UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

QUIMIOTERAPIA EN EL CANCER: EFECTOS SECUNDARIOS EN EL TRATAMIENTO CON DROGAS COMBINADAS. ESTUDIO DE DIEZ Y SEIS PACIENTES CON PROCESOS NEOPLASICOS EN EL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA DEL INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL (IGSS) EN MIL NOVECIENTOS SETENTA Y SIETE (OCTUBRE-NOVIEMBRE).-

T E S I S

PRESENTADA A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA,

P O R

CARLOS ARTURO LEMUS MATTA

EN EL ACTO DE SU INVESTIDURA DE

MEDICO Y CIRUJANO.

I N D I C E

I.... INTRODUCCION

II... ANTECEDENTES

III.. JUSTIFICACIONES

IV... OBJETIVOS

V.... GENERALIDADES

VI... MATERIAL Y METODOS

VII.. RESULTADOS

VIII. CONCLUSIONES

IX... RECOMENDACIONES

X.... BIBLIOGRAFIA.-

I) INTRODUCCION

Durante mucho tiempo los científicos se han pregunta- qué es y cómo se produce el cáncer, obteniendo en la ma- oría de los casos una respuesta insatisfactoria.

Lo que se dice del cáncer es variado, sin embargo tie- un común denominador: el temor a padecerlo como lo demues a el auge que han tenido las asociaciones, ligas y funda- ones contra el cáncer.

Como definición del cáncer se podría decir que es una eoformación, constituida por el acúmulo de células anormales, uyo crecimiento excede al de los tejidos normales y es inco- rdinado con el de los mismos. Generalmente cáncer se aso- a con tumor; en realidad tumor sólo denota tumefacción, - endo pues, uno de los signos básicos propuestos por Cel- (5).-

Si bien es cierto que todas las enfermedades neoplási- s causan tumoración, no todos los tumores son neoplasias.

Con respecto al origen del cáncer se han atribuido a rios agentes propiedades oncogénicas, siendo las princi- les: los virus, las radiaciones ionizantes, substancias - ímicas, "cancerígenas" y alteraciones cromosómicas (7).-

Entre los profanos cáncer significa dos cosas: incura- e y mortal, lo cual no se aparta de la realidad; estos dos pectos han hecho del cáncer la enfermedad más temida y com tida en todo el orbe, no siendo sin embargo la más impor- nte.

Por lo anterior, la ciencia médica a través de sus des brimientos sobre la terapéutica antineoplásica ha contri- ido al alivio de las manifestaciones clínicas que dichos rocesos conllevan y a la postergación de la vida de seres e a [illegible] e su salud deteriorada desempeñar actividades beneficio de su familia y la sociedad, alcanzando en al- nos casos curación completa.

Es del conocimiento general que se ha tratado de curar el cáncer a través del empleo de radioterapia y cirugía, pero que la frecuencia de dichas curaciones apenas alcanzan un promedio del 20% de todos los casos (10).

Tomando en cuenta que las células neoplásicas se comportan como parásitos del organismo, se ha tratado de aplicar los principios de la quimioterapia a los procesos malignos buscando drogas que destruyan las células cancerosas, respetando las normales. Los agentes quimioterápicos antineoplásicos son drogas capaces de dañar las células malignas respetando relativamente al organismo, como dichas drogas se consideran venenos celulares también se llaman "citotóxicos", ya que actúan inhibiendo el crecimiento de los tumores malignos por analogía a las drogas bacteriostáticas, se les ha denominado "citostáticos" (4).

Las investigaciones clínicas y farmacológicas de las enfermedades neoplásicas han producido resultados alentadores en los últimos años y aunque no se ha alcanzado la anhelada meta de curación, se han logrado remisiones completas por largo tiempo, la mayoría de las cuales ya se consideran curados; ejemplos: Linfoma de Burkitt, Tumor de Willms, Leucemia linfoblástica aguda, Coriocarcinoma y Linfoma de Hodgkin (4).

En general, se cree que un buen estado de nutrición y sin serias alteraciones metabólicas, infecciosas u otras complicaciones graves son mejores candidatos para los beneficios importantes del tratamiento antineoplásico, que los enfermos debilitados gravemente (4, 10).

Lo ideal es que el paciente posea las funciones renal, hepática y de la médula ósea adecuadas y que no estén infiltradas por células malignas.

No obstante el esfuerzo por prevenir las complicaciones, los fármacos anticancerosos, igual que otras potentes substancias, pueden causar efectos graves de toxicidad; por lo que en tales circunstancias el médico debe tener a su disposición medios suficientes y adecuados de un vigoroso tratamiento de sostén; ejemplos: transfusión de plaquetas, paquete globular y uso de antibióticos para combatir o prevenir infecciones (4, 2).

II) ANTECEDENTES

No se encontró ninguna referencia nacional, ni extranjera sobre la existencia de estudios similares al presente.

III) JUSTIFICACIONES

Por el hecho de que todo paciente bajo el tratamiento con drogas antineoplásicas no está excento de presentar efectos no deseados, principalmente en el tratamiento combinado de las mismas, y no existiendo en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, ni en otro centro hospitalario nacional, ningún estudio al respecto, se consideró de importancia el efectuarlo.

IV) OBJETIVOS

1.- Determinar las reacciones más frecuentes e importantes del uso combinado de quimioterápicos.

2.- Elaborar parámetros sobre las posibles reacciones no deseadas que se pueden encontrar en determinada combinación y proceso neoplásico.-

3.- Que mdiante el conocimiento de reacciones no deseadas de el uso combinado de drogas antineoplásicas, se puedan orientar conductas más racionales tendientes a mejorar el estado psíquico de estos paciente.

4.- Tratar de orientar y concientizar a todos los pacientes sobre su enfermedad y los efectos de la quimioterapia.-

V) G E N E R A L I D A D E S

Los esfuerzos combinados de diversas ramas científicas para encontrar una o varias drogas que utilizadas solas o en combinación sean capaces de destruir o inhibir el crecimiento de las células tumorales, han llevado al estudio y aplicaciones clínicas de diversos compuestos.

Siendo la clasificación más aceptada actualmente, la siguiente (4, 10):

1.- Antibióticos
2.- Antimetabolitos
3.- Agentes Citostáticos.

A continuación se presenta un resumen sobre las diferentes drogas objetos de estudio:

D R O G A S	MECANISMO DE ACCION
MELFALAN	ALQUILANTE O RADIOMIMETICO
VINCRISTINA	DESCONOCIDO
PREDNISONA	DESCONOCIDO
CICLOFOSFAMIDA	ALQUILANTE O RADIOMIMETICO
ADRIAMICINA	ANTIBIOTICO
BLEOMICINA	ANTIBIOTICO
METHOTREXATE	ANTIMETABOLITO
MOSTAZA NITROGENADA	ALQUILANTE O RADIOMIMETICO
5-FLUOROURACILO	ANTIMETABOLITO

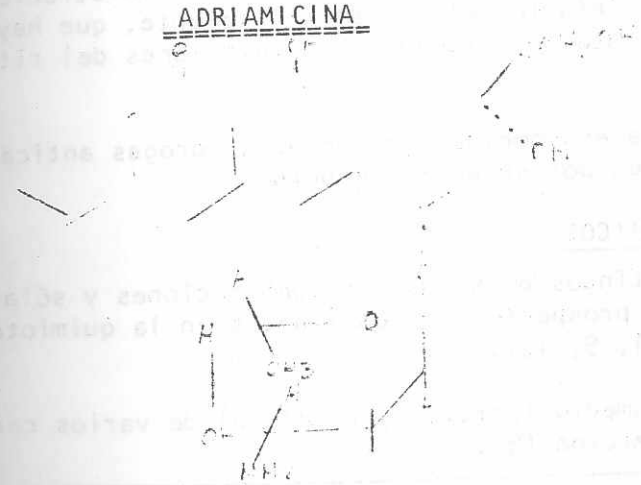
1.) A D R I A M I C I N A:

Es un antibiótico glucosídico (9).

a) QUIMICA:

Posee una aglicona tetracíclica como el antraquinol, cercanamente relacionado a la Daunorubicina (daunomicina) producida por el microorganismo estreptomices peucelius variedad caecius (9).

ADRIAMICINA



b) MECANISMO DE ACCION:

Parece que los efectos biológicos de estos compuestos tetracíclicos están relacionados a su habilidad para unirse al DNA; esto interfiere con la función del DNA en los procesos de duplicación y transcripción. Esta unión del DNA puede también resultar en fraccionamiento del DNA mismo; similar a los efectos de los agentes alquilantes (9, 12).

c) ABSORCION, DESTINO Y EXCRECION:

La droga y sus metabolitos son medibles en todos los tejidos con las más altas concentraciones en pulmón, riñón, bazo, intestino delgado e hígado, y las menores concentraciones en cerebro. Se excreta por orina y bilis activamente (9, 8).

d) DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACION:

Es más efectivamente administrada ya sea sola o en combinación intermitentemente a intervalos de tres semanas. El programa más recomendado corrientemente es de 60 a 75 miligramos por metro cuadrado de superficie corporal, dada en inyección intravenosa, rápida, única, repetida cada veintiún días (9, 8). Se ha considerado que la dosis total de adriamicina es de 450 a 550 mg/m^2 de superficie corporal.

Las contraindicaciones absolutas de la administración de adriamicina son: infarto del miocardio reciente, que hayan recibido la dosis total previamente y alteraciones del ritmo cardíaco.

Cuando se usa en combinación con otras drogas anticancerígenas, la dosis es por supuesto reducida.

e) USOS TERAPEUTICOS:

Estudios contínuos de su uso en combinaciones y sóla, la hacen uno de los prospectos más excitantes en la quimioterapia del cáncer (1, 9, 13).

Respuesta promedio (parcial y completa) de varios carcinomas a la adriamicina (9).

TUMORES DE ADULTOS	S O L A	COMBINACION
Mama	41%	más del 60%
Broncogénico	19%	42 a 77%
Tiroides	35%	---
Vejiga	34%	---
Próstata	19%	40%
Enfermedad de Hodgkin	30%	70%
Linfoma no Hodgkin	35-60%	65%
Sarcoma tejidos blandos	26%	60%
Leucemia aguda	30%	60%
TUMORES DE NIÑOS		
Leucemia Aguda	40%	---
Tumor de Willms	60%	---
Neuroblastoma	35%	---
Sarcoma hueso y articulación	30%	60%

f) TOXICIDAD:

Mielosupresión:

Se presenta leucopenia en más del 60% de los casos, ocurriendo entre los días 10 y 14 y el conteo periférico retorna a la normalidad cerca del día 21. Con menor frecuencia se encuentra trombocitopenia. La toxicidad hematológica se incrementa cuando se asocia con infiltración del tumor en la médula ósea, radioterapia previa y en enfermedad hepática (9, 8).

Local:

Localmente la adriamicina produce vesicación, celulitis y necrosis de tejidos por infiltración o extravasación (8).

Cardiovascular:

Produce cardiomiopatía y flebitis con flebosclerosis (8).

Complicaciones menores:

Se ha encontrado mucositis; estomatitis y esofagitis. Alopecía, náuseas, vómitos, enrojecimiento facial, fiebre, calofríos, hiperpigmentación de piel, rash y somnolencia (3, 9).-

2.) B L E O M I C I N A :

Antibiótico anticancerígeno potente, primariamente aislado en mil novecientos sesenta y dos de una sepa de estreptomices vertícullus (9).

a) QUIMICA:

Es una mezcla de varios polipéptidos, cuyas proporciones pueden ser variadas pero no parecen afectar su actividad terapéutica o su toxicidad (9). Actualmente no se ha llegado a definir por completo su estructura química, se sabe que su componente principal, la Bleomicina A_2, tiene un peso molecular de 1400-1600. Además la hidrólisis ácida de la Bleomicina A_2, ha producido dos azúcares que nunca se habían descubierto en un producto natural.-

b) MECANISMO DE ACCION:

Se une directamente al DNA causando una escición y resultando en una síntesis reducida de DNA, RNA y proteínas. Inhibe también la actividad de la ligasa. Estos efectos resultan en inhibición de la división celular. Parece ser no específica en el ciclo de la fase celular (9, 14).

c) ABSORCION, DESTINO Y EXCRECION:

Es preferentemente concentrada en la piel y en el pulmón, opuesto el tejido hemopoyético o tracto gastro-intestinal. Es excretada primariamente por la orina (9).

Es más comúnmente dada intravenosa o intramuscular, dos veces a la semana, en dosis de 10 a 15 mg. por metro cuadrado de superficie corporal. Otros programas incluyen administración intravenosa diaria de 0.25 mg. por kg. seguida por mantenimiento de inyección subcutánea de 1 mg. diario. Infusión intraarterial o deposición intracavitaria han sido utilizados (9, 15).

d) USOS TERAPEUTICOS:

Como agente único incluyen carcinoma epidermoide (excepto pulmón y esófago), linfomas y cáncer testicular.

Grandes pruebas clínicas indican que la respuesta completa en carcinomas epidermoides avanzados con situación primaria es en promedio de 20 a 40%. Estos incluyen cánceres de la cabeza, cuello, laringe, cervix, ano y recto y genitales externos y piel (9).

Desafortunadamente la duración de la respuesta es relativamente corta, durando de dos a seis meses. Contra los linfomas, la Bleomicina produce un promedio de respuesta completa del 45 al 60%, esto es en pacientes con estadios III o IV de enfermedad, todos aquellos que habían tenido irradiación previa y/o quimioterapia con citotóxicos (9, 13, 15).

En la enfermedad de Hodgkin, la duración de la respuesta promedio es de tres a seis meses, en algunos tardando tanto como tres años; mientras que en los linfomas no Hodgkin es algo más corto, promediando de dos a cuatro meses (9, 13).

En el cáncer testicular particularmente, del tipo germinal, la Bleomicina como agente único produce una respuesta del 30 al 40% con una duración de respuesta promedio de dos a quince meses (9).

En la mayoría de otras formas de cáncer, la Bleomicina produce sólo respuestas ocasionales. No siendo mielosupresiva es un buen candidato para combinación con otros agentes antitumorales (9).

En el cáncer de la cabeza y el cuello la literatura japonesa sugiere la combinación de Bleomicina e irradiación, y puede ser más efectiva que usada sóla o secuencialmente. Estudios preliminares en los cuales la Bleomicina fue añadida a regímenes establecidos para inducción de remisión en linfomas avanzados sugiere mejoramiento en la respuesta, junto con algún aumento de toxicidad (9, 13).

En el cáncer testicular la combinación con vinblastina ha demostrado ser superior a la Bleomicina sóla. La adición de otros agentes incluyendo Ciclofosfamida, Vincristina, Methotrexate y 5-Fluorouracilo, pueden también ser valiosas. Combinaciones adicionales incluyen el COMB (Ciclofosfamida, Vincristina, Metil-CCNU y Bleomicina) y BACON (Bleomicina, Adriamicina, CCNU, Vincristina y Mostaza Nitrogenada (9, 13, 15). La dosis total de Bleomicina se ha considerado 300 mg. Las contraindicaciones absolutas de su administración son: que hayan recibido la dosis total previamente, fibrosis pulmonar por otras causas y enfermedades obstructivas crónicas en las cuales es indispensable espirometría previa.

e) TOXICIDAD:

Produce anorexia, náuseas, vómitos, alopecía en un 10 a 40% y es generalmente reversible. La mielosupresión no ocurre tan comúnmente como en otros antibióticos y es usualmente no severa. Dolor, rash y fenómenos alérgicos han sido reportados. Pirexia, reacciones mucocutáneas y disfunción pulmonar son efectos secundarios que caracterizan a la toxicidad de la Bleomicina más específicamente (3, 9).

Calofríos y fiebre arriba de 40°C. ocurre en el 20 a 50% de los pacientes y medidas antipiréticas son variablemente efectivas. Lesiones de piel ocurren en 30 a 75% de los casos, incluyen hiperestesias, inflamación de los dedos, eritema, vesiculación, hiperqueratosis e hiperpigmentación de las manos. Lesiones de mucosas, especialmente la oral, son vistas en 20 a 40% (3, 9).

La fibrosis pulmonar es el efecto tóxico más serio de la Bleomicina; varios reportes dan una incidencia de 2 a 15%. No hay síntoma, signo, hallazgo radiológico o cambio histopatológico patognomónico identificado de fibrosis pulmonar producida por la Bleomicina (3, 9, 16).

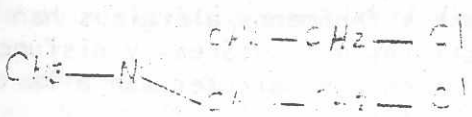
3.) MOSTAZAS NITROGENADAS:

Son agentes alquilantes o radiomiméticos. Se les llama alquilantes por la propiedad de generar por reacción química iones de carbonio electrófilos muy reactivos que forman enlaces covalentes (alquilatos) con varias substancias nucléofilas, entre ellas algunos radicales biológicamente importantes, como el fosfato, el amino, el sulfhidrilo, el carboxilo y el imidazol; el principal compuesto biológico activado es la guanina. Se llaman radiomiméticos por las semejanzas que existen entre las acciones biológicas y las radiaciones ionizantes (4, 10).

a) QUIMICA:

Dentro de la gran variedad de mostazas nitrogenadas aisladas, el derivado metílico, mecloretamina ha recibido la aplicación clínica más amplia y ha sido en general aceptada como patrón de referencia (4, 10).

MECLORETAMINA



b) MECANISMO DE ACCION:

Las acciones farmacológicas más importantes de los agentes de alquilación son las que alteran los mecanismos básicos del crecimiento celular, de la actividad mitósica, la diferenciación y la función. La capacidad de estos compuestos para perturbar la mitosis normal y la división celular en todos los tejidos que proliferan con rapidez es la base de su aplicación terapéutica y de muchas de sus propiedades tóxicas. Las mostazas nitrogenadas bloquean el desarrollo de las células en la fase G2 (prémitotica) del ciclo celular (4, 10).

c) ABSORCION, DESTINO Y EXCRECION:

Se absorve en el tubo digestivo y en los sitios parenterales de administración. La mecloretamina sufre con gran rapidez transformación química y se combina con el agua o con los compuestos reactivos de las células, de modo que a los pocos minutos el medicamento ya no se encuentra en forma activa (4, 10). Se elimina por orina menos de 0.01%, puesto que se altera con tanta rapidez que no tiene oportunidad de excretarse (4, 10).

d) DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACION:

Se usa la vía intravenosa, lenta, la dosis es de 0.4 mg/kg. de peso corporal, única. Pacientes con infiltración de la médula ósea por células malignas se debe bajar la dosis de 0.3 a 0.2 mg/kg. También se usa la vía intracavitaria a dosis de 0.2 a 0.4 mg/kg, para tratar los derrames malignos, particularmente de origen pleural (4, 10).

e) USOS TERAPEUTICOS:

Su utilidad en la enfermedad de Hodgkin se ha confirmado ampliamente y menos predecibles en otros linfomas. Se han observado resultados paliativos en: la policitemia vera, en la micosis fungoide y en los carcinomas del bronquio, el ovario, la mama y la nasofaringe, tumor de Willms, seminoma, corioepitelioma y neuroblastoma. En general la enfermedad de Hodgkin es la que responde mejor (4).

f) TOXICIDAD:

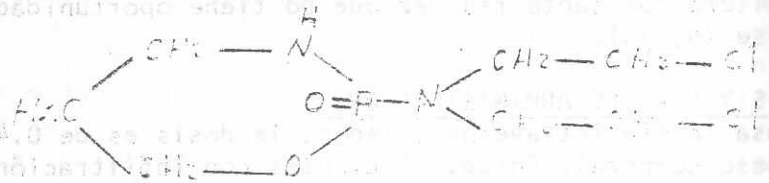
Se encuentran vómitos, depresión de la médula ósea, leucopenia y trombocitopenia, la agramulocitosis es rara. La erupción cutánea maculopapular, herpes zoster, irregularidades menstruales (principalmente amenorrea), anormalidades fetales y reacciones locales como, trombosis y tromboflebitis; han sido vistas post-administración de las mostazas nitrogenadas, también se han observado: convulsiones, lagrimeo, salivación, miosis, defecación y bradicardia (3, 4).

4.) C I C L O F O S F A M I D A :

Agente alquilante o radiomimético.

a) QUIMICA:

CICLOFOSFAMIDA



b) MECANISMO DE ACCION:

Similar al de las mostazas nitrogenadas.

c) ABSORCION, DESTINO Y EXCRECION:

Se absorve bien por vía bucal. Requiere activación en vivo; esta ocurre probablemente en el hígado. Se acumula en el tejido noeplásico del hombre, y en el riñón, hígado, bazo y bilis del perro. La recuperación urinaria del medicamento es menor del 14%, inalterado (4).

d) VIAS DE ADMINISTRACION Y DOSIS:

Se ha administrado por vía bucal, intramuscular, intrapleural, intravenosa e intraperitoneal. Se recomienda de 2 a 3 mg/kg, bucal o intravenosa,en los pacientes con neoplasias más susceptibles, como los linfomas y las leucemias, o con disfunción de la médula ósea. Dosis más alta de 4 a 8 mg/kg por vía intravenosa durante seis días, seguida por una dosis bucal de mantenimiento de 50 a 300 mg al día o de 5 mg/kg dos veces a la semana, se han usado en carcinomas y en neoplasias más resistentes. En pacientes con linfoma se han utilizado dosis de 30 mg/kg (4).

e) USOS TERAPEUTICOS:

Buenos resultados se han obtenido en enfermedad de Hodgkin y linfosarcoma. Se han confirmado remisiones completas, sostenidas por más de cinco años en el linfoma de Burkitt y en la leucemia linfoblástica del niño cuando se ha empleado el medicamento juntamente con otros agentes. El resto del especto clínico de actividad es similar al de las mostazas nitrogenadas (4, 10).

f) TOXICIDAD:

En comparación con las mostazas nitrogenadas la toxicidad clínica de la ciclofosfamida, son mucho menos comunes los grados importantes de trombocitopenia, pero es frecuente la alopecía. Náuseas y vómitos son comunes. Vértigos de duración corta, ulceraciones de mucosas, crestas transversales de las uñas, aumento de la pigmentación cutánea y toxicidad hepática. No produce reacción local al extravasarse, ni tromboflebitis. Se ha encontrado cistitis hemorrágica en 5-10% de los pacientes, debida a irritación química por los derivados de la ciclofosfamida. Cólico abdominal y poliuria también han sido observados (4, 10).

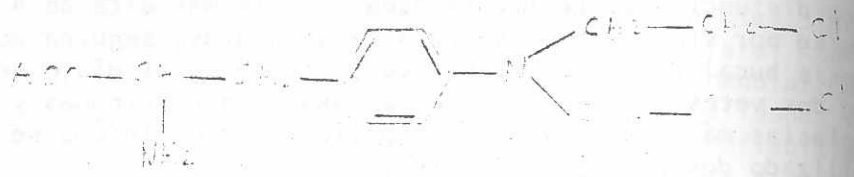
5.) M E L F A L A N :

Derivado fenilalanínico de la mostaza nitrogenada es conocido también con el nombre de L-sarcolisina.

a) QUIMICA:

El melfalán es el isómero L y es más activo que el isómero D, medfalán; la mezcla racémica se llama merfalán o sarcolisina (4, 10).

M E L F A L A N



b) MECANISMO DE ACCION:
Similar al de las mostazas nitrogenadas.

c) ABSORCION, DESTINO Y EXCRECION:
Se absorve bien por vía bucal e intravenosa. El medicamento se mantiene activo en sangre durante unas seis horas. Su destino y excreción no están bien estudiados.

d) DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACION:
La dosis bucal común es de 6 mg al día durante dos o tres semanas, en las cuales hay que hacer cuenta hemática frecuente. Sigue un período de descanso de cuatro semanas. Cuando están subiendo los leucocitos y las plaquetas, se inicia el plan de mantenimiento con dos a cuatro mg diarios (4).

e) USOS TERAPEUTICOS:
Está indicado en el mieloma múltiple. Se debe mantener en grado apreciable la depresión de la médula ósea (4).

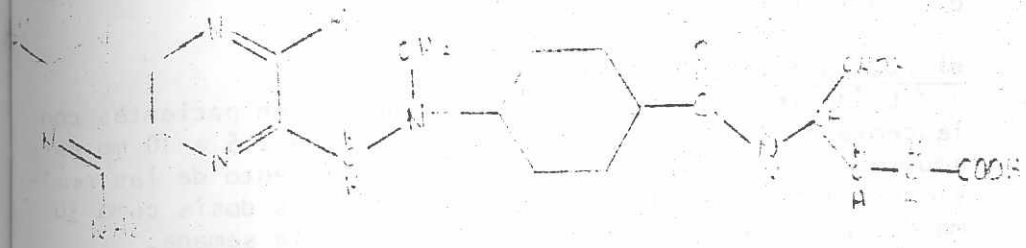
f) TOXICIDAD:
La toxicidad es principalmente hematológica, y es parecida al de los agentes alquilantes. Son raras las náuseas y los vómitos. No ocurre alopecía, y no se han observado cambios en las pruebas -renales o hepáticas (4, 10, 3).

6.) M E T H O T R E X A T E :

Es un antimetabolito.

a) QUIMICA:

METHOTREXATE:



b) MECANISMO DE ACCION:
El mecanismo de acción principal del methotrexate es una inhibición competidora de la enzima reductasa, o, con nombre más apropiado reductasa del dihidrofolato. El ácido fólico debe ser reducido a ácido tetrahidrofólico por esta enzima en la síntesis de DNA y la reproducción celular. El methotrexate inhibe la reducción del ácido fólico e interfiere con la reproducción de las cléulas tisulares (3, 4).

c) ABSORCION, DESTINO Y EXCRECION:
Se absorve con facilidad por el tubo digestivo en las dosis ordinarias de la práctica médica (0.1 mg/kg). También se absorve de los sitios parenterales de inyección. Existe una relación directa entre la dosis y el nivel del fármaco en la sangre. El methotrexate se retiene en los tejidos humanos por largo tiempo, durante semanas en el riñón y varios meses en el hígado. El methotrexate retenido dentro de las células se enlaza primariamente con la reductasa del dihidrofolato, enzima que por ello deja de funcionar (4).

Se excreta rápidamente de 50 a 90% de cada dosis de methotrexate en la orina, y el resto aparece durante muchas semanas, está claro que la alteración de la función renal puede influir notablemente en la respuesta a esta substancia, y por

ello hay que tener mucho cuidado al tratar pacientes con insuficiencia renal (4).

El methotrexate es muy mal transportado por la barrera hematoencefálica; de ahi que las células neoplásicas que han entrado en el sistema nervioso central no sean probablemente afectadas por las concentraciones plasmáticas del medicamento (4).

d) DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACION:

La dosis por vía bucal ordinariamente en pacientes con leucemia es de 2.5 a 5 mg. para niños y de 2.5 a 10 mg para adultos. Es de gran valor en el mantenimiento de las remisiones, especialmente cuando se usa a altas dosis como 30 mg/m^2, por vía intramuscular dos veces a la semana.

Se han hecho administraciones intrameníngeas, particularmente cuando han aparecido manifestaciones de alteración cerebral por leucemia o cariocarcinoma, que no son raras, aun durante las remisiones generales. En el coriocarcinoma se han empleado usualmente dosis de 10 a 30 mg diarios durante cinco días por vía bucal o parenteral. El tratamiento se repite con intervalos de una a dos semanas si la toxicidad lo permite. Se ha empleado también en el tratamiento de la psoriasis incapacitante y grave. Se utiliza también intraarterial regional en neoplasia localizada que se manifiesta incurable por cirugía y por radiación.

e) USOS TERAPEUTICOS:

Es útil en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de los niños; en el coriocarcinoma, mola hidatidiforme y coriocarcinoma destructor. También se han obtenido resultados beneficiosos en la micosis fungoide, en carcinomas de la mama, lengua, faringe, testículo y otros. No ha resultado útil en el tratamiento de la leucemia en el adulto (4).

f) TOXICIDAD:

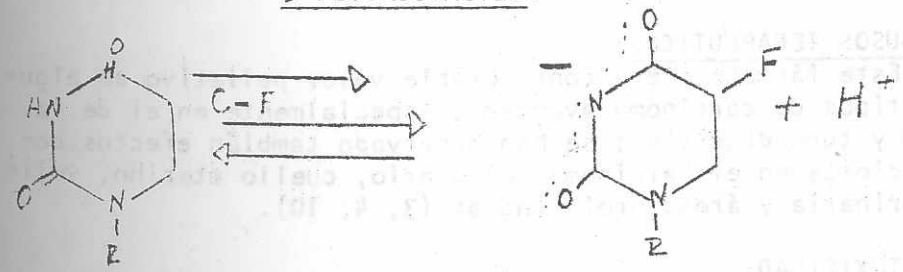
Las reacciones adversas más comunes incluyen: estomatitis ulcerativa, leucopenia, náuseas y malestar abdominal. También inciden malestar general, fatiga excesiva, escalofríos y fiebre, sensación de vértigo y disminución de las defensas contra la infección. La diarrea es frecuente. Otras reacciones incluyen: prurito, urticaria, despigmentación de la piel, alpecía trombocitopenia, depresión de la médula ósea, anorexia, vómitos, hematemesis, melena, ulceración, toxicidad hepática resultante de atrofia hepática aguda, insuficiencia renal, azootemia, cistitis, hematuria, nefropatía grave, oligospermia transitoria, infertilidad, disfunción menstrual, cefalea, somnolencia y visión borrosa. El antídoto del methotrexate es la leucovorina (factor citrovorum) (3, 4, 10).

7.) 5 - FLUOROURACILO:

Es una pirimidina fluorada, que pertenece al grupo de los antimetabolitos (3, 4).

a) QUIMICA:

5-FLUOROURACILO:



b) MECANISMO DE ACCION:

El principal sitio de acción del 5-fluorouracilo es la sintetasa del timidilato que cataliza la transferencia de un metilo del ácido N^5, N^{10} -metileno-tetrahidrofólico al ácido desoxiuridílico (DUMP) (3, 4).

c) ABSORCION, DESTINO Y EXCRECION:

Su degradación metabólica ocurre principalmente en el hígado (4, 10). Un producto importante del metabolismo del

fluorouracilo es la urea. En estudios efectuados con fluorouracilo marcado con C^{14}, se demostró que en una sola dosis administrada intravenosa, la excreción urinaria fue de 11% en 24 horas; sin embargo, durante ese período se eliminó por la ventilación pulmonar 63% de la radioactividad en forma de bióxido de carbono. En la infusión intravenosa continua durante veinticuatro horas la excreción urinaria de fluorouracilo, fue sólo de 4%, en tanto que la excreción del $^{14}CO_2$ subió a 90%. Esto explica que la toxicidad del fluorouracilo es baja administrado por infusión, en comparación con la que se observa con la dosis única (4).

d) DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACION:

Anteriormente se consideraba que la absorción gástrica era incompleta e impredicible (4), sin embargo, ya se demostró que la absorción es adecuada como se ha observado en quimioterapia de carcinoma de mama. La dosis recomendada en todo paciente con buen funcionamiento renal, hematopoyético, hepático y estado nutricional normal; es de 15 mg/kg al día durante cuatro o cinco días en inyección rápida. La dosis diaria máxima se ha establecido arbitrariamente en 1 gramo (4, 10).

e) USOS TERAPEUTICOS:

Este fármaco tiene considerable valor paliativo en algunos tipos de carcinoma avanzado, especialmente en el de la mama y tubo digestivo; se han observado también efectos beneficiosos en el carcinoma del ovario, cuello uterino, vejiga urinaria y áreas orofaríngeas (3, 4, 10).

f) TOXICIDAD:

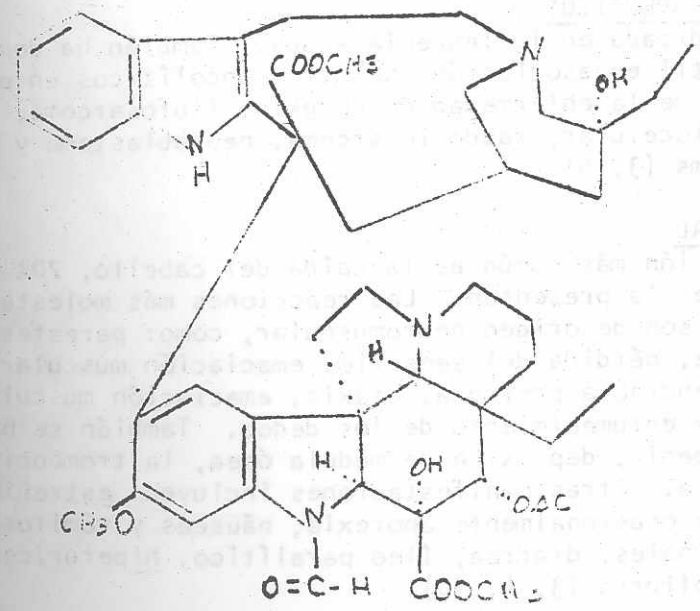
Al comienzo del tratamiento son frecuentes la diarrea, náuseas y los vómitos. En casos raros se presente alopecía y dermatitis. Los tejidos más afectados son: epitelio gastrointestinal, mucosa oral y médula ósea, manifestada por aumento de la relación mieloide/eritroide, cambios megaloblásticos en la serie eritroide, hipoplasia, granulocitopenia, linfopenia, anemia y hemorragias en menor grado (3, 4, 10).

8.) V I N C R I S T I N A :

Es la sal de un alcaloide obtenido de la planta vincapervinca (Vinca Rosea Linn). Se conoció originalmente con el nombre de leucocristina, pero también se le ha llamado LCR y VCR (3, 4).

a) QUIMICA:

VINCRISTINA:



b) MECANISMO DE ACCION:

No se conoce el mecanismo de acción. In vitro se demostró que la vincristina puede causar la detención de la división mitótica durante la metafase de las células neoplásicas (3, 4).

c) ABSORCION, DESTINO Y EXCRECION:

Se ha comprobado que es muy rápida la captación local y la destrucción de este medicamento. Se ha sugerido la pro-

babilidad de que puede ocurrir captación de preferencia en el tejido neoplásico. Se excreta por el hígado primariamente, en el aparato biliar (4).

d) VIAS DE ADMINISTRACION:

La vincristina se administra por vía intravenosa a intervalos semanales. La dosis corriente es de 2 mg/m^2 en los niños y 1.4 mg/m^2 en los adultos, sin exceder dosis total de 2 mg por vez (4).

e) USOS TERAPEUTICOS:

Está indicada en la leucemia aguda. También ha demostrado ser útil en asociación con otros oncolíticos en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, linfosarcoma, sarcoma reticulocelular, rabdomiosarcoma, neuroblastoma y tumor de Willms (3, 4).

f) TOXICIDAD:

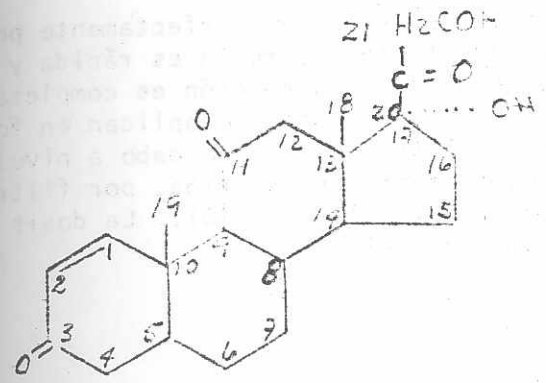
La reacción más común es la caída del cabello, 20% de los pacientes la presentan. Las reacciones más molestas y principales son de origen neuromuscular, como: parestesias, visión doble, pérdida del sensorio, emaciación muscular, arreflexia tendinosa profunda, ataxia, emaciación muscular, neuralgias y entumecimiento de los dedos. También se ha visto leucopenia, depresión de médula ósea, la trombocitopenia es rara. Otras manifestaciones incluyen: estreñimiento intenso y ocasionalmente anorexia, náuseas y vómitos, cólicos abdominales, diarrea, íleo paralítico, hiperuricemia, disuria y poliuria (3, 4, 10).

9.) P R E D N I S O N A :

A pesar de que la prednisona no está clasificada como agente oncolítico, su uso en combinación con aquellos es altamente comprobada, razón por la que fue incluida en este estudio.

a) QUIMICA:

PREDNISONA:



GENERALIDADES:

Es un glucocorticoide modificado, se ha introducido un doble enlace en la posición 1 y 2 de la cortisona e hidrocortisona (10). Su mecanismo de acción en los procesos neoplásicos no ha sido bien conocido. Dos son los efectos farmacológicos principales de los corticosteroides: a) Efectos de sustitución en los casos de insuficiencia adrenocortical; b) Efectos producidos por hipercorticismo, es decir, exceso de dichas hormonas en casos de función suprarrenal normal, especialmente acciones antiinflamatorias.-

Un tercer aspecto es el que corresponde a la llamada acción permisiva, es decir, su capacidad para sustentar la acción de otras hormonas que sin la presencia de aquéllas, no producen sus efectos (10).

Su acción en la leucemia linfoblástica aguda, produce una remisión clínica y hematológica, especialmente en los niños, pero de poca duración; efectos análogos se obtienen en la leucemia linfocítica crónica. En carcinoma mamario, pueden producir a veces mejorías sintomáticas transitorias (10).

Los efectos no deseados más importantes de los glucocorticoides son una extensión de las acciones farmacológicas y no manifestaciones tóxicas.

Los glucocorticoides se absorben perfectamente por todas las vías. Por vía bucal, la absorción es rápida y completa. Por vía intramuscular, la absorción es completa. También se absorben por la piel cuando se aplican en forma tópica (4, 10). El metabolismo se lleva a cabo a nivel hepático y se excretan rápidamente en la orina, por filtración glomerular, sin reabsorción tubular (4, 10). La dosis es variable según el tipo de neoplasia.-

VI) MATERIAL Y METODOS

Para la realización del presente estudio se seleccionaron el departamento de Medicina Interna y la Unidad de Hematología del Hospital General del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, tomando en cuenta que en dicha unidad se manejan todos los casos con procesos neoplásicos.

La muestra que se tomó fue de diez y seis casos con procesos neoplásicos que reciben quimioterapia combinada y que con controlados periódicamente en la unidad de Hematología.

Se entrevistó a cada paciente en todas las consultas, sobre el aparecimiento de el o los efectos secundarios notados por ellos durante y después de la administración de sus medicamentos.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes, haciendo énfasis sobre las evoluciones por consulta externa, ingresos al hospital y datos de laboratorio significativos.

Se hace constar que no se tomó en cuenta el tipo de cáncer y tiempo de tratamiento, ya que el número de administraciones es representativa y además la toxicidad de estos fármacos acompañado del mal estado inmunitario de los pacientes precipita el aparecimiento prematuro de las reacciones no deseadas.

Recopilados los datos por pacientes y combinaciones se procedió seguidamente a tabular y elaborar el informe final.

VII) RESULTADOS:

CUADRO N° 1

ABREVIATURAS DE LOS NOMBRES DE LAS DROGAS

MEL	Melfalán
VCR	Vincristina
PDN	Prednisona
CFA	Ciclofosfamida
ADM	Adriamicina
BLEO	Bleomicina
MTX	Methotrexate
MN	Mostaza nitrogenada
5-FU	5-Fluorouracilo.

CUADRO N° 2

ABREVIATURAS DE LAS ENFERMEDADES

MM	Mieloma múltiples
LNH	Linfoma no Hodgkin
Ca M	Carcionoma de mama
EH	Enfermedad de Hodgkin
LLA	Leucemia linfoblástica aguda

CUADRO N° 3

DIAGNOSTICOS, COMBINACIONES, NUMERO DE ADMINISTRACION Y TIEMPOS DE TRATAMIENTO.

Dx	COMBINACION	ADMINISTRACIONES*	TIEMPO Tx
MM	MEL + VCR + PDN + CFA	30	3 años
MM	MEL + VCR + PDN + CFA	60	1 año, 3 meses
MM	MEL + VCR + PDN + CFA	30	5 años
MM	MEL + VCR + PDN + CFA	21	3 años
LNH	CFA + VCR + ADM + BLEO	30	6 años
LNH	VCR + PDN + CFA	24	1 año
Ca M	MTX + CFA + 5-FU	22	10 meses
Ca M	MTX + CFA + 5-FU	14	9 meses
Ca M	MTX + CFA + 5-FU	16	7 meses
Ca M	MTX + CFA + 5-FU	6	2 meses
Ca M	MTX + CFA + 5-FU	12	3 meses
Ca M	MTX + CFA + 5-FU	8	3 meses
EH	CFA + VCR + PDN	12	17 meses
EH	CFA + VCR + PDN + MN	6	1 año
LLA	VCR + CFA + PDN + ADM	7	3 meses

* Incluye N°de cursos y/o ciclos administrados.

Como se puede observar, en la mayor parte de enfermedades se repiten los esquemas de tratamiento, ello ha sido el producto de múltiples investigaciones clínicas y farmacológicas, que han llevado a la elaboración de protocolos de tratamiento bien establecidos y empleados en forma racional.

CUADRO N° 4

NUMERO DE CASOS EN QUE SE EMPLEARON LAS DROGAS Y DIAGNOSTICOS

DROGAS	N° DE CASOS EMPLEADOS	DIAGNOSTICOS
MEL	4	MM
VCR	8	MM, LNH, EH
PDN	9	MM, LNH, Ca M, LLA
5-FU	6	Ca M
CFA	15	MM, LNH, Ca M, EH, LLA
ADM	2	LNH, LLA
BLEO	1	LNH
MTX	6	Ca M
MN	1	EH

La droga más empleada como se aprecia en el cuadro, es la ciclofosfamida (quince de los diez y seis pacientes) y las menos utilizadas son la mostaza nitrogenada y bleomicina, únicamente en un paciente cada una.-

CUADRO N° 5

COMBINACIONES Y REACCIONES SECUNDARIAS (INMEDIATAS Y MEDIATAS)

COMBINACION	INMEDIATAS	MEDIATAS
MEL + VCR + PDN + CFA	Náuseas, diarrea y dolor abdominal	Hormigueo y prurito generalizados, retención urinaria, ardor al orinar, neuropatía distal (manos y pies), sudoración, dolor abdominal, calor facial, cefalea, anorexia, diarrea, calambres miembros inferiores y ginecomastia moderada.
CFA + ADM*+ VCR + BLEO	Negativo	Reacción local, Pigmentación de manos, adormecimiento pulpejo de dedos, debilidad de miembros inferiores, estreñimiento.
CFA + VCR + PDN	Negativo	Parestesias de miembros inferiores, disminución de la fuerza muscular, alopecía, hiporreflexia, trombocitopenia leve, leucopenia moderada, médula ósea hipocelular, lagrimeo, relajación leve de esfínteres, disuria, ardor al orinar y anorexia.
MTX + 5-FU + CFA	Náuseas, diarrea, dolor abdominal y mareos.	Pigmentación manos y pies, disuria, aumento de las transaminasas, alopecía, cistitis hemorrágica, trombocitopenia moderada, enterorragia, gingivorragia, hematemesis, melena, ardor al orinar y anorexia
MN + VCR + PDN +CFA	Negativo	Cistitis hemorrágica
VCR + ADM*+ PDN + CFA	Negativo	Leucopenia severa, trombocitopenia

* Se han encontrado frecuentemente reacciones secundarias inmediatas del tracto gastro-intestinal por administración de Adriamicina, pero en nuestros pacientes no se encontró ninguna.

Se tomaron los valores siguientes para las alteraciones hematológicas (11):

LEUCOPENIA MODERADA: glóbulos blancos 2,000-4,000 x mm^3

LEUCOPENIA SEVERA: menor de 2,000 glóbulos blancos x mm^3

TROMBOCITOPENIA MODERADA: 40,000-75,000 plaquetas x mm^3

TROMBOCITOPENIA LEVE: 75,000-150,000 plaquetas x mm^3

ANEMIA SEVERA: menor de 7 gr.%

ANEMIA MODERADA: 7-9 gr.%

ANEMIA LEVE: 9-11 gr.%.

El cuadro muestra que las reacciones mediatas son las que predominan en todas las combinaciones, y que las inmediatas corresponden todas a excepción de mareos, al tracto gastro-intestinal.

Se consideró como reacción inmediata toda aquella aparecida al momento o pocas horas después de la administración de la droga y mediata toda aquella aparecida días o meses después de la administración.-

CUADRO N° 6

REACCIONES INDESEABLES

REACCION	No. DE PACIENTES 1	2	3	4	5	6	7
Alopecía	x	x	x	x	x	x	x
Náuseas	x	x	x	x	x		
Leucopenia moderada	x	x	x	x			
Anorexia	x	x	x	x			
Dolor abdominal	x	x	x	x			
Pigmentación manos, pies y uñas	x	x	x				
Diarrea	x	x	x				
Ardor al orinar	x	x	x				
Prurito generalizado	x	x					
Hormigueo generalizado	x	x					
Trombocitopenia moderada	x	x					
Disuria	x	x					
Cistitis hemorrágica	x	x					
Reacción local	x						
Trombocitopenia leve	x						
Médula ósea hipocelular	x						
Leucopenia severa	x						
Anemia severa	x						
Estreñimiento	x						
Enterorragia	x						
Hematemesis	x						
Melena	x						
Gingivorragia	x						
Transaminasas elevadas	x						
Neuropatía distal manos y pies	x						
Cefalea	x						
Calambres miembros inferiores	x						
Adormecimiento pulpejo de dedos	x						
Debilidad de miembros inferiores	x						
Parestesias miembros inferiores	x						
Hiporreflexia	x						
Mareos	x						
Lagrimeo	x						
Relajación leve de esfínteres	x						
Retención urinaria	x						
Ginecomastia moderada	x						
Sudoración	x						
Calor facial	x						
Fuerza muscular disminuída	x						

CUADRO N° 7

REACCIONES CUANTIFICADAS

COMBINACION	REACCION	ATRIBUCION VCR	MTX	PDN	CFA	MEL	5-FU	ADM	BLEO
MEL + VCR + PDN + CFA	Prurito generalizado	++++							
	Retención urinaria..	++++							
	Ardor al orinar ...	++			++++				
	Náuseas	+			++	+			
	Neuropatía distal...	++++							
	Sudoración			++++					
	Calor facial			++++					
	Cefalea	++++							
	Calambres miembros inferiores	++++							
	Hormigueo generaliz.	++++							
	Diarrea	++++			+	+			
	Dolor abdominal	++				++			
	Anorexia	++++							
MTX + 5-FU + CFA	Ardor al orinar		++		++++				
	Diarrea		++		+		++		
	Anorexia		++				++		
	Trombocitopenia moderada		++++		++		+++		
	Disuria		++		++++				
	Aumento transaminasas		++++		++				
	Cistitis hemorrágica				++++				
	Enterorragia		++++				+		
	Gingivorragia		++++				+		
	Hematemesis		++++				+		
	Melena		++++				+		
	Mareos		++++						
	Dolor abdominal.....		++++		+++				
	Pigmentación manos, pies y uñas				+++		+++		
	Leucopenia moderada .		++++		++		+++		
	Náuseas		++++						
	Alopecía		++		++++		+++		
	Ardor al orinar	++			++++				
	Anorexia	++++							
	Parestesias miembros								

VIENEN..... REACCIONES CUANTIFICADAS

COMBINACION	REACCION	ATRIBUCION VCR	MTX	PDN	CFA	MEL	5-FU	ADM	BLEO
VCR + CFA + PDN	Disminución fuerza muscular	++++							
	Hiporreflexia	++++							
	Trombocitopenia leve	++			++				
	Leucopenia moderada	++++			++				
	Médula ósea hipocel.	++++			++				
	Disuria	++			++++				
	Lagrimeo	++++							
	Relajación leve esfínteres	++++							
	Alopecía	++			++++				
CFA + VCR + ADN + PDN	Trombocitopenia moderada	++						++++	
	Leucopenia severa ..	+++			++				
	Anemia severa	+						++++	
CFA + VCR + ADN +	Pigmentación manos, pies y uñas				+++			++++	++++
	Adormecimiento pulpejo de dedos	++++							
	Estreñimiento	++++							
	Reacción local							++++	
CFA + VCR + PDN + MN	Cistitis hemorrágica				++++				

En este cuadro se trata de presentar la droga más tóxica so
bre determinada reacción, designándose con cuatro cruces (++++)
la mayor acción del fármaco y con tres, dos y una cruces (+++, +
+), en orden decreciente de importancia. Se hace constar que pa
la asignación de dicha puntuación se tomó en cuenta la literatur
revisada.-

A continuación se analizan cada una de las combinaciones con sus reacciones respectivas en los pacientes estudiados:

MEL + VCR + PDN + CFA

En esta combinación la droga causante principal de efectos no deseados es la Vincristina.

MTX + 5-FU + CFA

La droga principal como causa de reacciones en esta asociación es el methotrexate.

VCR + PDN + CFA

El fármaco más importante de estas reacciones no deseadas es la Vincristina.

CFA + VCR + ADM + PDN

Se atribuye en esta combinación la mayor parte de reacciones a la Adriamicina.

CFA + VCR + ADM + BLEO

A la Vincristina se considera la droga principal, seguida deAdriamicina por su significativa acción indeseable.

CFA + VCR + PDN + MN

La reacción encontrada en esta combinación se atribuyó a la ciclofosfamida.-

CUADRO N° 8

PREDOMINANCIA DE ACCION DE LAS DROGAS SOBRE LOS SISTEMAS U ORGANOS:

SISTEMAS U ORGANOS	D R O G A
TRACTO GASTROINTESTINAL --------	1o. MTX 2o. ADM
SISTEMA NERVIOSO ----------	VCR
TEJIDO HEMOPOYETICO ----------	1o. VCR 2o. MTX
APARATO UROGENITAL ----------	1o. CFA 2o. VCR
PIEL ----------	1o. VCR 2o. CFA-ADM
MAMAS ----------	CFA - MEL
SISTEMA ENDOCRINO ----------	PDN
SISTEMA MUSCULAR ----------	VCR

Este cuadro muestra que el methotrexate es la droga con más acción sobre el sistema gastrointestinal.

Se consideró la Vincristina como la causante principal de reacciones sobre el sistema nervioso. Sobre el tejido hemopoyético se encontró que la Vincristina seguida del Methotrexate son las predominantes. La Vincristina seguida de Ciclofosfamida y Adriamicina son las causantes de la mayor parte de reacciones sobre piel En el paciente que se encontró ginecomastia moderada la acción fue atribuida al Melfalán y a la Ciclofosfamida.

Se consideró a la Prednisona como la causante principal de las reacciones sobre el sistema endócrino y la Vincristina sobre el sistema muscular.-

CUADRO N° 9

FRECUENCIA DE REACCIONES EN SISTEMAS U ORGANOS :

SISTEMA U ORGANO	No. REACCIONES	%	FRECUENCIA REACCIONES	%
GASTROINTESTINAL	10	25.64	22	32.35
SISTEMA NERVIOSO	10	25.64	10	14.70
HEMOPOYETICO	6	15.38	10	14.70
PIEL	5	12.82	14	20.58
UROGENITAL	4	10.25	8	11.76
MAMAS	1	2.56	1	1.47
ENDOCRINO	2	5.12	2	2.94
MUSCULAR	1	2.56	1	1.47
T O T A L	39	99.98	68	99.95

Como se observa en el cuadro, se encontró un total de treinta y nueve reacciones de las cuales el 51.28%, corresponden al tracto gastrointestinal y sistema nervioso .... (25.64 % cada uno), seguidos de el tejido hemopoyético, piel y aparato urogenital con 15.38, 12.82 y 10.25% respectivamente; menor número de reacciones fueron encontradas en el sistema endócrino, mamas y sistema muscular.

La frecuencia con que dichas reacciones aparecieron fue en total de 68, predominando siempre el tracto gastrointestinal, con 32.35%, seguido de piel con 20.58%, sistema nervioso y tejido hemopoyético con 17.70% cada uno, aparato urogenital con 11.76% y en el resto de sistemas u órganos no es tan significativa.-

V I I I) C O N C L U S I O N E S

1.- La Ciclofosfamida es la droga más utilizada, 15 pacientes (93.75%) sobre el total de 16 pacientes.

2.- La Mostaza Nitrogenada y la Bleomicina son las menos empleadas, (1 paciente cada una).

3.- Las reacciones mediatas son las que predominan en todas las combinaciones.

4.- La Vincristina es la droga más tóxica a nivel sistémico.

5.- Todas las reacciones inmediatas, a excepción de mareos, pertenecen al tracto gastrointestinal.

6.- No hubo necesidad de interrumpir la medicación por reacciones inmediatas.

7.- En los casos en que se encontró reacciones significativas, principalmente del tejido hemopoyético, se disminuyeron o suspendieron por cierto tiempo las drogas, no reapareciendo en ningún caso.

8.- La reacción que con más frecuencia se encontró fue la Alopecía (7 pacientes la presentaron). Otras reacciones importantes encontradas fueron: náuseas (5 pacientes) anorexia, dolor abdominal y leucopenia moderada (4 pacientes cada uno).

9.- El número total de reacciones fue de 39, siendo el tracto gastrointestinal (25.64%), sistema nervioso (25.64%), tejido hemopoyético (15.82%) y piel (12.82%) los más afectados.

10.- El mayor efecto sobre el tejido hemopoyético es en la serie blanca, siendo la leucopenia moderada la predominante.

11.- En la asociación MEL + VCR + CFA + PDN, la Vincristina es la que más reacciones produce, siendo el tracto gastrointestinal el más afectado.

12.- En la combinación MTX + 5-FU + CFA, el methotrexate es el que más efecto tiene y el tracto gastrointestinal el foco principal de acción.

13.- En la asociación VCR + CFA + PDN, la Vincristina es la de mayor acción, siendo el sistema nervioso y hemopoyético en los que se encontraron más reacciones.

14.- En la combinación CFA + VCR + ADM + PDN, la Vincristina y Adriamicina son las que más reacciones producen, el tejido hemopoyético el más predominantemente afectado.

15.- En la combinación CFA + ADM + VCR + BLEO, la Vincristina y la Adriamicina son las más importantes, siendo - piel y sistema nervioso los sitios más importantes de acción.

16.- En la asociación CFA + VCR + MN + PDN, la ciclofosfamida es causante de la reacción sobre el aparato urogenital.

17.- En algunos pacientes se detectó fiebre durante la medicación pero se encontró la etiología de la misma; ejemplos: infecciones respiratorias superiores y bronconeumonía.-

IX) RECOMENDACIONES

1.- El uso de Quimioterapia se recomienda en los casos en los cuales la cirugía y la radioterapia han fallado o en estados avanzados generalizados, así como en oncohematología, siempre y cuando se tenga como requisito indispensable su diagnóstico histopatológico.-

2.- Estos medicamentos deben de ser indicados y supervisados por médicos especialistas, ya que sus reacciones son severas y que pueden ser fatales en caso de desconocerse su mecanismo de acción, reacciones y modo de combatirlas.

3.- Se recomienda elaborar esquemas sobre las reacciones más frecuentes a encontrar en determinada combinación de drogas, que sirvan de guía para tomar conductas adecuadas en todo paciente que las presente.-

4.- Todo médico que prescriba o administre este tipo de medicamentos, tiene que estar capacitado para educar y orientar al paciente sobre las posibles reacciones secundarias que pueda presentar, con el objeto de evitar efectos de tipo emocional principalmente.-

5.- Se recomienda que en toda institución encargada de la administración de drogas antineoplás-icas, se efectúen periódicamente sesiones de grupo con los pacientes, con el fin de conocer las experiencias vividas por cada uno, en cuanto a su enfermedad y las reacciones no deseadas que frecuentemente presentan; para establecer parámetros y poder tomar medidas psicoterápicas, tanto de grupo como individual.-

X) BIBLIOGRAFIA

1.- ANALS OF INTERNAL MEDICINE. JANUARY 1,979. NO INITIAL THERAPY STAGE III AND IV NON-HODGKIN LYMPHOMAS OF FAVORABLE HISTOLOGIC TYPES.
CAROL S. PORTLOCK, SAUL A. ROSENBERG. STANFORD CALIFORNIA. P. 10 - 13.-

2.- THE MEDICAL CLINIC OF NORTH AMERICA. SEPTEMBER 1,977. ADVANCES IN TREATMENT OF CANCER.

3.- INDICACIONES PARA LA MEDICACION DE LAS DROGAS (VER LOS PROSPECTOS QUE TRAE CADA DROGA).

4.- GOODMAN AND GILMAN. THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS. FOURTH EDITION 1,970. THE MACMILLAN COMPANY, U.S.A., NEW YORK.
SECTION XV. CHARP 62 P: 1344 - 1386.

5.- ROBINS, STANLEY. TRATADO DE PATOLOGIA. TERCERA EDICION. EDITORIAL INTERAMERICANA. MEXICO 1,968. P: 81 - 85.

6.- ANDRADE, CARLOS: QUIMIOTERAPIA ANTICANCEROSA, SISTEMATICA Y TECNICA. TESIS DE GRADUACION. INCAN. GUATEMALA, C.A. 1,971.

7.- SODEMAN W. JR.? SODEMAN W. FISIOPATOLOGIA CLINICA. QUINTA EDICION. EDITORIAL INTERAMERICANA. MEXICO 1,978. P: 64.

8.- ADRIAMYCIN (DOXORUBICIN HCL) FOR INJECTION CURRENT CLINICAL EXPERIENCE IN BRONCHOGENIC CARCINOMA. COPYRIGHT 1,976. ADRIA LABORATORIES INC., WILMINGTON DELAWARE 18899.-

9.- THE NEW ENGLAND. JULIO 1,977. NEW DRUGS ANTINEOPLASICS AND ITS APPROPIATED USE.

10.- LITTER, MANUEL. COMPENDIO DE FARMACOLOGIA. PRIMERA REIMPRESION 1,973, ABRIL. EDITORIAL EL ATENEO, BUENOS AIRES, ARGENTINA. CAP. 55 P: 674 -691.

11.- WINTROBE, MAXWELL. CLINICAL HEMATOLOGY. SEVENTH EDITION. LEA AND FOBIGER. PHILADELPHIA, U.S.A. 1,974. P: 1433 - 1460.

12.- ADRIAMYCIN INTERACTIONS WITH T4 DNA POLYMERASE. TWO MODES OF TEMPLATE MEDIATED INHIBITION. GOODMAN MF, ET AL. J BIOL CHEM. 252 (8): 2670 - 4, 25 APR. 77.

13.- COMBINATION CHEMOTHERAPY OF ADVANCED NON-HODGKIN LYMPHOMA WITH BLOMICYN, ADRIAMYCIN, CICLOPHOSPHAMIDE, VINCRISTINE, AND PREDNISONE (BACOP).

14.- EFFECT OF BLEOMYCIN ON THE SYNTHESIS AND FUNCTION OF RNA. KUO MT, ET AL- CANCER RES 37 (5): 1345 - 8, MAY.77.

15.- BLEOMYCIN IN THE TREATMENT OF THE ADVANCED, RESISTANT AND RECURRENT LYNPHOMATA. GARRETT MJ, ET AL. IR MED J. 69 (3): 67-70, 13 FEB.76.

16.- PULMONARY FIBROSIS CAUSED BY BLEOMYCIN. HAAS C, ET AL. THERAPIE. 31 (6): 723-31, NOV-DEC.76. (ENG.ABSTR).-------

Br. CARLOS ARTURO LEMUS MATTA

Asesor
JAIME BUESO LARA

Revisor
Dr. CESAR A. VETTORI E.
MEDICO Y CIRUJANO

de Fase III
O DE LEON M.

Secretario General
DR. RAUL A. CASTILLO R.

Vo.Bo.

Decano