persistente, leve hipertensión, no anemia; urea $> 36-60$ mg/dL, aclaramiento creatinina $> 50-74\%$
Albuminuria severa, hipertensión, anemia; urea > 60 mg/dL, creatinina > 4 mg, aclaramiento $< 50\%$

REACCIONES GENERALES**ALOPECIA**

Pérdida del cabello $< 50\%$ de lo normal. No es evidente a larga distancia
Pérdida del cabello $\geq 50\%$ de lo normal. Impacto psicosocial

DOLOR

Dolor leve, no interfiere con actividades diarias
Dolor moderado; mejora con analgésicos
Dolor intenso; no mejora con el uso de analgésicos

FIEBRE

Leve: 38.0-39.0°C
Moderada-Alta: $> 39.0-40.0$ °C
Hipertermia: > 40.0 °C

REACCIÓN ALÉRGICA

Comezón o rash leve; fiebre < 38 °C
Rash, urticaria, disnea; fiebre ≥ 38 °C

PÉRDIDA DE PESO	Broncoespasmo con o sin urticaria, edema; medicación indicada	
5-10% del peso inicial. Sin intervención		
10-20% del peso inicial. Soporte nutricional indicado		
≥20% del peso inicial. NPT indicada	Anafilaxis	

REACCIONES HEMATOLÓGICAS

ANEMIA	LEUCOPENIA	
Normal - 12 g/dL	Normal - 4000/mm ³	
11-9,0 mg/dL	Leve - 3000-2000/mm ³	
7,0-9,0 mg/dL	Moderado - 2000-1000/mm ³	
<7,0 mg/dL	Severa - <1000/mm ³	
NEUTROPENIA	TROMBOCITOPENIA	
Normal - 1500/mm ³	Normal - >150000/mm ³	
Leve - 1500-1000/mm ³	Leve - 100000-150000/mm ³	
Moderada - 1000-500/mm ³	Moderada - 100000-50000/mm ³	
Severa - <500/mm ³	Grave - <20000/mm ³	

REACCIONES HEPÁTICAS

HEPATOTOXICIDAD	
Elevación de las enzimas hepáticas (aminotransferasas) <10%, albúmina sérica normal	
Albúmina baja (<3,5g/dL), edema o ascitis	
Necrosis/ Coma hepático o encefalopatía	

REACCIONES NEURÁLICAS

CONFUSIÓN	MAREOS	
Desorientación o déficit de atención	Movimientos de cabeza o nistagmos	
Desorientación o déficit de atención; interfieren con actividades diarias	Desequilibrio, vértigo, oscurecimiento de la vista	
Confusión o delirio	Desequilibrio, vértigo; interfiere actividades diarias	

NEUROPATÍA PERIFÉRICA

Leve pérdida de la flexión en dedos; no interfiere actividades diarias	
Alteración sensorial o parestesia; adormecimiento de extremidades	
Alteración sensorial, adormecimiento; interfiere actividades diarias	

REACCIONES OCULARES

ALTERACIÓN DE LA VISIÓN	
Sintomática pero no interfiere con actividades diarias	
Sintomática <25% pérdida de visión; interfiere actividades diarias	
Sintomática >30% pérdida de visión	

OTROS:

Elaborado por Daniela Fernández A.

Anexo 7. Base de datos de recopilación de RAM en Microsoft Excel

Iniciales	Edad	Sexo	Diagnóstico oncológico	Protocolo	Ciclo	Medicamento causante	Dosis	Inicio tratamiento	Causalidad	Fecha inicio de RAM	Descripción	Gravedad	Resultado	Comentarios/intervención	Fecha de Reporte
1	IMA	75	Varonino	Cáncer recto	FOLFOX	5	Oxaliplatino	137	06-02-25	Probable	03-04-25	Leve	No recuperado	Paciente indica tenerlo habido con el médico y se decide no intervenir por el momento. (Se mantiene 17/04 y 02/05)	03-04-25
2	MYH	60	Varonino	Cáncer angiala	Cisplatino	4	Cisplatino	70	17-02-25	Posible	desde inicio OMT	Leve	En recuperación	Se le recomienda el uso de GELCLAR, también utilizar DENDOXOL (colono)	07-04-25
3	MYH	60	Varonino	Cáncer angiala	Cisplatino	4	Cisplatino	70	17-02-25	Probable	desde inicio OMT	Leve	En recuperación	Médico indica salirse artificial	07-04-25
4	MYH	60	Varonino	Cáncer angiala	Cisplatino	4	Cisplatino	70	17-02-25	Probable	desde inicio OMT	Leve	Recuperado	Se le recomienda hacer porciones más pequeñas de comida y más seguido para mantener su alimentación. Se mantiene recomendaciones en los siguientes ciclos	07-04-25
5	GFR	76	Varonino	Cáncer colon	FOLFOX	5	Oxaliplatino	170	11-02-25	Probable	desde primera OMT	Leve	En recuperación	Debido a que comenta que ha ido disminuyendo, se le insta solamente a conversar con médico o QF en caso de que haya náusea o aumento. (se mantiene 22/04 y 00/05)	08-04-25
6	DAC	74	Femenino	Cáncer colon	FOLFOX	5	Oxaliplatino	138	28-01-25	Probable	desde C4	Modesta	En recuperación	Médico prescribe progabala 75mg, se verá evolución en el siguiente ciclo para ver si mantiene o modificar a ventolaxina. (22/04, Hay mejora con Progabala)	08-04-25
7	BGC	58	Femenino	Cáncer mama	Paclitaxel	8	Paclitaxel	128	13-02-25	Posible	17-04-25	Leve	No recuperado	Aparece luego de ciclo 8	17-04-25
8	SNV	70	Femenino	Cáncer colon EV	FOLFIRI	4	Irinotecán + 5FU	270+ (800-3600)	01/25	Posible	21-04-25	Modesta	No recuperado	Aparece y evoluciona en ciclos posteriores	21-04-25
9	MYM	76	Femenino	Cáncer de las vías urinarias	Gemcitabina + Carboplatino	2	Carboplatino	360	24-02-25	Probable	14-04-25	Leve	No recuperado	Se le recomienda medidas no farmacológicas como realizar enjuagues con agua + bicarbonato para neutralizar la acidez, usar protector labial, mantener cubiertos a algunas de madonipolístico	14-04-25
10	NAA	56	Femenino	Cáncer de ovario	Carbo-Taxol + BV	5	Carboplatino + Paclitaxel	589+265	28-01-25	Probable	desde OMT anterior	Leve	No recuperado	Se le recomienda hacer porciones más pequeñas para ir más seguido para mantener su alimentación.	14-04-25
11	NAA	56	Femenino	Cáncer de ovario	Carbo-Taxol + BV	5	Carboplatino + Paclitaxel	589+265	28-01-25	Posible	desde OMT anterior	Leve	No recuperado	Uso de loperamida como SOS	14-04-25
12	IMA	75	Varonino	Cáncer recto	FOLFOX	6	Oxaliplatino	137	06-02-25	Probable	17-04-25	Leve	No recuperado	Se le insta a paciente a utilizar como medidas no farmacológicas previo a las comidas un enjuague con agua + bicarbonato para neutralizar el sabor y si el paciente no tolera el medicamento, medicación a de platicomment. Se verá evolución en siguiente ciclo	17-04-25
13	BGC	58	Femenino	Cáncer mama	Paclitaxel	8	Paclitaxel	128	13-02-25	Probable	17-04-25	Leve	No recuperado	Se le menciona que se pueden ver alternativas temporales para ir a RAM pero señala que aunque le indique algún medicamento no se lo tomará.	17-04-25
14	RVR	63	Femenino	Cáncer onicocutáneo	Cisplatino	3	Cisplatino	68	25-02-25	Probable	08-04-25	Leve	No recuperado	Paciente menciona leve pérdida de la audición sin intervención médica por el momento.	08-04-25
15	RVR	63	Femenino	Cáncer onicocutáneo	Cisplatino	3	Cisplatino	68	25-02-25	Improbable	08-04-25	Leve	No recuperado	Se le recomienda hacer porciones más pequeñas de comida y más seguido para mantener su alimentación.	08-04-25

16	RVR	63	Femenino	Cáncer cervicouterino	Cisplatino	3	Cisplatino	68	25-03-25	Posible	15-04-25	Presencia de digestos clasificados como un sabor metálico en la boca	Moderada	En recuperación	Se le insta a paciente a utilizar como medidas no farmacológicas previo a las mediciones de sabor y si no mejoran, se le insta a utilizar un buzonador para neutralizar el sabor y si es posible que cambie los cubiertos metálicos por plásticos. Se verá evolución en siguiente ciclo	15-04-25
17	JZY	50	Masculino	Cáncer gástrico EV	FOLFIRI	5	Irinotecán	204	02-25	Posible	15-04-25	Anorexia	Leve	No recuperado	Se le recomienda hacer pociónes más pequeñas de comida y más seguido para mantener su alimentación.	15-04-25
18	JZY	50	Masculino	Cáncer gástrico EV	FOLFIRI	5	5-FU	5550-3520	02-25	Posible	15-04-25	Mucositis tipo que se presenta como ardor en las mucosas	Leve	No recuperado	Se evaluará evolución	15-04-25
19	USB	66	Femenino	Cáncer recto	FOLFOX	4	Quelgastro	108	04-03-25	Posible	15-04-25	Digestos (sabor metálico)	Leve	No recuperado	Se le insta a paciente a utilizar como medidas no farmacológicas previo a las mediciones de sabor y si no mejoran, se le insta a utilizar un buzonador para neutralizar el sabor y si es posible que cambie los cubiertos metálicos por plásticos. Se verá evolución en siguiente ciclo	15-04-25
20	USB	86	Femenino	Cáncer recto	FOLFOX	4	Quelgastro	108	04-03-25	Posible	15-04-25	Neuropatía periférica mild, leve y momentánea	Leve	No recuperado	Se evaluará evolución y si la recomendada no mejora, se le insta a utilizar un buzonador para neutralizar el sabor y si es posible que cambie los cubiertos metálicos por plásticos. Se verá evolución en siguiente ciclo	15-04-25
21	MVT	82	Femenino	Cáncer mama	Cabo-Taxol	3	Carboplatino	252	17-03-25	Posible	26-04-25	Estrabismo	Leve	En recuperación	En tratamiento	26-04-25
22	RMV	49	Masculino	Cáncer páncreas	FOLFIRINOX	5	Quelgastro	110	06-03-25	Posible	02-05-25	Anorexia	Leve	No recuperado	Se le recomienda hacer pociónes más pequeñas de comida y más seguido para mantener su alimentación. No refiere cambios en hábitos alimenticios.	02-05-25
23	DAC	74	Femenino	Cáncer colon	FOLFOX	7	Quelgastro	136	29-01-25	Posible	07-05-25	Epilepsia	Leve	No recuperado	Menciona que es leve. Médico lo refiere normal y se evaluará evolución. No refiere cambios en hábitos alimenticios. Se le insta a utilizar como medidas no farmacológicas previo a las mediciones de sabor y si no mejoran, se le insta a utilizar un buzonador para neutralizar el sabor y si es posible que cambie los cubiertos metálicos por plásticos. Se verá evolución en siguiente ciclo	07-05-25
24	RAC	66	Masculino	Cáncer vejiga	Cabo-Gemcitabina	4	Cabo + Gemcitabina	1000-465	21-02-25	Posible	25-04-25	Estrabismo	Leve	Recuperado	En tratamiento con lactulosa, se sube dosis.	24-04-25
25	RAC	66	Masculino	Cáncer vejiga	Cabo-Gemcitabina	4	Carboplatino	465	21-02-25	Posible	02-05-25	Digestos (sabor metálico)	Leve	No recuperado	Se le insta a paciente a utilizar como medidas no farmacológicas previo a las mediciones de sabor y si no mejoran, se le insta a utilizar un buzonador para neutralizar el sabor	02-05-25
26	JSM	74	Masculino	Cáncer colon	FOLFOX	6	5FU	579-3450	13-03-25	Posible	después de C5 (10/05/25)	Mucositis	Leve	No recuperado	Inicio con mucositis entre ciclo 5 y 6, leve. Inicio tratamiento con GELCULAR y refiere mejoría	30-05-25
27	MVT	82	Femenino	Cáncer mama	Cabo-Taxol	3	Paclitaxel	210	17-03-25	Posible	Inicio QMT	Acquia	Leve	No recuperado	Inicio acnie	07-04-25
28	DAC	74	Femenino	Cáncer colon	FOLFOX	5	Quelgastro	136	29-01-25	Posible	desde C5	Hiperpigmentación ungual	Leve	No recuperado	Leve oscurecimiento	22-04-25
29	MVC	78	Femenino	Cáncer colon	FOLFOX	2	Quelgastro	73	26-03-25	Posible	08-04-25	Neuropatía periférica	Leve	No recuperado	Diferencias Q1. Mantiene en ciclos posteriores	09-04-25
30	BQC	58	Femenino	Cáncer mama	Paclitaxel	8	Paclitaxel	138	13-02-25	Posible	17-04-25	Hiperpigmentación ungual	Leve	No recuperado	Se observa levemente, aparece luego de cada 10	02-05-25
31	SMV	70	Femenino	Cáncer colon EV	FOLFIRI	4	Irinotecán + 5FU	270-(800-3800)	01-02-25	Posible	07-04-25	Trombocitopenia	Moderada	No recuperado	Aparece y evoluciona en ciclos posteriores	07-04-25
32	SMV	70	Femenino	Cáncer colon EV	FOLFIRI	4	Irinotecán + 5FU	270-(800-3800)	01-02-25	Posible	25-04-25	Neutropenia febril	Grave	No recuperado	Suspensión de QMT	25-04-25
33	NAA	56	Femenino	Cáncer de ovario	Cabo-Taxol + BV	5	Carboplatino + Paclitaxel	5580-265	20-01-25	Posible	05-05-25	Malgia	Leve	No recuperado	Menciona que lleva aprox. 1 semana	05-05-25
34	MVS	47	Femenino	Cáncer mama	Paclitaxel	11	Paclitaxel	130	17-03-25	Posible	28-04-25	Hiperpigmentación ungual	Leve	No recuperado	Inicio de colorado en las uñas, se observa levemente	28-04-25
35	RRG	75	Femenino	Cáncer páncreas	FOLFIRINOX	3	5FU	3072	16-04-25	Posible	14-05-25	Mucositis	Leve	En recuperación	En tratamiento con colutorio	14-05-25
36	MMM	78	Masculino	Cáncer de colon metastásico	FOLFOX	7	Quelgastro	88	15-01-25	Posible	22-04-25	Neuropatía periférica	Leve	No recuperado	Indica que no interfiere con sus actividades diarias, se ve bien que vive	22-04-25
37	GRP	65	Femenino	Cáncer mama	AC	1	Ociclobutemida	710	20-03-25	Posible	20-03-25	Mucositis	Moderada	No recuperado	Presencia de mucositis leve	10-04-25
38	GRP	65	Femenino	Cáncer mama	AC	1	Ociclobutemida + Docetaxel	710+71	20-03-25	Posible	20-03-25	Nauseas y vómitos	Moderada	En recuperación	A pesar de Aylaparo	10-04-25

Anexo 7. Coeficientes de correlación utilizados

1. Coeficiente de correlación biserial puntual (*rpb*)

Fórmula:

$$rpb = (\bar{X}_1 - \bar{X}_0) / s_x \times \sqrt{(p \times q)}$$

Dónde:

- $\bar{X}_1$: media del grupo con valor 1
- $\bar{X}_0$: media del grupo con valor 0
- s_x : desviación estándar de la variable continua
- p : proporción de individuos con valor 1
- q : proporción de individuos con valor 0 ($q = 1 - p$)

2. Coeficiente phi (ϕ)

Fórmula:

$$\phi = (AD - BC) / \sqrt{[(A + B)(C + D)(A + C)(B + D)]}$$

A partir de una tabla 2×2:

	Y = 1	Y = 0
X = 1	A	B
X = 0	C	D

Dónde:

- **A, B, C, D** = frecuencias observadas en cada celda de la tabla.

Anexo 9. Algoritmo de Naranjo

ALGORITMO DE NARANJO PARA EVALUAR CAUSALIDAD DE UNA RAM

Preguntas	Si	No	No Aplica/No sabe
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	1	0	0
El acontecimiento adverso, ¿apareció después de que se administra el fármaco sospechoso?	2	-1	0
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	1	0	0
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	2	-1	0
¿Hay otras causas (distintas a la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	2	0
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	1	0	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	1	0	0
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	1	0	0
Puntuación total			

Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes:

Definitiva: > 9

Probable: 5-8

Posible: 1-4

Improbable: 0

Anexo 10. Terapias concomitantes

TERAPIAS CONCOMITANTES		
Medicamentos	Frecuencia	Porcentaje (%)
Paracetamol	6	7,7
Levotiroxina	6	7,7
Losartán	5	6,4
Atorvastatina	5	6,4
Rosuvastatina	4	5,1
Rivaroxabán	3	3,8
Escitalopram	3	3,8
Vildagliptina	3	3,8
Esomeprazol	3	3,8
Clotiazepam	3	3,8
Rivaroxabán	3	3,8
Carvedilol	3	3,8
Fenofibrato	2	2,6
Omeprazol	2	2,6
Clonazepam	2	2,6
Empaglifozina	2	2,6
Metformina (MTF)	2	2,6
Aspirina	2	2,6
Enalapril	2	2,6
Levosulpirida	1	1,3
Montelukast	1	1,3
Lansoprazol	1	1,3
Ácido usudioxioico	1	1,3
Ácido fólico	1	1,3
Pirfenidona	1	1,3
Citalopram	1	1,3
Mirtazapina	1	1,3
Vildagliptina+MTF	1	1,3
Linagliptina	1	1,3
Amlodipino	1	1,3
Paracetamol-Tramadol	1	1,3
Bisoprolol	1	1,3
Valsartán	1	1,3
Alopurinol	1	1,3
Hidroxiclороquina	1	1,3
Valsartán+Hidroclorotiazida	1	1,3
TOTAL	78	100,0

Anexo 12. Guía práctica: RAM frecuentes y consideraciones

Guía práctica: identificación de RAM frecuentes y sus consideraciones en quimioterapia endovenosa

Interna Q.F. Daniela Fernández Aguilera
Revisado por Q.F. Rene Vásquez Arenas
Hospital Naval Almirante Nef 2025

Agentes alquilantes derivados del platino

OXALIPLATINO ^{1,2,26,27}		
Reacciones adversas		Consideraciones
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Mielosupresión	Irritante y vesicante. No es compatible con Cloruro de sodio (NaCl) u otra solución con cloruro. No utilizar hielo en cavidad oral durante la infusión de este medicamento. En caso de presentar eritrodisestesia palmo-plantar, se recomienda emulsión de alopurinol 3% en base no iónica.
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica	
	Disgeusia	
Trastornos respiratorios	Disnea	
	Tos	
	Epistaxis	
	Hipo	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas/Vómitos	
	Diarrea	
	Mucositis/Estomatitis	
Trastornos de la piel y anexos	Síndrome de eritrodisestesia palmo plantar	
	Alopecia	
Trastornos generales	Fiebre	
	Fatiga	
Trastornos renales y urinarios	Hematuria	
	Disuria	
Trastornos oculares	Reducción pasajera de la agudeza visual	

CISPLATINO ^{1,4,26,27,28}		
Reacciones adversas		Consideraciones
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Mielosupresión	Irritante y vesicante (dosis > 0,4 mg/mL).
Infecciones	Sepsis	
	Neumonía	
Trastornos del metabolismo	Disminución del apetito	
Trastornos del sistema nervioso	Neurotoxicidad	Para minimizar el riesgo de nefrotoxicidad se recomienda establecer diuresis por medio de infusión continua con SF 0,9% para aumentar la estabilidad del medicamento.
	Neuropatía periférica	
Trastornos cardíacos	Taquicardia	
Trastornos vasculares	Flebitis	
	Hipotensión	Monitorizar creatinina sérica (SCr) y electrolitos.
Trastornos respiratorios	Disnea	
Trastornos de la piel y anexos	Eritema	No debe entrar en contacto con agujas ni otro equipo con aluminio, ya que este desactiva el fármaco.
	Edema localizado	
Trastornos generales	Fiebre	En caso de neuropatía moderada considerar administración de duloxetina o venlafaxina, si no hay evolución, considerar cambio a carboplatino.

		En caso de hipersensibilidad, una vez se resuelva se debe proceder a la desensibilización.
--	--	--

CARBOPLATINO^{1,3,26,27}		
Reacciones adversas		Consideraciones
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Mielosupresión	Irritante. Menor toxicidad que Cisplatino. Monitorizar niveles de creatinina y recuento de eritrocitos. Ajuste de dosis en insuficiencia renal. En caso de hipersensibilidad, una vez se resuelva se debe proceder a la desensibilización.
Infecciones	Infecciones	
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica	
Trastornos cardíacos	Taquicardia	
Trastornos respiratorios	Disnea	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas/Vómitos	
	Dolor abdominal	
	Diarrea	
	Estreñimiento	
Trastornos de la piel y anexos	Alopecia	
Trastornos musculoesqueléticos	Mialgia	

Agentes alquilantes derivados de la mostaza nitrogenada

BENDAMUSTINA^{1,5,26,27}		
Reacciones adversas		Consideraciones
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Neutropenia	Irritante y vesicante. Infundir durante 30 a 60 minutos. Para minimizar irritación venosa al diluir en solución salina sódica. Se debe vigilar reacciones de infusión sobre todo en el 2° ciclo y posteriores.
Infecciones	Sepsis	
	Neumonía	
Trastornos de la piel y anexos	Erupciones	
	Exantema bulloso	Antes de iniciar el siguiente ciclo se recomienda: - Recuento de leucocitos > 4000 células/uL - Recuento de plaquetas > 100000 células/uL. Suplementar con potasio si K < 3,5 mEq/L. Monitorizar con ECG.
Trastornos cardíacos	Falla cardíaca	

CICLOFOSFAMIDA ^{1,6,26,27,28}		
Reacciones adversas		Consideraciones
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Mielosupresión (principalmente leucopenia y neutropenia)	Irritante. Para reducir toxicidad vesical y cistitis hemorrágica se recomienda hidratación intensiva. Suspendir si: - RAN < 1500 células/mm³. - Recuento de plaquetas < 50000 células/mm³.
	Fiebre neutropénica	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas/Vómitos	
	Mucositis	
Trastornos renales y urinarios	Cistitis hemorrágica	
Trastornos de piel y anexos	Alopecia	
Infecciones	Neumonía	
Trastornos generales	Fiebre	
	Escalofríos	

Agente alquilante derivado de etilenimina

TIOTEPA ^{1,7,26,27,28}		
Reacciones adversas		Consideraciones
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Mielosupresión	Irritante.
	Neutropenia febril	
Infecciones	Septicemia	
	Neumonía	

Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	Precaución en pacientes con daño renal o hepático. Suspender si: - Recuento de glóbulos blancos es < 3000 células/mm^3. - Plaquetas < 150000 células/mm^3. Filtrar con filtro de 0,22 micras.
Trastornos del metabolismo	Anorexia	
	Hiperglicemia	
Trastornos cardíacos	Arritmia	
	Taquicardia	
	Insuficiencia cardíaca	
Trastornos vasculares	Hipertensión	
	Hemorragia	
	Epistaxis	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	
	Estomatitis	
	Diarrea	
Trastornos hepatobiliares	Enfermedad veno-oclusiva hepática	
Trastornos de la piel y anexos	Exantema	
	Prurito	
	Alopecia	
Trastornos renales y urinarios	Cistitis hemorrágica	
	Disuria	
Trastornos generales	Fiebre	
	Edema generalizado	

Antraciclinas

DOXORRUBICINA ^{1,8,26,27}		
Reacciones adversas		Consideraciones
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Mielosupresión	Vesicante. Se debe ajustar dosis en pacientes con bilirrubina total en sangre elevada. Antes de iniciar la terapia se recomienda realizar evaluación de FEVI. La dosis total de por vida en adultos sin riesgo cardiovascular es de 550 mg/m² y 450 mg/m² que reciben irradiación torácica o recibe tratamiento concomitante con ciclofosfamida. En caso de presentar eritrodisestesia palmo-plantar, se recomienda emulsión de alopurinol 3% en base no iónica.
Infecciones	Sepsis	
Trastornos del metabolismo	Disminución del apetito	
Trastornos oculares	Visión borrosa	
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca congestiva	
	Taquicardia sinusal	
Trastornos gastrointestinales	Mucositis/Estomatitis	
	Diarrea	
	Náuseas/Vómitos	
Trastornos de la piel y anexos	Síndrome de eritrodisestesia palmo plantar	
	Alopecia	
	Urticaria	
	Hiperpigmentación de la piel	
Trastornos generales	Fiebre	
	Astenia	

DOXORRUBICINA LIPOSOMAL ^{1,9,26,27}		
Reacciones adversas		Consideraciones
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Mielosupresión	Irritante y vesicante. Mismas consideraciones que Doxorubicina convencional.
Infecciones	Sepsis	
	Neumonía	
Trastornos del metabolismo	Disminución del apetito	
	Alteraciones electrolíticas	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica	
	Neuralgia	
Trastornos cardíacos	Taquicardia	
Trastornos vasculares	Hipertensión	
	Hipotensión	
Trastornos respiratorios	Disnea	
	Epistaxis	
	Tos	
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis	
	Náuseas/Vómitos	
	Diarrea	
	Estreñimiento	
Trastornos de la piel y anexos	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	

	Alopecia	
Trastornos musculoesqueléticos	Mialgia (principalmente zona del pecho, espalda y extremidades)	
Trastornos renales y urinarios	Disuria	
Trastornos generales	Fiebre	
	Fatiga	

EPIRRUBICINA ^{1,10,26,27}		
Reacciones adversas		Consideraciones
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Mielosupresión (incluyendo neutropenia febril)	Vesicante.
Infecciones	Neumonía	
Trastornos vasculares	Hipotensión	No se debe usar si RAN < 1500 células/mm ³ .
	Flebitis	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas/vómitos	Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática e insuficiencia renal severa (SCr > 5 mg/dL).
	Estomatitis/Mucositis	
	Diarrea	
Trastornos de la piel y anexos	Alopecia	La dosis acumulada no debe exceder 900 mg/m ² .
Trastornos renales y urinarios	Daño renal agudo	Antes de iniciar la terapia se recomienda realizar evaluación de

Trastornos generales	Fiebre	FEVI.
	Astenia	

Bleomicinas

BLEOMICINA ^{1,11,26,27}		
Reacciones adversas		Consideraciones
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia	Irritante.
	Neuropatía periférica	
Infecciones	Neumonía intersticial (durante o al final del tratamiento con bleomicina)	Precaución en pacientes que han recibido radioterapia torácica previa por aumento de la toxicidad pulmonar.
Trastornos gastrointestinales	Náuseas/vómitos	Requiere prueba de espirometría antes de iniciar tratamiento.
	Pérdida de apetito	
	Mucositis/Estomatitis	
Trastornos de la piel y anexos	Pigmentación flagelada reversible	Combinada con radiación puede potenciarse la ulceración de mucosas.
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad (hipotensión, confusión, fiebre y escalofríos)	Efectos en la piel o a nivel gastrointestinal normalmente se producen en la segunda o tercera semana del tratamiento, en su mayoría reversibles.
Trastornos generales	Fiebre	Ajuste de dosis en insuficiencia renal (CICr < 50 mL/min).

		Dosis total de por vida 400 unidades.
--	--	---------------------------------------

Antimetabolitos

AZACITIDINA ^{1,12,26,27,29}		
Reacciones adversas		Consideraciones
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Mielosupresión (incluida neutropenia febril)	Irritante (Inflamable). Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a Azacitidina o a Manitol. Monitorizar función renal y hepática.
Infecciones	Neumonía	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas/vómitos	
	Estreñimiento	
	Diarrea	
Trastornos del metabolismo	Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	
	Cefalea	
Trastornos respiratorios	Disnea	
	Epistaxis	
Trastornos de la piel y anexos	Rash cutáneo	
	Prurito	
Trastornos musculoesqueléticos	Artralgia	
	Mialgia	
	Fiebre	

Trastornos generales	Dolor torácico	
----------------------	----------------	--

CITARABINA ^{1,13,26,27,28}		
Reacciones adversas		Consideraciones
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Mielosupresión	Poco irritante. Infusión continua se asocia a toxicidad pulmonar y la administración en bolo con toxicidad cerebelosa. Para administración intratecal se debe usar solución salina sin conservantes.
Infecciones	Septicemia	
	Neumonía	
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis/Mucositis	
Trastornos hepatobiliares	Alteración de la función hepática	
Trastornos de la piel y anexos	Alopecia	
	Prurito	
Trastornos musculoesqueléticos	Síndrome de la Citarabina	
Trastornos generales	Fiebre	

5-FU^{1,14,26,27,28}		
Reacciones adversas		Consideraciones
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica	Irritante.
	Parestesia	
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Mielosupresión	Administración con ácido folínico.
Trastornos de la piel y anexos	Alopecia	No requiere ajuste de dosis en pacientes con disfunciones hepáticas.
	Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar	
Trastornos generales	Eritema en la zona de administración	En caso de presentar eritrodisestesia palmo-plantar, se recomienda emulsión de alopurinol 3% en base no iónica.

GEMCITABINA^{1,15,26,27}		
Reacciones adversas		Consideraciones
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Mielosupresión	Irritante.
Trastornos del metabolismo	Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Si la infusión dura más de 60 minutos o se hace más veces en la semana, se aumenta el riesgo de toxicidad hematológica.
	Neuropatía periférica	
	Disnea	Se debe usar con precaución en

Trastornos respiratorios	Tos	pacientes con insuficiencia renal.
Trastornos gastrointestinales	Náuseas/vómitos	
	Diarrea	
	Estomatitis/Mucositis	
Trastornos hepatobiliares	Función hepática anormal	
Trastornos de la piel y anexos	Alopecia	
	Erupción cutánea	
Trastornos musculoesqueléticos	Mialgia	
Trastornos renales y urinarios	Hematuria	
	Proteinuria leve	
Trastornos generales	Síndrome pseudogripal	
	Edema	

METOTREXATO ^{1,16,26,27,28}		
Reacciones adversas		Consideraciones
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Mielosupresión	Poco irritante. Ajustar dosis en pacientes con disfunciones renales.
Trastornos gastrointestinales	Náuseas/vómitos	
	Diarrea	
	Fatiga	

Trastornos generales	Fiebre	Administración con ácido folínico reduce riesgo de neurotoxicidad. Monitorizar niveles del fármaco en sangre ($\leq 0,1$ umol/L). Monitorizar y mantener pH orina (> 7). En casos de retraso en la eliminación de metotrexato por insuficiencia renal se recomienda usar Glucarpidasa.
----------------------	--------	---

PEMETREXED ^{1,17,26,27,28}		
Reacciones adversas		Consideraciones
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Mielosupresión	Poco irritante. Administración con ácido fólico para reducir toxicidades hematológicas y gastrointestinales. Suplementación con vitaminas reduce los efectos adversos.
Infecciones	Faringitis	
	Neumonía	
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis	
	Náuseas/vómitos	
	Anorexia	
Trastornos de la piel y anexos	Exantema	
	Hiperpigmentación	

Alcaloides

DOCETAXEL ^{1,18,26,27,28,29}		
Reacciones adversas		Consideraciones
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	Irritante. Se debe realizar premedicación para minimizar el riesgo de reacciones adversas. Suspender dosis si RAN < 1500 células/mm³. No administrar si: - Bilirrubina > LSN (límite superior normal) o - AST y/o ALT > 1,5 x LSN y, FA > 2,5 x LSN. (Presencia de alteraciones hepáticas severas). Para estomatitis, tratar con colutorio de bicarbonato, solución de mucositis o GelClair.
Trastornos del sistema nervioso	Neurotoxicidad periférica (parestesia, disestesia y dolor)	
Trastornos de la piel y anexos	Alopecia	
	Alteraciones de las uñas	
Trastornos generales	Retención de líquidos	
	Astenia	
Infecciones	Sepsis	
	Neumonía	
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Neutropenia	
	Anemia	
Trastornos del metabolismo	Anorexia	
Trastornos respiratorios	Disnea	
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis	
	Diarrea	
Trastornos musculoesqueléticos	Mialgia	

PACLITAXEL ^{1,19,26,27}		
Reacciones adversas		Consideraciones
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Mielosupresión	Irritante y potencial vesicante. Se debe realizar premedicación para minimizar el riesgo de reacciones adversas. No se debe usar si RAN < 1500 células/mm³. Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática y renal. Para prevenir mielosupresión grave administrar antes de compuestos derivados de platino.
Infecciones	Sepsis	
	Neumonía	
Trastornos del metabolismo	Anorexia	
	Hipokalemia	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica	
Trastornos cardíacos	Arritmia	
	Taquicardia	
Trastornos vasculares	Hipertensión	
Trastornos respiratorios	Disnea	
	Epistaxis	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	
	Estomatitis	
Trastornos de la piel y anexos	Alopecia	
	Erupción cutánea	
Trastornos generales	Astenia	
	Fiebre	

Nab-PACLITAXEL ^{1,20,26,27,29}		
Reacciones adversas		Consideraciones
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Mielosupresión	Irritante. Generalmente no requiere premedicación. Si hay insuficiencia hepática, la toxicidad puede aumentar. Suspender dosis si RAN < 1500 células/mm³.
Infecciones	Neumonía	
Trastornos del metabolismo	Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica	
Trastornos cardíacos	Taquicardia	
	Arritmia	
Trastornos vasculares	Hipertensión	
Trastornos respiratorios	Disnea	
	Epistaxis	
Trastornos de la piel y anexos	Alopecia	
	Erupción cutánea	

VINORELBINA ^{1,21,26,27}		
Reacciones adversas		Consideraciones
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Mielosupresión (principalmente neutropenia)	Vesicante. Solo administrar vía endovenosa, puede ser mortal por otras vías.
Infecciones	Neumonía	
Trastornos del metabolismo	Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos neurosensoriales	
Trastornos vasculares	Hipertensión	
Trastornos respiratorios	Disnea	
	Tos	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	
	Anorexia	
	Estomatitis	
Trastornos de la piel y anexos	Alopecia	
Trastornos musculoesqueléticos	Artralgia	
	Mialgia	
Trastornos generales	Fatiga	
	Fiebre	

VINCRISTINA ^{1,22,26,27}		
Reacciones adversas		Consideraciones
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Mielosupresión	Vesicante. Neurotoxicidad es acumulativa.
	Neutropenia febril	
Trastornos del metabolismo	Disminución del apetito	
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia	
	Neuropatía periférica	
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	
	Náuseas/vómitos	
Trastornos de la piel y anexos	Alopecia	
Trastornos óseos, musculoesqueléticos	Mialgia	
	Dolor óseo	

TOPOTECÁN ^{1,23,26,27,29}		
Reacciones adversas		Consideraciones
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Mielosupresión	Irritante. Ajuste de dosis según ClCr. No se puede administrar si:
	Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo	Anorexia	

Trastornos gastrointestinales	Mucositis	- RAN < 1.500 células/mm³ o - Plaquetas < 100.000 células/mm³.
	Dolor abdominal	
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia	
Trastornos generales	Fiebre	
	Astenia	

IRINOTECÁN ^{1,24,26,27,29}		
Reacciones adversas		Consideraciones
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Mielosupresión	Irritante. Solo aprobado vía endovenosa, por otras vías puede ser fatal.
Infecciones	Neumonía	
Trastornos del metabolismo	Disminución del apetito	
Trastornos del sistema nervioso	Síndrome colinérgico	En caso de diarrea temprana (<24 horas tras administración): administrar 0,25 mg de atropina SC.
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	
	Estreñimiento	En caso de diarrea tardía (≥24 horas tras administración): administrar 4 mg de loperamida inmediatamente y luego 2 mg cada 2 horas por 12 horas.
Trastornos de la piel y anexos	Alopecia (reversible)	
Trastornos generales	Fiebre	
	Inflamación de las mucosas	

ETOPÓSIDO ^{1,25,26,27}		
Reacciones adversas		Consideraciones
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Mielosupresión	Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Para evitar hipotensión, se debe administrar mediante infusión intravenosa lenta (30 a 60 minutos).
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	
Trastornos cardíacos	Arritmia	
	Taquicardia	
Trastornos vasculares	Hipertensión	
	Hipotensión sistólica transitoria tras administración EV rápida	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	
	Náuseas/vómitos	
Trastornos de la piel y anexos	Alopecia	
Trastornos generales	Astenia	
	Fiebre	

Referencias

1. VigiAccess. Vigiaccess.org. Disponible en: <https://www.vigiaccess.org/>
2. FICHA TÉCNICA OXALIPLATINO. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69288/69288_ft.pdf
3. FICHA TÉCNICA CARBOPLATINO. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/70707/FichaTecnica_70707.html.pdf
4. FICHA TÉCNICA CISPLATINO. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62107/FT_62107.html
5. FICHA TÉCNICA BENDAMUSTINA. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84595/FT_84595.html
6. FICHA TÉCNICA CICLOFOSFAMIDA. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/48972/FT_48972.html#4.8
7. FICHA TÉCNICA TIOTEPA. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/88924/FT_88924.html#4.8
8. FICHA TÉCNICA DOXORRUBICINA. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/56172/FT_56172.html#4.8
9. FICHA TÉCNICA DOXORRUBICINA LIPOSOMAL. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/96011001/FT_96011001.html#4.8
10. FICHA TÉCNICA EPIRRUBICINA. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60847/FT_60847.html#4.8
11. FICHA TÉCNICA BLEOMICINA. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/49313/FT_49313.html#4.8

12. FICHA TÉCNICA AZACITIDINA. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191416001/FT_1191416001.html#4.8

13. FICHA TÉCNICA CITARABINA. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74455/FT_74455.html#4.8

14. FICHA TÉCNICA 5-FLUOROURACILO. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/77675/FT_77675.html#4.8

15. FICHA TÉCNICA GEMCITABINA. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74082/FT_74082.html#1

16. FICHA TÉCNICA METOTREXATO. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79580/FT_79580.html#4.8

17. FICHA TÉCNICA PEMETREXED. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/85747/FT_85747.html#4.8

18. FICHA TÉCNICA DOCETAXEL. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71799/FT_71799.html#4.8

19. FICHA TÉCNICA PACLITAXEL. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07428001/FT_07428001.html#4.8

20. FICHA TÉCNICA PACLITAXEL-nab. Europa.eu. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141027130005/anx_130005_es.pdf

21. FICHA TÉCNICA VINOURELBINA. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81968/FT_81968.html

22. FICHA TÉCNICA VINCRISTINA. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62378/FT_62378.html#4.8

23. FICHA TÉCNICA TOPOTECÁN. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/96027001/FT_96027001.html#4.8

24. FICHA TÉCNICA IRINOTECÁN. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65899/FT_65899.html

25. FICHA TÉCNICA ETOPÓSIDO. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63625/FT_63625.html#4.8

26. Olsen M, LeFebvre K, Brassil K, editores. Chemotherapy and immunotherapy guidelines and recommendations for practice. Estados Unidos: Oncology Nursing Society; 2019. p. 75.

27. Pérez G, Alvarado V, Vásquez R. Manejo de Reacciones Adversas a Medicamentos oncológicos utilizados en la unidad de oncología del Hospital Naval Almirante Nef [Viña del Mar]: Escuela Química y farmacia, Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello.

28. Conde-Estévez D, Mateu-de Antonio J. Actualización del manejo de extravasaciones de agentes citostáticos. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). 2012;36(1):34–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.farma.2011.01.002>

29. Warner J, Yang P. Vesicant & irritant chemotherapy. Hematology/Oncology Reference (Hemonc.org). Disponible en: [https://hemonc.org/wiki/Vesicant %26 irritant chemotherapy](https://hemonc.org/wiki/Vesicant_%26_irritant_chemotherapy)