UNIVERSIDAD ANDRÉS BELLO
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA

"PROPUESTA DE ACTUALIZACIÓN A LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA QUE SE EMPLEA PARA LA ATENCIÓN DE SALUD A PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN QUE SE SOMETEN A QUIMIOTERAPIA EN EL HOSPITAL DEL SALVADOR EN CHILE"

Hospital del Salvador
Lugar de Desarrollo

CLAUDIA PAOLA NAVEAS LÓPEZ

Seminario para optar al Título de Química Farmacéutica

JORGE CIENFUEGOS SILVA
Director

IGNACIO SÁNCHEZ LOMBARDI
Co-Director

Santiago, diciembre 2021

UNIVERSIDAD ANDRÉS BELLO
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA

“PROPUESTA DE ACTUALIZACIÓN A LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA QUE SE EMPLEA PARA LA ATENCIÓN DE SALUD A PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN QUE SE SOMETEN A QUIMIOTERAPIA EN EL HOSPITAL DEL SALVADOR EN CHILE”

CLAUDIA PAOLA NAVEAS LÓPEZ

COMISIÓN CORRECTORA:

Profesora Correctora: LILIANA PEREDO

Profesora Correctora: ALEJANDRA BARAHONA

Santiago, diciembre 2021

ANTECEDENTES PROFESORES GUÍAS

Jorge Cienfuegos Silva
Químico Farmacéutico, Universidad de Chile.
Diplomado en Integración de la determinación social de la salud en la formulación y quehacer habitual de los programas: Analizando las causas de las inequidades en salud y la relevancia de la intersectorialidad para su abordaje. FLACSO.
Diplomado en Asuntos Regulatorios de Medicamentos, Productos Biológicos y Cosméticos. Universidad de Chile.
Diplomado en Gerencia Social y Políticas Públicas. FLACSO.
Diplomado en Economía de la Salud. FLACSO.
Diplomado en Formulación y Evaluación de Proyectos Sociales. FLACSO.
Profesor de Farmacoeconomía y Marketing, Escuela de Química y Farmacia Universidad Andrés Bello.

Ignacio Sánchez Lombardi
Químico Farmacéutico, P. Universidad Católica de Chile.
Magister en Farmacología, Universidad de Chile.
Candidato a Especialista en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica, Universidad de Chile.
Diplomado en Pedagogía en Ciencias de la Salud, Universidad Finis Terrae.
Farmacéutico Clínico de hematología y UPC, Hospital del Salvador.
Docente Unidad de Farmacia Clínica y Asistencial, Escuela de Química y Farmacia, Universidad Andrés Bello.

ANTECEDENTES COMISIÓN CORRECTORA

Liliana Peredo
Química Farmacéutica, Universidad de Chile.
Doctora en Farmacología, Universidad de Chile.
Diplomada en Educación en Ciencias de la Salud, Universidad Andrés Bello.
Secretaria Académica Unidad de Farmacología, Universidad Andrés Bello.
Docente de Farmacología Humana II, Universidad Andrés Bello.

Alejandra Barahona Miranda
Químico Farmacéutico, Universidad de Chile.
Máster en Oncología Farmacéutica, Universidad de Valencia, España.
Comisión Farmacia PANDA.
Encargada UCMME del Hospital del Salvador.

ÍNDICE DE CONTENIDO

Pág.

ÍNDICE DE CONTENIDO ..... **IV**
ÍNDICE DE TABLAS ..... **V**
ÍNDICE DE GRÁFICOS ..... **VI**
RESUMEN **1**
1. INTRODUCCIÓN **3**
A) ANTINEOPLÁSICOS SEGÚN MECANISMO DE ACCIÓN 10
B) ESQUEMAS ANTINEOPLÁSICOS 18
C) TRASPLANTES DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH) 18
2. OBJETIVOS **23**
2.1. OBJETIVO GENERAL 23
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS 23
3. METODOLOGÍA **25**
4. RESULTADOS **34**
5. DISCUSIÓN **45**
6. CONCLUSIONES **60**
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS **63**
ANEXOS **68**
ANEXO Nº1: GUÍA BÁSICA PARA LA INCLUSIÓN Y PRESENTACIÓN DE INFORMACIÓN EN GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA ONCOLÓGICAS CON ENFOQUE FARMACÉUTICO 69
ANEXO Nº2: PROPUESTA DE ACTUALIZACIÓN A LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA (GPC) DE LINFOMA DE HODGKIN CON ENFOQUE FARMACÉUTICO Y CONSIDERANDO LAS NECESIDADES DEL HOSPITAL DEL SALVADOR .. 89

ÍNDICE DE TABLAS

Pág.

Tabla Nº1. Clasificación de Lugano para linfoma de Hodgkin según distribución anatómica y extensión de la neoplasia 7

Tabla Nº2. Clasificación de Lugano para linfoma Hodgkin según sintomatología ... 8

Tabla Nº3. Términos empleados en la primera búsqueda sistemática 27

Tabla Nº4. Criterios de inclusión y exclusión de la primera búsqueda sistemática 27

Tabla Nº5. Cantidad (Nº) de notificaciones de sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) según fármaco sospechoso del grupo Nº1 y año de notificación. 34

Tabla Nº6. Cantidad (Nº) de notificaciones de sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) según fármaco sospechoso del grupo Nº1 y patología. 35

Tabla Nº7. Cantidad (Nº) de notificaciones de sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) según fármaco sospechoso del grupo Nº1 y profesión del notificador. 35

Tabla Nº8. Resumen de los sistemas órgano/clase contemplados en WHO-ART 36

Tabla Nº9. Cantidad (Nº) de signos y/o síntomas, según clasificación del sistema órgano/clase (SOC), descritos en las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) según fármaco sospechoso del grupo Nº1. 37

Tabla Nº10. Cantidad (Nº) de notificaciones de sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) según fármaco sospechoso del grupo Nº2 y año de notificación. 39

Tabla Nº11. Cantidad (Nº) de notificaciones de sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) según fármaco sospechoso del grupo Nº2 y patología. 39

Tabla Nº12. Cantidad (Nº) de notificaciones de sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) según fármaco sospechoso del grupo Nº2 y profesión del notificador. 39

Tabla Nº13. Cantidad (Nº) de signos y/o síntomas, según clasificación del sistema órgano/clase (SOC), descritos en las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) según fármaco sospechoso del grupo Nº2. 41

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Pág.

Gráfico Nº1. Distribución del total de signos y síntomas mencionados en las notificaciones sobre sospechas de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) a los antineoplásicos del grupo Nº1 según lista de sistemas órgano/clase (SOC). 38

Gráfico Nº2. Distribución del total de signos y síntomas mencionados en las notificaciones sobre sospechas de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) a los antineoplásicos del grupo Nº2 según lista de sistemas órgano/clase (SOC). 42

RESUMEN

El Hospital del Salvador, establecimiento de la red pública de salud en Chile emplea al menos dos guías de práctica clínica (GPC) nacionales que contemplan el manejo de linfoma de Hodgkin (LH), aquella elaborada en base al Programa Nacional de Drogas Antineoplásicas del adulto (PANDA) y otra según la Ley de Garantías Explícitas en Salud (GES). Estos grupos de trabajo otorgan recomendaciones que al ser comparadas se pueden clasificar en tres tipos: idénticas, complementarias y otras que difieren entre sí, donde estas últimas pueden ocasionar dudas al momento de tomar una decisión terapéutica. Sumado a esto, ninguna de dichas GPC presenta de manera explícita variables farmacéuticas de importancia clínica, lo que podría interferir en la adherencia a las terapias antineoplásicas, afectar la calidad de vida e incluso disminuir la sobrevida de los afectados si no son consideradas adecuadamente por el equipo de salud. Dicha situación otorga la oportunidad de actualizar la GPC de LH.

Para lograr tal objetivo el trabajo se dividió dos etapas, la primera fue la elaboración de una guía que orientase sobre la información requerida y su disposición en una GPC oncológica. Tal guía fue la base para realizar la segunda etapa que contempló la actualización y unificación de las guías sobre LH empleadas en el hospital.

Terminada la actualización de toda la GPC sobre LH se ratifica que estas modificaciones requieren de un equipo profesional y es poco práctico que solo sea realizada por un Químico Farmacéutico, pues se precisa de estudios que no son abarcados en su formación profesional y la guía obtenida requerirá de una validación externa por aquellos profesionales de los que se ha aludido su ámbito laboral.

Se considera que la inclusión de variables farmacéuticas tiene un gran potencial para ser considerada en las próximas actualizaciones de GPC oncológicas ministeriales.

INTRODUCCIÓN

1. Introducción

Los linfomas son un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas causadas por una proliferación neoplásica de las células del tejido linfoide. Este tejido se encuentra principalmente en los ganglios linfáticos, pero también en la médula ósea, bazo y el timo. A pesar de esto, dicha neoplasia hematológica puede comprometer cualquier órgano como los riñones, cerebro e incluso el tracto gastrointestinal (1).

La diversidad de las características histológicas, moleculares y clínicas permite diferenciar el tipo y subtipo de linfoma presente, además de proporcionar un pronóstico según sea el caso. Para su clasificación se han empleado múltiples esquemas a lo largo del tiempo, no obstante, la clasificación actualmente aceptada es la que ha desarrollado la Organización Mundial de la Salud (OMS), creada el 2001 y actualizada el 2016. Esta organización categoriza los linfomas en neoplasias de células B maduras, neoplasias de células T y N/K maduras, linfoma de Hodgkin y trastorno proliferativo post trasplante, categorías que a su vez presentan una sub–clasificación que abarca y define al menos 40 tipos de linfoma (2–4). Dada la complejidad intrínseca y extensión de la clasificación vigente, esta se ha simplificado para la población general a tal modo que, mundialmente se reconocen dos tipos de linfoma: linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin (LNH).

En el ámbito epidemiológico, el año 2007 la Subsecretaría de Salud Pública del Ministerio de Salud (MINSAL) junto al departamento de Salud Pública de la Escuela de Medicina perteneciente a la Pontificia Universidad Católica de Chile (PUC) publicaron el informe “Estudio de carga de enfermedad y carga atribuible”. Este informe concluye que las neoplasias malignas se encuentran en séptimo lugar de importancia según AVISA[1] y pasan a encontrarse en cuarto lugar cuando la población tiene sesenta años o más. Sumado a esto, se indica que las neoplasias

[1] AVISA: indicador que permite cuantificar el impacto de una condición para establecer problemas de salud prioritarios.

malignas son la segunda causa de muerte en Chile y la primera causa de AVPM (años de vida perdidos por muerte prematura) (5).
Dentro de las neoplasias hematológicas se destaca el linfoma por ser el más frecuente en el adulto en Chile, en particular, el LH en Chile tiene una prevalencia[2] que se encuentra entre los 20 y 40 años con una media de 37 años y afecta a más hombres que mujeres, mientras que la incidencia nacional coincide con la incidencia internacional, pues ambas presentan una tasa de 1,0 por cien mil habitantes (hab.). Pese a que las neoplasias se catalogan como un panorama adverso, el LH es un cáncer que presenta un pronóstico favorable, pues la sobrevida global (SG) es cercana al 80% a cinco años (6).

Descrito por primera vez en 1832 por Thomas Hodgkin, el linfoma que lleva su nombre es una neoplasia hematológica la cual aún no tiene un origen celular definido, pero existen estudios e informes cada vez más numerosos y robustos los cuales indican que el origen proviene de los linfocitos B activados de los folículos linfoides ganglionares (7).

La primera descripción histológica fue realizada por Samuel Wilks el año 1865 pero gracias a los trabajos realizados por Carl Sternberg en 1892 y Dorothy Reed en 1902 se registraron las características de unas “células gigantes” propias de la neoplasia y que hoy llevan el epónimo *Reed–Sternberg* (RS) las cuales presentan una inmunomarcación característica y contribuyen al diagnóstico diferencial de linfoma de Hodgkin (8).

El linfoma de Hodgkin clásico (LHc) y sus 4 variantes o subtipos: esclerosis nodular (EN), celularidad mixta (CM), rico en linfocitos (RL) y disminución linfocítica (DL) junto al linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular (LHPLN) son las entidades biológicamente distintas (9) que han sido descritas dentro de la enfermedad de Hodgkin. La principal diferencia entre las variantes de LHc y el

[2] La literatura de acceso público solo contempla rangos etarios.

LHPLN es la histopatología, principalmente la morfología de las células neoplásicas, pero también se diferencian en la composición del infiltrado inflamatorio acompañante y el inmunofenotipo (9).

Mientras que el LHc presenta células *Reed–Sternberg* (RS), variando en número y grado de atipia según el subtipo presente (8,10,11), con un entorno celular que contempla niveles variables de linfocitos T y B, eosinófilos, histiocitos, fibroblastos y células plasmáticas, el LHPLN presenta células neoplásicas conocidas como linfocitos predominantes (LP) (12) y escasas células RS en un entorno celular constituido por linfocitos pequeños B y un número variable de histiocitos epitelioides, todos inmersos en una "malla" de células dendríticas foliculares (8). La histopatología también contribuye a la diferenciación entre las variantes de LHc mientras que el inmunofenotipo es similar entre todas estas (8,12).

Pese a las grandes diferencias anteriormente nombradas, el estudio histológico del linfoma de Hodgkin tiene limitaciones que lo vuelven insuficiente por si solo para entregar un diagnóstico certero, puesto que, puede confundirse con otras entidades linfoproliferativas que contengan células semejantes a las células neoplásicas RS o LP (ej. linfoma no Hodgkin anaplásico de células grandes). En base a esta limitante, la asociación del estudio histopatológico y la inmunohistoquímica se ha convertido en el *gold standard* para determinar el tipo de linfoma de Hodgkin presente (8), aunque el diagnóstico diferenciado respecto a la variante de LHc no suele ser clínicamente relevante (13).

En el cuadro clínico previo a la decisión médica de realizar un estudio diagnóstico por sospecha de linfoma de Hodgkin (LH) el paciente suele presentar una adenopatía indolora progresiva ≥1 cm que no responde a tratamientos farmacológicos con antiinflamatorios y/o antibióticos (ATB) y persiste por ≥30 días, se puede evidenciar esplenomegalia, hepatomegalia, lesiones pruriginosas o nódulos persistentes en la piel que no responden al tratamiento antialérgico tópico ni sistémico. También es posible pesquisar una intolerancia al alcohol, sensación

de masa abdominal, fiebre intermitente sin motivo aparente ≥38ºC, diaforesis nocturna persistente y/o pérdida de peso >10% del peso corporal en los último 6 meses. Dependiendo del compromiso medular se puede detectar síndrome anémico, taquicardia, disnea, trombocitopenia y neutropenia.

En los casos sospechosos el *gold standard* para la obtención de la muestra es una biopsia excisional ganglionar y/o de tejido extra ganglionar con sospecha de afección (6,10–12,14,15) para ser estudiada histopatológica e inmunohistoquímicamente como se indica con anterioridad.

Posterior a la confirmación de LH se procede a evaluar la sintomatología comúnmente asociada a dicha neoplasia hematológica, se deriva al paciente a las especialidades médicas, odontológicas y aquellas que se consideren necesarias además de solicitar exámenes según las características del paciente y las opciones terapéuticas disponibles en el centro de salud (exámenes de laboratorio, imágenes, estudio de fertilidad, entre otros) para completar la estadificación clínica e histopatológica, lo que proporciona información sobre el pronóstico y orienta las decisiones terapéuticas (16,17).

La clasificación de *Lugano* publicada en 2014 por la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) contempla un sistema de estadificación para linfoma de Hodgkin (LH) cuyo propósito es alcanzar una aplicabilidad universal, facilitar la comparación de pacientes y resultados entre ensayos clínicos y mejorar los criterios de evaluación y estadificación de los pacientes con linfoma (18,19).

En la actualidad, dicha clasificación es empleada por organizaciones de reconocimiento internacional como *The American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (15,20). A nivel sudamericano se encuentra recomendada por la Sociedad Argentina de Hematología (SAH), por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia

(Minsalud), por el Sistema Único de Salud de Brasil (SUS), el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y cada año sigue sumando adeptos a nivel mundial (1,6,11,21). El sistema de estadificación de *Lugano* se basa en el antiguo método de estadificación de *Ann Arbor* desarrollado en 1971 y modificado en *Cotswolds* en 1988 el cual diferencia los estadíos según la distribución anatómica y extensión de la neoplasia (22,23) con sufijos A o B para síntomas específicos que pronostican un futuro adverso (19).

Tabla Nº1. Clasificación de *Lugano* para linfoma de Hodgkin según distribución anatómica y extensión de la neoplasia

Estadío I	Compromiso de un solo ganglio, grupo ganglionar o estructura linfoide (ej. bazo, timo, anillo de *Waldeyer*).	
	I–E	Compromiso de un solo órgano o sitio extraganglionar.
Estadío II	Compromiso de dos o más grupos ganglionares al mismo lado del diafragma; el número de regiones anatómicas comprometidas debe indicarse por su sufijo (ej. II3).	
	II–E	Compromiso limitado de un solo órgano o sitio extra ganglionar contiguo a uno o más ganglios comprometidos al mismo lado del diafragma.
	II *Bulky*	II o II–E asociado a masa ganglionar >1/3 del diámetro intratorácico (según TAC de tórax) o >10 cm.
Estadío III	Compromiso de grupos ganglionares a ambos lados del diafragma.	
	III–S	Compromiso de uno o más grupos ganglionares sobre el diafragma asociado a compromiso del bazo.
Estadío IV	Compromiso difuso (multifocal) o diseminado de uno o más órganos o tejidos extra ganglionares, con o sin compromiso ganglionar asociado (contiguo o distante).	

TAC=Tomografía axial computarizada; cm=centímetros.

Tabla Nº2. Clasificación de *Lugano* para linfoma de Hodgkin según sintomatología.

A	Ausencia de síntomas “B”.
B	Presencia de ≥1 de los siguientes síntomas (síntomas “B”): • Pérdida de peso >10% del peso corporal en los últimos 6 meses. • Fiebre intermitente inexplicable >38ºC. • Diaforesis nocturna profusa y persistente.

Asociado al sistema de estadificación de *Lugano*, se estudian una serie de factores de riesgo desfavorable que contribuyen a dilucidar el pronóstico de la enfermedad y, por tanto, orientan al comité oncológico del centro de salud respecto a la elección de terapia.

Por una parte, existen factores de riesgo derivados de ensayos clínicos, dentro de los que se destacan los de *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) y del *German Hodgkin Study Group* (GHSG), no obstante, estos varían levemente dependiendo del grupo de investigación (12,15,24,25) lo que vuelve imprescindible definir el conjunto de factores que serán empleados a nivel nacional para facilitar la estandarización de datos.

Por otra parte, el *International Prognostic Score* (IPS) de *Hasenclever* descrito en el año 1998 contempla 7 factores que han demostrado ser variables independientes de mal pronóstico y se consideran predictivos de la supervivencia (26). Pese a que el IPS se ha mantenido vigente durante al menos dos décadas y ha permitido reconocer pacientes con alto riesgo de falla terapéutica, su utilidad ha disminuido con el tiempo debido al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y mejorías en las terapias de soporte (27).

Cuando se ha diagnosticado y estadificado al paciente con linfoma de Hodgkin se da inicio a la etapa del tratamiento la cual puede tener intención curativa[3], de control[4] o paliativa[5] dependiendo el caso (28). En la actualidad, el tratamiento de linfoma de Hodgkin (LH) puede contemplar radioterapia, trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH), terapia *target* (dirigida), quimioterapia o una combinación de estas.

A grandes rasgos, la radioterapia (RT) es la aplicación de radiaciones ionizantes cuyo efecto principal es la muerte celular mediante la ruptura del material genético (DNA) y pese a que dicho efecto ocurre en células neoplásicas y células sanas, los avances tecnológicos han permitido localizar la radiación disminuyendo el daño en áreas sanas adyacentes al tumor (29). La RT suele asociarse a quimioterapia (QT) estándar y resulta particularmente útil por si sola cuando el linfoma de Hodgkin se encuentra limitado.

La quimioterapia (QT) tradicional o estándar se basa en la administración de fármacos que interfieren el metabolismo de las células y las destruyen, este efecto se ve mayormente reflejado en las células que tienen una alta tasa de renovación celular como lo son las células neoplásicas pero también afecta células sanas de rápido crecimiento como lo son las del tracto digestivo, las que conforman la matriz de los folículos pilosos, las células sanguíneas y aquellas del sistema inmune (30).

En la actualidad existen más de 50 quimioterapéuticos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) que pueden ser empleados solos o en combinación. En el ámbito nacional, el Instituto de Salud Pública (ISP) presenta una menor cantidad de quimioterapéuticos aprobados, no obstante, en el año 2019 el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) actualiza la Guía de Práctica Clínica (GPC) para linfoma de

[3] Tratamiento con intención curativa: Terapia que suele ser agresiva para eliminar la totalidad de células neoplásicas.
[4] Tratamiento de control: Terapia para contener el cáncer y evitar su crecimiento y propagación.
[5] Tratamiento paliativo: Terapia que busca mejorar la calidad de vida y aumentar la supervivencia global en un cáncer que no puede ser controlado.

Hodgkin en mayores de 15 años donde propone el empleo de al menos 15 de estos fármacos (en diversas combinaciones) (6).

La clasificación de los antineoplásicos se puede basar en el origen de estos o su dependencia del ciclo celular, aunque la clasificación más utilizada se basa en el mecanismo de acción (31). Pese a la diversidad de clasificaciones nombradas, en la práctica clínica son los esquemas antineoplásicos los que cobran relevancia. De esta manera, para el tratamiento de linfoma de Hodgkin (LH) se destaca:

A) Antineoplásicos según mecanismo de acción

a. Fármacos alquilantes (31–33)

En la actualidad se utilizan 6 tipos de fármacos alquilantes en la QT de enfermedades neoplásicas, no obstante, en Linfoma de Hodgkin se destaca el uso de mostazas nitrogenadas (ej. ciclofosfamida) y triazenos (ej. dacarbazina).

Su acción farmacológica citotóxica se basa en la capacidad de interferir la integridad y funcionalidad del DNA lo que induce la muerte celular.

Puesto que el mecanismo de acción no es específico para células neoplásicas, se desarrollan fenómenos (reacciones adversas) predecibles con dosis convencionales de estos agentes entre los cuales se destaca la mielosupresión, inmunosupresión, lesiones en mucosa gastrointestinal de intensidad variable y alopecia. También se han descrito reacciones adversas asociadas a medicamentos (RAM) independientes del mecanismo de acción tales como náuseas y vómitos, fibrosis pulmonar, hepatotoxicidad y cistitis hemorrágica por ciclofosfamida e ifosfamida, aunque la incidencia de esta última ha disminuido sustancialmente desde que se estandarizó la administración concomitante de MESNA (2–mercaptoetanosulfonato) el cual actúa como nefroprotector.

La extravasación de dacarbazina puede causar inflamación, eritema, escozor, dolor, opresión y/o flebitis en la zona de administración y/o a lo largo de la vena. Por otro lado, la extravasación de ciclofosfamida suele ser poco irritante con leves complicaciones clínicas.

b. Agentes que interfieren los microtúbulos (MIAs) (31–33)

Particularmente, los alcaloides de la vinca (ej. vincristina, vinblastina) son considerados fármacos antineoplásicos citotóxicos por su capacidad de unirse específicamente a la tubulina ß y bloquear la polimerización de esta con la tubilina α en los microtúbulos, lo que impide la formación de un huso mitótico funcional y detiene la división celular en metafase. De esta forma las células bloqueadas en mitosis presentan cambios característicos de apoptosis.

Dentro de las reacciones adversas asociadas a estos medicamentos (RAM) se destaca el daño en la mucosa del tracto digestivo (ej. mucositis) por falta de especificidad citotóxica. Con menor frecuencia se aprecia náuseas y vómitos, alopecia temporal y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

La neurotoxicidad asociada a vincristina es de intensidad y gravedad variable que se puede manifestar con cambios sensoriales, pérdida de la función motora, constipación (neuropatía autónoma), mialgia transitoria, entre otros, mientras que la administración de vinblastina no suele ocasionar manifestaciones neurológicas graves.

De manera opuesta, la mielosupresión por vincristina suele ser leve y limitada, en cambio, la ocasionada por vinblastina es de importancia clínica con un nadir[6] entre 7–10 días posterior a su administración.

[6] Nadir: Periodo (días) con el recuento hematológico (leucocitos, eritrocitos y plaquetas) más bajo luego de un ciclo de quimioterapia (QT). Suele ocurrir entre 7–14 días post QT donde existe mayor riesgo de infección.

La extravasación de estos fármacos se considera una emergencia médica pues es capaz de alterar la función del tejido o de la extremidad afectada e incluso causar necrosis.
En particular, estos fármacos ocasionan lesiones similares a una quemadura leve o moderadamente dolorosa que puede resultar en ulceración, las cuales demoran entre 3–5 semanas en cicatrizar.

c. Antibióticos (ATB) antitumorales (31–33)

i. Antraciclinas: Doxorrubicina

Los antibióticos (ATB) antitumorales antraciclínicos como la doxorrubicina ejercen un efecto antineoplásico mediante diversos mecanismos de acción que aún no se han dilucidado por completo. Los estudios e investigaciones señalan que la doxorrubicina presenta la capacidad de intercalarse con el DNA e incluso formar un complejo tripartita con este y la topoisomerasa II, lo que produce alteraciones directas en la transcripción y replicación celular y causa la posterior apoptosis. Otro mecanismo de acción que favorece su actividad citotóxica es la formación de especies reactivas de oxígeno (EROs) que afecta el DNA y provocaría la muerte celular.

Puesto que la doxorrubicina no es selectiva para células neoplásicas, las reacciones adversas asociadas a su acción citotóxica en órganos sanos son predecibles y se encuentran descritas en la literatura. Dentro de estas, la cardiotoxicidad es la principal limitante de dosis (dosis máxima acumulada 450–500 mg/m^2) con una alta incidencia, pudiendo manifestarse de forma temprana o tardía y de manera aguda o crónica. De igual manera, la mielosupresión es una RAM de importancia clínica que limita dosis y puede causar la suspensión del medicamento.

Entre otras reacciones adversas a este medicamento se destacan las náuseas y vómitos, mucositis, alopecia, reacciones alérgicas de intensidad variable y coloración rojiza de la orina.

La extravasación de este fármaco se considera una emergencia médica pues es capaz de ocasionar ampollas en la piel, úlceras y necrosis e incluso afectar los tendones, ligamentos, nervios y huesos subyacentes, alterando la función del tejido y/o extremidad afectada.

ii. Bleomicina

La bleomicina es un fármaco antineoplásico conformado por dos péptidos (bleomicinas A_2 y B_2) que induce la formación de radicales libres fuertemente reactivos y desnaturaliza el DNA dando lugar a múltiples roturas en estas cadenas lo que causa la apoptosis. También se ha descrito que su actividad antitumoral se potencia porque causa una degradación oxidativa del RNA y peroxidación lipídica.

Una de las grandes ventajas de la bleomicina es que presenta una mínima toxicidad hematológica e inmunológica lo que implica un menor riesgo cuando su emplea en conjunto a otros fármacos antineoplásicos que comúnmente cuentan con tales toxicidades. No obstante, puede ocasionar reacciones adversas cutáneas menos comunes como hiperpigmentación, hiperqueratosis, eritema, úlceras e incluso el síndrome de *Raynaud*.

También se han asociado RAMs como náuseas y vómitos, hipertermia y cefalea, sin embargo, aquella que suele producir disminución de dosis y suspensión de terapia es la toxicidad pulmonar, la cual puede comenzar con una tos seca de baja importancia clínica y terminar con una fibrosis pulmonar mortal. Este daño pulmonar se presenta de manera temprana o tardía y de forma aguda o crónica.

La extravasación de bleomicina suele ser poco irritante con leves complicaciones clínicas.

d. Glucocorticoides (32,34)

Pese a que los glucocorticoides (ej. prednisona) son ampliamente reconocidos y empleados por su capacidad antiinflamatoria, antialérgica e inmunosupresora, con el transcurso de los años se han descrito nuevas aplicaciones terapéuticas donde se destaca la capacidad antineoplásica en cánceres de origen linfático.

El efecto citotóxico antitumoral de estos fármacos está mediado por su unión a receptores específicos que activan una serie de expresiones génicas las cuales inducen una apoptosis de los linfocitos T y B, aunque estos últimos presentan una menor sensibilidad a dicho efecto.

La administración sistémica de los glucocorticoides afecta a casi todo el organismo, por ello, las reacciones adversas asociadas a estos medicamentos (RAM) son múltiples y variadas siendo una causa común de iatrogenia. Entre las RAMs agudas se destacan los cuadros psicóticos y el síndrome de deprivación (por suspensión abrupta del fármaco) el cual puede ser mortal. Las RAMs por uso crónico se deben a un hipercortisolismo que se puede reflejar con edemas, obesidad central (aspecto *cushingoide*), trastornos digestivos, osteoporosis, alteraciones cutáneas, hiperglicemia o intolerancia a la glucosa, hipercolesterolemia, trastornos reproductivos, entre otros.

La extravasación de prednisona presenta complicaciones clínicas mínimas.

e. Anticuerpos monoclonales (mAbs)

Los anticuerpos monoclonales (mAbs) suelen ser elaborados a partir de materiales biológicos y al igual que los anticuerpos humanos, su función principal es reconocer y lograr la destrucción de las células neoplásicas.
Los mAbs son considerados fármacos antitumorales que interactúan con blancos moleculares específicos presentes en las células cancerígenas, lo que se conoce como terapia *target* o dirigida (35). La terapia *target* se resume como un tipo de terapia antineoplásica que busca aumentar los efectos antiproliferativos y citotóxicos en células tumorales y a la vez disminuir los efectos negativos en tejidos sanos. La selección de blancos terapéuticos adecuados se basa en un detallado conocimiento de las alteraciones que conducen a la oncogénesis y a la progresión tumoral.

Existen mAbs, como el rituximab, que también se consideran un tipo de inmunoterapia "pasiva", pues aunque no estimulan ni mejoran directamente el sistema inmunológico del paciente, facilitan que este reconozca las células neoplásicas y las destruya de forma eficiente (36,37).

i. Rituximab

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico[7] dirigido contra el antígeno de membrana CD–20 de los linfocitos B, el cual se expresa en al menos el 90% de las neoplasias que afectan estos linfocitos. Pese a que la función biológica del CD–20 aún es incierta, la incubación de linfocitos B con anticuerpos contra dicho antígeno tiene efectos variables en la progresión del ciclo celular y activa la respuesta inmunológica del organismo para destruir las células marcadas. Una de las ventajas de este blanco molecular es que el antígeno no se encuentra en las células madre de la médula ósea (progenitoras de los linfocitos B), por lo que los linfocitos B sanos

[7] Anticuerpo monoclonal conformado por porciones que provienen de ratón y de humano.

se pueden regenerar y alcanzar concentraciones normales unos meses después de terminada la terapia (38).

Rituximab está asociado con reacciones de infusión como síndrome de lisis tumoral (SLT), síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y distintas reacciones de hipersensibilidad (RH), los cuales son cuadros potencialmente fatales. Para limitar la aparición de estos se emplea un protocolo de desensibilización que incluye:

- Pre–medicación: antipirético, antihistamínico y corticoide (este último solo en caso de que no sea considerado parte de la QT).
- Velocidad de infusión baja y controlada, la cual se puede aumentar a medida que pase el tiempo y no se perciban reacciones adversas.
- Control constante de signos vitales.
-

Entre otras reacciones adversas a medicamentos (RAMs) se destaca la reactivación de la hepatitis B (en pacientes con HbsAg y anti HBc positivo), hipotensión y cardiopatías. En el caso de las náuseas y vómitos este presenta un riesgo emético mínimo que, en caso de monoterapia, no suele requerir terapia de soporte.

A diferencia de otros fármacos mencionados, el rituximab es considerado el primer anticuerpo monoclonal con eficacia comprobada en el tratamiento de LHNPL, y aunque aún no se encuentra aprobado por la la *Food and Drug Administration* (FDA) para dicho diagnóstico, su uso *off–label*[8] en Chile y el mundo ha demostrado resultados prometedores.

ii. Brentuximab Vedotin

Brentuximab vedotin es el resultado de la combinación de un anticuerpo monoclonal quimérico anti CD–30 con el agente citotóxico monometil auristatina (MMAE) (39). Su acción antineoplásica se basa en que el anticuerpo permite la unión específica

[8] Prescripción y empleo de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas.

al antígeno de superficie CD–30, este se internaliza y libera el citotóxico MMAE el cual se une a la tubulina provocando la detención del ciclo celular, lo que conlleva a la muerte celular por apoptosis en las células tumorales que se encuentran en división (40).

Este anticuerpo conjugado presenta una tasa de toxicidad comparable a cualquier quimioterapia (QT) inicial con reacciones adversas tales como constipación, náuseas y vómitos, mielosupresión, mucositis, fatiga, alopecia, entre otras (41-42). La gran diferencia que se ha distinguido entre otros quimioterapéuticos y brentuximab vedotin es la mayor tasa de neuropatía periférica que presenta este último.

A diferencia del rituximab, en el 2011 la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el uso de brentuximab vedotin, un anticuerpo conjugado, para tratar pacientes con linfoma de Hodgkin después de un fallido trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y también para aquellos que no obtuvieron respuesta luego de dos o más esquemas de quimioterapia y no son candidatos para TAPH (43). En el transcurso de la década posterior a su aprobación se han realizado variados estudios de eficacia y seguridad que abarcan otros estadíos y condiciones los que han permitido que la FDA actualice y extienda su indicación para pacientes adultos con (41):

- LH clásico (LHc) en estadío III o IV sin tratamiento previo, en combinación con esquema quimioterapéutico de doxorrubicina, vinblastina y dacarbazina.
- LHc con alto riesgo de recaída o progresión post TAPH (terapia de consolidación).

Aunque en Chile aún no cuenta con registro sanitario otorgado por el Instituto de Salud Pública (ISP), la sociedad chilena de hematología (SOCHIHEM) y el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) sugieren su aprobación y avalan la administración en los casos previamente descritos (6,44).

B) Esquemas antineoplásicos

De aprobación y consenso internacional, la QT para linfoma de Hodgkin clásico (LHc) considerada *gold standard* cuando existe intención curativa es el esquema ABVD (1,6,11,12,15,44), por su alta tasa de respuesta y sobrevida.

Este esquema consta de la administración secuencial de vinblastina (V), doxorrubicina (A), bleomicina (B) y dacarbazina (D) por vía endovenosa cada 28 días (ciclo), la cual se repite 4–6 veces (4–6 ciclos de 28 días cada uno) con el fin de optimizar los resultados y permitir la recuperación de los tejidos sanos. Usualmente se asocia la radioterapia (RT), aunque depende de las características del paciente y estadío en el que se encuentre la enfermedad.
En el caso de linfoma de Hodgkin nodular con predomino linfocitario (LHNPL) o también conocido como LH no clásico, las opciones de tratamiento contemplan RT por si sola o asociada a QT la que suele ser ABVD +/- rituximab o R–CHOP.

El esquema R–CHOP consta de la administración secuencial de prednisona (P), rituximab (R), ciclofosfamida (C), doxorrubicina (H) y vincristina (V) por vía endovenosa (excepto prednisona que es por vía oral) cada 21 días (ciclo), la cual se repite 6 veces (6 ciclos de 21 días cada uno).

C) Trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH)

Como se mencionó anteriormente, existen trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH) los que son gran utilidad en pacientes con neoplasias hematológicas. Estos consisten básicamente en la administración de progenitores hematopoyéticos (*stem cells*, células madre o células troncales) los cuales pueden ser propios (TPH autogénico o autólogo) o de un donante distinto al receptor (TPH alogénico). Particularmente, en pacientes con linfoma de Hodgkin se emplea el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) (45).

El objetivo del TPH es restituir las células sanguíneas luego de una aplasia medular secundaria a un tratamiento de acondicionamiento o preparación (quimioterapia de dosis altas y/o radioterapia) que tiene por objetivo erradicar las células tumorales residuales (tratamiento con intención curativa).

Los tratamientos de acondicionamiento, preparación o también reconocidos como mieloablativos para pacientes con LH suelen ser quimioterapias basadas en ifosfamida, platino (ej. carboplatino) y/o etopósido (6). La Salud Pública en Chile otorga la posibilidad de optar a un TAPH en caso de lograr una remisión completa (RC) o muy buena remisión parcial (MBRP) después de un esquema mieloablativo.

Pese a que las terapias y esquemas mencionados se encuentran estandarizados y la selección depende de las características del afectado (46), a nivel mundial aún existe discrepancia al momento de preferir una terapia sobre otra. Esto se debe a que en los centros de salud la elección depende del comité oncológico, de los arsenales farmacológicos, de los análisis farmacoeconómicos y/o de las guías clínicas, estudios y recomendaciones en las que se basen.

Dadas estas circunstancias en Chile en el año 1988 se crea un Programa Nacional de Drogas Antineoplásicas del adulto (PANDA) con el objetivo de organizar y mejorar el control, estudio y tratamiento del cáncer (47), aportando protocolos como estándar de referencia para la atención de adultos en centros PANDA de la red pública de salud, los cuales cuentan con la infraestructura y equipamiento adecuado, además de equipos de salud capacitados para atender esta patología (48). Estos protocolos se basan en el avance natural de los tumores, antecedentes epidemiológicos, resultados en sobrevida de centros de cáncer, revisión sistemática de evidencia y según la capacidad de la red pública de salud, convirtiéndose una herramienta dinámica de renovación periódica (6). Por otro lado, en el año 2005 entra en vigor el Plan de Acceso Universal a Garantías Explícitas (AUGE) el cual con los años cambia su nombre a Régimen de las Garantías Explícitas en Salud

(GES) y contempla un conjunto de beneficios garantizados por la Ley para las personas afiliadas al Fondo Nacional de Salud (FONASA) o a alguna Institución de Salud Previsional privada (ISAPRE). El linfoma fue una de las primeras condiciones de salud incluidas en el GES desde su entrada en vigor y cuenta con una guía de práctica clínica (GPC) propia, la cual abarca prestaciones específicas del régimen, entre los que se destacan tratamientos estandarizados y fundamentados que otorgan beneficios para la sobrevida y/o calidad de vida de los pacientes (49).

El Hospital del Salvador, establecimiento de alta complejidad de la red pública de salud en Chile, es un centro PANDA que también forma parte de la red de prestadores GES (sujeto a variaciones según ISAPRE y FONASA), por tanto, para linfoma se implementan guías de al menos dos grupos de trabajo que otorgan recomendaciones, donde algunas son distintas o complementarias según las características y necesidades del paciente. Además, estas guías no cuentan con una orientación detallada de la prevención, detección, tratamiento y monitorización de reacciones adversas asociadas a quimioterapia, no incluyen los respectivos protocolos de desensibilización a citostáticos, no describen las terapias coadyuvantes o de soporte que requiere cada esquema farmacológico y tampoco aluden a las posibles interacciones farmacológicas con sus potenciales efectos, variables farmacéuticas de importancia que, si no son consideradas adecuadamente por el equipo de salud interfieren la adherencia a las terapias antineoplásicas, afectan la calidad de vida e incluso pueden disminuir la sobrevida de los afectados.

Esta característica otorga la oportunidad de actualizar la Guía de Práctica Clínica (GPC) de linfoma de Hodgkin para el hospital, dirigida a la orientación del equipo de salud con la intención de garantizar la máxima calidad en la administración de las terapias, mejorar la calidad de vida de los pacientes, fortalecer la farmacovigilancia y facilitar y/o actualizar aspectos farmacéuticos relevantes.

Los Químicos Farmacéuticos (QFs) son los profesionales de la salud idóneos para la inclusión de variables farmacéuticas en Guías de Práctica Clínica (GPC), pues gracias a su formación académica cuentan con el conocimiento esencial y el manejo de información imprescindible sobre tratamientos de alto riesgo como lo son los antineoplásicos, logrando abarcar, organizar y estandarizar áreas farmacéuticas ausentes o incompletas en tales guías.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Proponer una actualización a la guía de práctica clínica que se emplea para la atención de salud a pacientes con linfoma de Hodgkin que se sometan a quimioterapia en el Hospital del Salvador.

2.2. Objetivos específicos

- Elaborar una “Guía Básica para la inclusión y presentación de información en guías de práctica clínica oncológicas con enfoque farmacéutico”.
- Comparar la Guía Básica obtenida con las guías de práctica clínica de linfoma de Hodgkin que se emplean actualmente en el Hospital del Salvador.
- Actualizar la información referente a linfoma de Hodgkin en solo una guía de práctica clínica otorgando un enfoque farmacéutico y considerando las necesidades del Hospital del Salvador.

METODOLOGÍA

3. METODOLOGÍA

El actual seminario de título presenta un enfoque cualitativo no experimental con una orientación descriptiva de la situación en el Hospital del Salvador. El trabajo comenzó con una recolección y selección de información dividida en dos etapas: la primera con la finalidad de elaborar una "Guía Básica para la inclusión y presentación de información en guías de práctica clínica (GPC) con enfoque farmacéutico" mientras que la segunda etapa se basó en proponer una actualización y unificación de la información presente en la sección de linfoma de Hodgkin de las GPC que se emplean en el Hospital del Salvador las que corresponden a "Protocolos Cáncer del Adulto: Neoplasias Hematológicas" actualizada el 2015[9] por el Ministerio de Salud (MINSAL) y la "Guía clínica de linfoma en Personas de 15 años y más" elaborada en base a las Garantías Explícitas en Salud (GES) actualizada el año 2013 por el mismo Ministerio.

Dicha propuesta de actualización y unificación se enfocó en entregar una guía de práctica clínica con la información relevante para tal enfermedad considerando las necesidades del Hospital del Salvador, incluyendo aquella que no se encuentra en las guías actuales como lo es la prevención, detección, tratamiento y monitorización de reacciones adversas asociadas a quimioterapia, protocolos de desensibilización a citostáticos, terapias coadyuvantes o de soporte e interacciones farmacológicas.

Previo a la redacción del seminario de título, se realizó una búsqueda en la literatura de acceso público respecto a las Guías de Práctica Clínica (GPC) que se emplean en el Hospital del Salvador, de las cuales solo se obtiene la guía GES que contempla la enfermedad de Hodgkin. Se realizó el curso *e-learning* en el Portal Educativo del Consejo para la Transparencia (disponible en: www.educatransparencia.cl/) respecto a la Ley de Transparencia de la Función Pública y de Acceso a la Información de la Administración del Estado (Ley 20.285) para realizar,

[9] Última actualización disponible hasta junio del año 2020.

adecuadamente y en el marco de la ley, la solicitud de la guía PANDA a la Subsecretaría de Salud Pública a través del Portal Transparencia (disponible en www.portaltransparencia.cl), plataforma oficial del Estado de Chile orientada a facilitar el acceso de la información pública. En ausencia de respuestas en los plazos estimados y para evitar el proceso de apelación se optó por solicitar tal GPC al centro de salud donde se realizó el seminario de título.

Inicialmente y dado que ambas guías son utilizadas en el Hospital del Salvador se decide realizar una evaluación superficial de estas para determinar, a grandes rasgos, las áreas farmacéuticas que no se encuentran lo suficientemente desarrolladas y aquellas que están ausentes pero son necesarias para aspirar a una óptima calidad en la atención de salud. De igual manera, durante la actualización general de la GPC se evalúa cada sección y su susceptibilidad de ser modificada y/o actualizada.

Procedimiento

A) Para la elaboración de la "Guía Básica para la inclusión y presentación de información recomendada en Guías de Práctica Clínica (GPC) oncológica con enfoque farmacéutico" se realizó una búsqueda sistemática en base a los siguientes términos:

Tabla Nº3. Términos empleados en la primera búsqueda sistemática

Guía de Práctica Clínica	Linfoma de Hodgkin	Enfermedad de Hodgkin
Manejo integral	Cáncer	Ministerio de Salud
Cuidados paliativos	Reacciones adversas a medicamentos	Interacciones farmacológicas
Terapias desensibilización	Farmacovigilancia	Protocolos
Recomendaciones en salud	Manual para elaboración, actualización o desarrollo	Instructivo de directrices en salud

De igual manera se emplearon sus análogos traducidos al inglés. La selección de archivos se orientó según los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Tabla Nº4. Criterios de inclusión y exclusión de la primera búsqueda sistemática

Criterios de inclusión	**Criterios de exclusión**
Fecha de publicación o actualización entre los años 2005 y 2020	Enfocado en elaborar directrices a pacientes o cuidadores
Disponibilidad en inglés, español o portugués	Evaluación deficiente o críticas públicas fundamentadas por sus pares o superiores
Aprobado por organizaciones de salud o gobiernos	

Una vez realizada la búsqueda sistemática de información y la selección de archivos se inició con la redacción de la “Guía Básica para la inclusión y presentación de información recomendada en Guías de Práctica Clínica (GPC) oncológica con

enfoque farmacéutico" que corresponde a una síntesis de los tópicos que se reiteran en los distintos archivos sumado a la inclusión de áreas farmacéuticas que afectan directamente la adherencia terapéutica y la calidad de vida de los pacientes.

B) Para la obtención del primer borrador de la propuesta de actualización a la GPC de linfoma de Hodgkin se realizó una comparación de la Guía Básica obtenida con ambas guías de práctica clínica (GPC) empleadas en el Hospital del Salvador. Esta se centró en comparar el diseño que estas GPC presentan, los temas o tópicos incorporados, la profundización de estos últimos y la disposición de la información.

C) La búsqueda y selección de información referente a linfoma de Hodgkin para la posterior actualización se efectuó de la siguiente manera:

Se recopiló toda la información referente a las Garantías Explícitas en Salud (GES) de linfoma de Hodgkin disponible en las páginas oficiales del Ministerio de Salud de Chile (incluida su guía clínica). Esta información se empleó de manera sucesiva conforme avanzaba la actualización, la cual fue dividida por cada eje temático de la Guía básica, es decir, una vez redactada la información actualizada del "tópico 1" se completaba dicho tópico con la incorporación de la información GES relevante para la sección.

Como se mencionó en el punto anterior, la búsqueda sistemática y selección de información se agrupó en base a cada eje temático incluido en la Guía básica, no obstante, todos los ejes consideran la información de las Guías de Práctica Clínica (GPC) de linfoma de Hodgkin empleadas en el Hospital del Salvador y de la GPC elaborada por la Sociedad Chilena de Hematología (SOCHIHEM).

Previo a la redacción de la GPC se determinó emplear el *Tall Man Lettering*. Para esto, se emplea el listado de aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA)

y de manera complementaria el listado publicado en el año 2016 por el *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP).

El borrador de la propuesta de actualización que se obtuvo en el paso Nº2 sirvió como primer filtro para la selección de información. De esta manera:

i. Para los ejes temáticos de introducción, epidemiología, sospecha diagnóstica, factores de riesgo, método diagnóstico, estadificación, valoración paciente oncológico se reunió:
   - Información proveniente de la selección de literatura que se realizó para la elaboración de la Guía Básica.
   - Información y datos relacionados a linfoma de Hodgkin otorgados por la Organización Mundial de la Salud (OMS).
   - Capítulos sobre linfoma de Hodgkin que sean parte de libros de oncología clínica o hematología actualizados el año 2015 o posterior (requisito excluyente).

ii. Para el eje de tratamientos la búsqueda de información se subdividió en:
   a. Búsqueda de información sobre quimioterapias (QT) con intención curativa, donde se seleccionaron:
      - Protocolos de administración empleados en el Hospital del Salvador para el tratamiento de linfoma de Hodgkin, facilitados por el mismo centro asistencial.
      - Recursos gratuitos basados en evidencia (publicados por el gobierno de Nueva Gales del Sur, Australia) los que se encuentran disponibles en www.eviq.org.au.
   b. La información de farmacovigilancia para el uso racional de medicamentos (URM) incluida en este eje se obtuvo de:
      - Archivos publicados y actualizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) con títulos referentes a farmacovigilancia.

- Archivos publicados y actualizados por la Instituto de Salud Pública (ISP) respecto a dicho contenido.

c. El riesgo emético y nauseoso inducido por quimioterapia fue evaluado y definido por:
   - Guía antiemética MASCC/ESMO (actualizada el 2019).
   - Herramienta educacional sobre el nivel de emetogenicidad de la quimioterapia (QT) disponible en www.riskcinv.org; se destaca que la única variable incluida para determinar el riesgo emético y nauseoso fue el esquema farmacológico antineoplásico.

d. El protocolo de desensibilización se orientó en la información previamente seleccionada, donde rituximab es el único medicamento que cumple con los dos requisitos: ser empleado en el tratamiento de linfoma de Hodgkin y presentar reacciones de hipersensibilidad durante la infusión. De esta manera la búsqueda implicó:
   - Revisión de registros y vigencia de rituximab en el Sistema de Consulta de Productos Registrados por el Instituto de Salud Pública (ISP) de Chile disponible en www.registrosanitario.ispch.gob.cl para determinar qué marcas se encuentran autorizadas y disponibles en Chile.
   - Búsqueda de los folletos de información al profesional sobre rituximab, por cada marca autorizada y disponible en Chile, los que se publican en la sección del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED) de la página del ISP.
   - Selección de protocolos de desensibilización en español de distintos centros de salud a nivel internacional.

e. La sección de radioterapia (RT) solo integró y reorganizó la información de las GPC chilenas de acceso público que incluyan linfoma de Hodgkin.

En este punto de la actualización se advirtió que la página oficial del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) ha incorporado una nueva actualización (2019) de la Guía

de Práctica Clínica (GPC) de Linfoma de Hodgkin basado en el Programa de Cáncer del Adulto, también conocido como Programa de Drogas Antineoplásicas para Adultos (PANDA). Tras esta situación, dicha guía se categorizó como "GPC de linfoma de Hodgkin empleada en el Hospital del Salvador" por lo que es considerada (de aquí en adelante) en cada paso de la propuesta de actualización. Respecto a las recomendaciones que se encontraban actualizadas y redactadas se decidió cotejar el avance con la información incluida en la nueva guía PANDA.

iii. La actualización del eje de evaluación de respuesta y seguimiento se basó en la información contenida en archivos previamente seleccionados.

iv. El capítulo de refractariedad y recaídas requirió búsqueda de información sobre:
   - Brentuximab Vedotin, particularmente aquellos datos vigentes en la página oficial de *Food and Drug Administration* (FDA).
   - Riesgo emético de las quimioterapias (QT) recomendadas en refractariedad o recaída, no obstante, este se evalúa de igual forma que el riesgo emético de las QT de primera línea mencionado en pasos anteriores.

v. La información a incluir en el eje de farmacovigilancia (FV) se centró en aquellos archivos seleccionados en el capítulo de tratamientos, particularmente los que se emplearon para la advertencia del uso racional de medicamentos (URM). Este eje se enfocó en los esquemas de primera línea de tratamiento de linfoma de Hodgkin incluidos en la actualización por lo que las siguientes búsquedas se realizaron respecto a esos medicamentos antineoplásicos.
   a. Para el subcapítulo de reacciones adversas a medicamentos (RAM) se contempló:
      - Una solicitud de información al Instituto de Salud Pública (ISP) a través del portal de transparencia (disponible en:

www.portaltransparencia.cl) que aspiraba a la entrega del listado de Notificaciones por sospecha de reacción adversa a los medicamentos antineoplásicos empleados como primera línea de tratamiento en linfoma de Hodgkin (LH) y aquellos contemplados en el esquema R–CHOP, esquema considerado una alternativa en el tratamiento del linfoma de Hodgkin de Predominio linfocítico nodular (LHPLN). En la solicitud se precisó que la información relevante para este seminario de título es aquella recibida por dicho instituto entre los años 2015 y 2019.

- Una clasificación de los términos (signos y síntomas) descritos en las notificaciones recibidas por el ISP guiada por el sistema de codificación jerárquico de la Terminología de Reacciones Adversas de la Organización Mundial de la Salud (WHO-ART, por sus siglas en inglés), la cual permitió realizar un análisis general en base al sistema de órgano/clase (SOC) afectado.
- El uso de las bases de datos de *UpToDate*, *EviQ* y también en *IBM Micromedex Solutions* donde los únicos criterios para seleccionar y posteriormente evaluar la inclusión de la RAM a la actualización eran: la RAM debe ser nombrada en ≥2 bases de datos y presentar un riesgo relevante en la calidad de vida de las personas con linfoma de Hodgkin.

b. Se determinó que para incorporar interacciones farmacológicas estas deben presentar:
   - Mención en ≥2 de las siguientes bases de datos: *UpToDate*, *IBM Micromedex Solutions*, *Cancer Care Ontario (CCO)* y *BC Cancer*.
   - Clasificación C, D o X según la escala de riesgo de Lexicomp ®.

D) Al igual que en la búsqueda sistemática y selección de información, la actualización y redacción de las recomendaciones se elaboraron según lo dispuesto en la Guía Básica y a medida que se seleccionaba la información que se incluiría por cada eje temático.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

La "Guía Básica para la inclusión y presentación de información en guías de práctica clínica oncológicas con enfoque farmacéutico" que se desarrolló se encuentra adjunta en el anexo Nº1.

La información solicitada al Instituto de Salud Pública (ISP) referente a las notificaciones recibidas sobre sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) de los agentes antineoplásicos empleados en el esquema ABVD (doxorrubicina–vinblastina–dacarbazina–bleomicina) y el esquema R–CHOP (rituximab–ciclofosfamida–doxorrubicina–vincristina–prednisona) en personas ≥18 años entre los años 2015 y 2019 se encuentra detallada por grupos en base a los esquemas antineoplásicos en las siguientes tablas y gráficos. De tal manera:

Grupo Nº1 = ABVD = Doxorrubicina–Vinblastina–Dacarbazina–Bleomicina.
Grupo Nº2 = R–CHO[P][10] = Rituximab–Ciclofosfamida–Doxorrubicina–Vincristina.

Tabla Nº5. Cantidad (Nº) de notificaciones de sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) según fármaco sospechoso del grupo Nº1 y año de notificación.

Medicamento	Nº notificaciones por año					Total (Nº)
	2015	2016	2017	2018	2019	
Bleomicina	12	17	8	10	8	55
Dacarbazina	8	4	2	8	6	28
Doxorrubicina	24	19	18	16	18	95
Vinblastina	0	3	2	2	4	11

[10] Se omite el análisis de la prednisona como antineoplásico por amplio uso clínico en variadas condiciones de salud, donde se destaca por su capacidad antiinflamatoria e inmunosupresora.

Tabla Nº6. Cantidad (Nº) de notificaciones de sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) según fármaco sospechoso del grupo Nº1 y patología.

Medicamento	Nº notificaciones por patología			Total (Nº)
	LH	Otra	No especificada	
Bleomicina	18	31	6	55
Dacarbazina	12	12	4	28
Doxorrubicina	10	73	12	95
Vinblastina	8	2	1	11

LH=Linfoma de Hodgkin.

Tabla Nº7. Cantidad (Nº) de notificaciones de sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) según fármaco sospechoso del grupo Nº1 y profesión del notificador.

Medicamento	Nº notificaciones según profesión del notificador					Total (Nº)
	QF	Enfermero/a	Interno/a	Otro	S/I	
Bleomicina	51	2	2	0	0	55
Dacarbazina	17	9	2	0	0	28
Doxorrubicina	79	11	5	0	0	95
Vinblastina	10	0	1	0	0	11

QF=Químico/a Farmacéutico/a; S/I=Sin información.

De un total de 189 notificaciones recibidas por el Instituto de Salud Pública (ISP) respecto a sospecha de reacción adversa a medicamentos (RAM) en ≥18 años que emplearan al menos uno de los antineoplásicos del grupo Nº1 (doxorrubicina–vinblastina–dacarbazina–bleomicina) en el periodo 2015-2019 se contabilizan 381 signos y síntomas. La clasificación de estos se orientó y desarrolló con la Lista de sistemas órgano/clase (SOC) perteneciente al sistema de codificación jerárquico de la Terminología de Reacciones Adversas de la Organización Mundial de la Salud (WHO-ART, por sus siglas en inglés) que es empleado por el Instituto de Salud Pública (ISP) (50).

Tabla Nº8. Resumen de los sistemas órgano/clase contemplados en WHO-ART

Auditivos y otros sentidos	Endocrinos	Neurológicos
Cardiovasculares	Gastrointestinales	Piel y anexos
Congénitos	Hepatobiliares	Psiquiátricos
De la reproducción	Inmunológicos e infecciones	Respiratorios
De la sangre	Metabólicos y de nutrición	Términos secundarios: eventos
De la visión	Musculoesqueléticos	Trastornos generales
Del tracto urinario	Neonatales y en la infancia	Vasculares y de la coagulación
En el lugar de aplicación	Neoplasias	–

Tabla Nº9. Cantidad (Nº) de signos y/o síntomas, según clasificación del sistema órgano/clase (SOC), descritos en las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) según fármaco sospechoso del grupo Nº1.

Sistema órgano/clase (SOC)	Cantidad (Nº) de signos y/o síntomas				Total (Nº)
	BLEO	DACA	DOXO	VINBL	
Cardiovasculares	5	18	22	3	**48**
De la sangre	6	2	17	2	**27**
De la visión	0	0	1	0	**1**
En el lugar de aplicación	0	0	1	0	**1**
Gastrointestinales	6	8	14	6	**34**
Inmunológicos e infecciones	7	2	17	2	**28**
Musculoesqueléticos	2	0	1	0	**3**
Neurológicos	1	1	1	1	**4**
Piel y anexos	10	2	33	1	**46**
Psiquiátricos	1	1	1	0	**3**
Respiratorios	34	13	12	2	**61**
Términos secundarios: eventos	3	1	6	3	**13**
Trastornos generales	26	40	34	4	**104**
Vasculares y de la coagulación	3	2	2	1	**8**

BLEO=Bleomicina; DACA=Dacarbazina; DOXO=Doxorrubicina; VINBL=Vinblastina.

Gráfico Nº1. Distribución del total de signos y síntomas mencionados en las notificaciones sobre sospechas de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) a los antineoplásicos del grupo Nº1 según lista de sistemas órgano/clase (SOC).

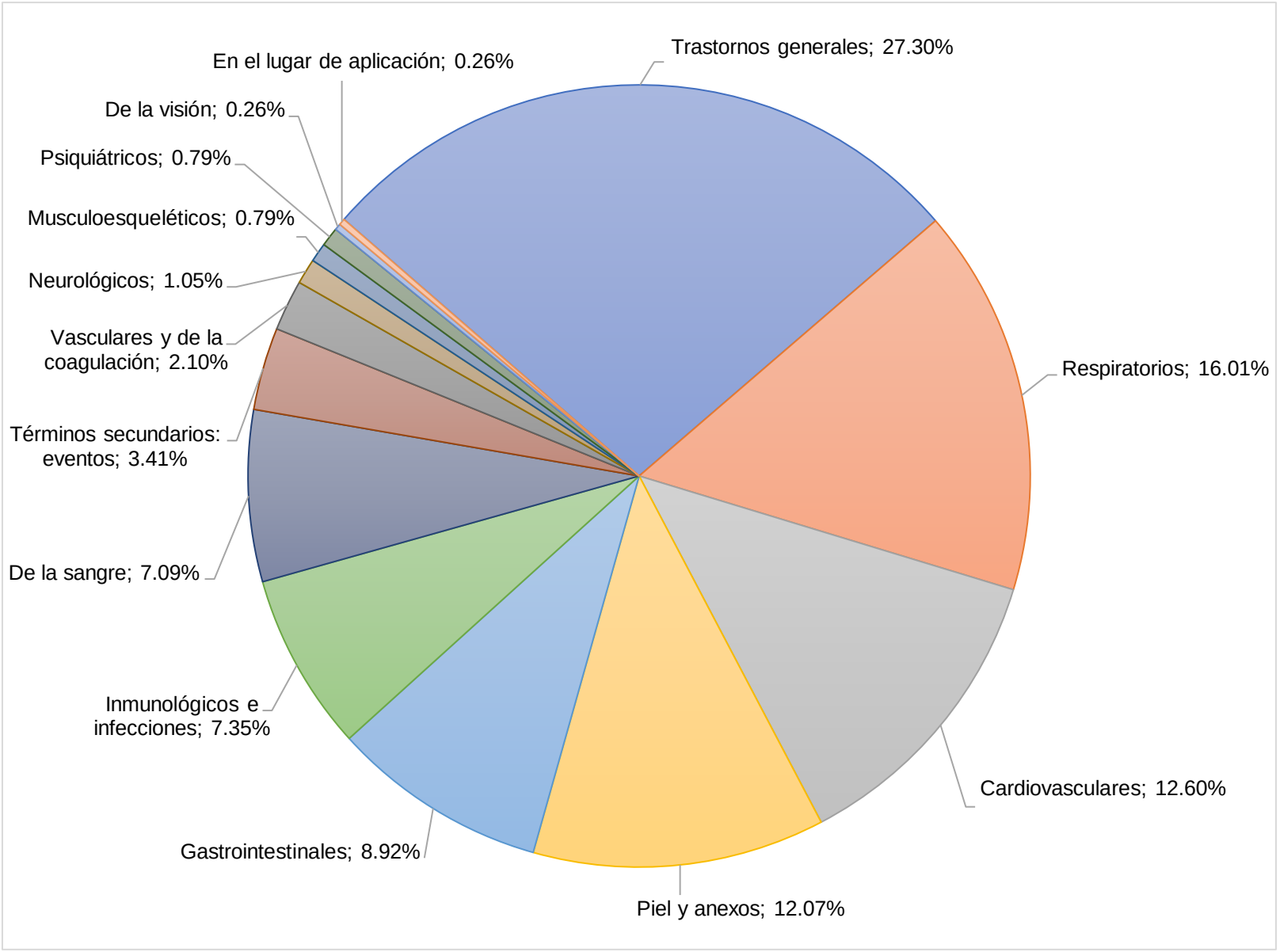


Tabla Nº10. Cantidad (Nº) de notificaciones de sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) según fármaco sospechoso del grupo Nº2 y año de notificación.

Medicamento	Nº notificaciones por año					Total (Nº)
	2015	2016	2017	2018	2019	
Ciclofosfamida	29	22	13	11	15	90
Doxorrubicina	24	19	18	16	18	95
Rituximab	93	60	95	101	118	467
Vincristina	21	3	4	3	5	36

Tabla Nº11. Cantidad (Nº) de notificaciones de sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) según fármaco sospechoso del grupo Nº2 y patología.

Medicamento	Nº notificaciones por patología			Total (Nº)
	LH	Otra	No especificada	
Ciclofosfamida	0	82	8	90
Doxorrubicina	10	60	25	95
Rituximab	2	416	49	467
Vincristina	0	33	3	36

LH=Linfoma de Hodgkin.

Tabla Nº12. Cantidad (Nº) de notificaciones de sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) según fármaco sospechoso del grupo Nº2 y profesión del notificador.

Medicamento	Nº notificaciones según profesión del notificador					Total (Nº)
	QF	Enfermero/a	Interno/a	Otro	S/I	
Ciclofosfamida	75	7	5	3	0	90
Doxorrubicina	79	11	5	0	0	95
Rituximab	335	93	17	21	1	467
Vincristina	35	1	0	0	0	36

QF=Químico/a Farmacéutico/a; S/I=Sin información.

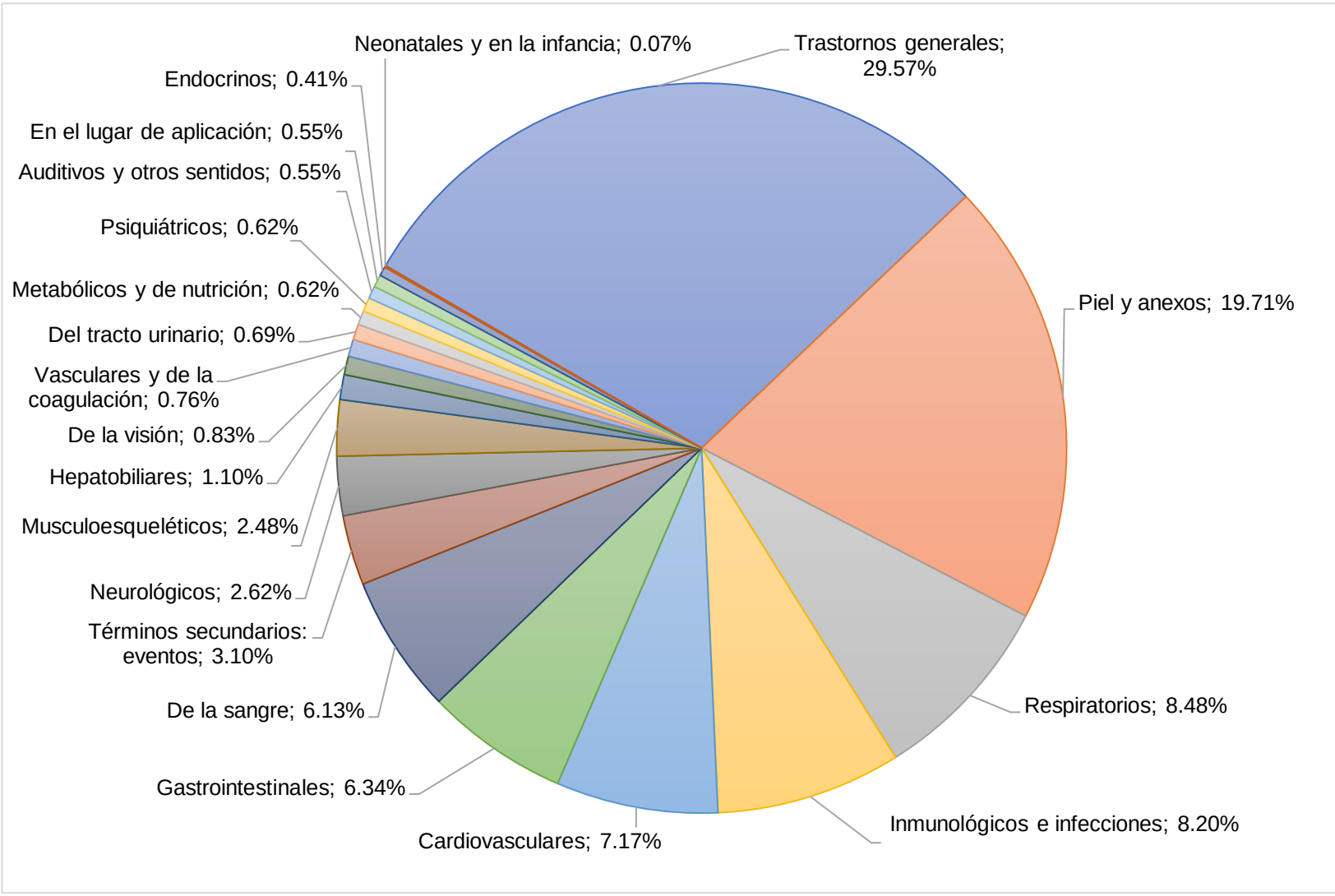
De un total de 688 notificaciones recibidas por el Instituto de Salud Pública (ISP) respecto a sospecha de reacción adversa a medicamentos (RAM) en ≥18 años que emplearan al menos uno de los antineoplásicos del grupo Nº2 (rituximab–ciclofosfamida–doxorrubicina–vincristina) en el periodo 2015-2019 se describen 1.451 signos y síntomas. La clasificación de estos se orientó y desarrolló con la Lista de sistemas órgano/clase (SOC) perteneciente al sistema de codificación jerárquico de la Terminología de Reacciones Adversas de la Organización Mundial de la Salud (WHO-ART, por sus siglas en inglés).

Tabla Nº13. Cantidad (Nº) de signos y/o síntomas, según clasificación del sistema órgano/clase (SOC), descritos en las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) según fármaco sospechoso del grupo Nº2.

Sistema órgano/clase (SOC)	Cantidad (Nº) de signos y/o síntomas				Total (Nº)
	CICLO	DOXO	RITUXI	VINCR	
Auditivos y otros sentidos	4	0	4	0	**8**
Cardiovasculares	5	22	73	4	**104**
De la sangre	29	17	43	0	**89**
De la visión	1	1	10	0	**12**
Del tracto urinario	4	0	6	0	**10**
En el lugar de aplicación	0	1	6	1	**8**
Endocrinos	1	0	0	5	**6**
Gastrointestinales	19	14	39	20	**92**
Hepatobiliares	5	0	3	8	**16**
Inmunológicos e infecciones	32	17	54	16	**119**
Metabólicos y de nutrición	0	0	4	5	**9**
Musculoesqueléticos	2	1	29	4	**36**
Neonatales y en la infancia	0	0	1	0	**1**
Neurológicos	4	1	13	20	**38**
Piel y anexos	13	33	231	9	**286**
Psiquiátricos	3	1	4	1	**9**
Respiratorios	9	12	96	6	**123**
Términos secundarios: eventos	5	6	30	4	**45**
Trastornos generales	25	34	350	20	**429**
Vasculares y de la coagulación	2	2	6	1	**11**

CICLO=Ciclofosfamida; DOXO=Doxorrubicina; RITUXI=Rituximab; VINCR=Vincristina.

Gráfico Nº2. Distribución del total de signos y síntomas mencionados en las notificaciones sobre sospechas de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) a los antineoplásicos del grupo Nº2 según lista de sistemas órgano/clase (SOC).



La propuesta de unificación y actualización a las Guías de Práctica Clínica (GPC) sobre linfoma de Hodgkin que se emplean en el Hospital del Salvador, la cual presenta un enfoque farmacéutico y considera las necesidades de este hospital, se presenta en el anexo Nº2.

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

El Hospital del Salvador, centro hospitalario que es parte del Sistema Público de Salud en Chile, utiliza al menos dos guías de práctica clínica (GPC) para la detección, tratamiento y seguimiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin (LH); aquella elaborada por el Ministerio de Salud en base al Programa de Drogas Antineoplásicas para adultos (PANDA) y otra basada en la ley de Garantías Explícitas en Salud (GES). Un análisis superficial de ambas guías indicó que entre ellas se presentan recomendaciones que pueden considerarse complementarias para una misma característica o necesidad. Con el análisis también fue posible apreciar que las guías difieren en la manera de presentar la información (formato) lo que puede complicar la búsqueda y comparación de recomendaciones entre estas. Asociado a esto, se vislumbra que ninguna de estas GPC cuenta con indicaciones explicitas sobre la monitorización y tratamiento de reacciones adversas asociadas a quimioterapia (QT), desensibilización a citostáticos, terapias coadyuvantes e interacciones farmacológicas, variables farmacéuticas que si no son consideradas por el equipo de salud podrían interferir la adherencia al tratamiento, afectar la calidad de vida e incluso disminuir la sobrevida de los afectados. Estas características permitieron realizar una propuesta de actualización a la Guía de Práctica Clínica para la atención de salud en pacientes con linfoma de Hodgkin que se sometan a quimioterapia en el Hospital del Salvador, propuesta que preliminarmente sugiere un balance final positivo pues se lograron los objetivos específicos, aunque estos fueron levemente modificados durante el proceso.

Es de destacar que la única GPC que requirió ser solicitada formalmente a la Subsecretaría de Salud Pública fue la guía PANDA, pues las otras son de fácil acceso público. Por la inexperiencia de dicho proceso de solicitud se realiza un curso e-learning en el Portal Educativo del Consejo para la Transparencia respecto a la Ley de Transparencia de la Función Pública y de Acceso a la Información de la Administración del Estado (Ley 20.285) la que permite el acceso de cualquier persona a la información pública, es decir, aquella que se encuentra en poder de

cualquier Institución Pública. Realizada la solicitud y en ausencia de una respuesta en los plazos estimados, para evitar el proceso de apelación y su respectivo tiempo de espera se decide solicitar tal GPC al centro de Salud donde se está realizando el seminario de título, pues al ser un centro de salud PANDA este debe contar con tal información.

Respecto al primer objetivo específico de este trabajo el cual plantea establecer una "Guía Básica para la inclusión y presentación de información en Guías de Práctica Clínica (GPC) oncológicas con enfoque farmacéutico" los resultados obtenidos difieren de los esperados inicialmente, puesto que, en un comienzo se estipuló realizar un "Manual Metodológico con enfoque farmacéutico para la elaboración de GPC oncológicas" el cual contemplaba instrucciones para definir el alcance y objetivos de estas guías, formular preguntas clínicas para orientar las recomendaciones finales, definir el contenido mínimo recomendado en una GPC oncológica y la presentación visual de este, el proceso de elaboración adaptación y actualización de una GPC oncológica, la búsqueda, selección y síntesis de evidencia, la evaluación de la calidad de evidencia, recursos y costos, todo para instruir la formulación de recomendaciones. Con dichos tópicos abordados el manual finalizaría con un instructivo para convocar y seleccionar un panel de expertos capaz de evaluar mediante una revisión externa la guía clínica desarrollada.

La idea inicial de elaborar este "Manual Metodológico" emerge del desconocimiento del proceso de elaboración, adaptación y actualización de guías de práctica clínica (GPC) y de la intención de fomentar una estandarización de dichas guías que cuente con un mayor enfoque farmacéutico. Su confección se basaría en aquellas guías o manuales que exponen cómo elaborar, adaptar y/o actualizar las GPC y han sido elaboradas por Ministerios de Salud (o entidades afines) de países latinoamericanos y de organizaciones de salud internacionales además de guías oncológicas para determinar los tópicos farmacéuticos que fuesen esenciales para un manejo integral de pacientes con sospecha o diagnóstico de cáncer. No obstante, una vez avanzado

el Manual Metodológico hasta el tópico de formulación de recomendaciones se advierte una extensión de 101 páginas, la cual no se justifica para un seminario de título de pregrado que busca demostrar el aporte y la importancia que tiene un Químico Farmacéutico en la elaboración, adaptación o actualización de una GPC oncológica y, por lo tanto, no requiere una profundización en temáticas como la formulación de preguntas clínicas o la evaluación de recursos y costos de las recomendaciones.

Asociado a esto, el Manual Metodológico que se estaba desarrollando y las distintas guías y manuales ya existentes indican que para elaborar, adaptar o actualizar una GPC se requiere un equipo multidisciplinario con profesionales capacitados en sus respectivas áreas, lo que se ve limitado por la cláusula de individualidad del presente trabajo. Teniendo esto en cuenta, no se recomienda la actualización de una guía de práctica clínica por un solo autor, pues suscita desconfianza en aquellas recomendaciones donde el profesional no presenta estudios de especialidad, aunque podría ser útil si esta es validada por un panel de expertos.

De esta manera y prescindiendo de temáticas poco relacionadas a la formación de Químicos Farmacéuticos se consigue la “Guía Básica para la inclusión y presentación de información en Guías de Práctica Clínica (GPC) oncológicas con enfoque farmacéutico” incluida en el anexo Nº1 lo que genera la necesidad de cambiar el primer objetivo específico, pues el archivo desarrollado dista de lo planteado al comienzo. Principalmente y como su nombre lo dice, esta guía favorece la estandarización de las GPC oncológica pues recomienda qué información debe ser incluida y la estructura en la cual debe ser presentada, destacando la importancia de incluir secciones farmacéuticas como lo son la terapia de soporte, la farmacovigilancia y los esquemas de desensibilización.

Esta Guía Básica se realiza con la intención de que en un futuro sea validada por un panel de expertos en el área, para que cuando sea aceptada y divulgada entre desarrolladores de GPC exista la posibilidad de aumentar el interés por conocer,

entender y manejar las variables farmacéuticas que impactan la calidad de vida de los pacientes, lo que beneficiaría la inclusión de Químicos Farmacéuticos en este tipo de proyectos.

La extensión de este trabajo se justifica por el enfoque del tercer objetivo específico, pues el término actualización se aplica a la GPC completa y no solo a las variables farmacéuticas nombradas con anterioridad. Además, esta actualización contempla la unificación de las dos guías clínicas chilenas sobre linfoma de Hodgkin que se emplean en el Hospital del Salvador. A pesar de que en párrafos anteriores se recomienda que las actualizaciones deben ser realizadas por equipos multidisciplinarios este trabajo aspiraba a una validación externa por un panel de expertos por lo que se decidió continuar con el plan inicial de actualizar cada tópico indicado en la Guía Básica.

Previo a comenzar la actualización se determinó emplear el *Tall Man Lettering*, estrategia que favorece la diferenciación entre principios activos (PA) de escritura y pronunciación similar, minimizando el riesgo de error en la lectura y confusiones farmacológicas, situaciones que podrían ocasionar errores en la medicación. De esta manera, se añade la recomendación en la Guía Básica y se descarga el listado de *Tall Man Lettering* aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) y, de manera complementaria, aquel publicado por el *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP).

La introducción, epidemiología, sospecha diagnóstica y factores de riesgo son los primeros ejes abordados en la actualización y no presentan mayor dificultad dado la semejanza de la información dispuesta en las referencias bibliográficas. Siguiendo con los capítulos de la guía básica y aunque no sea parte de la especialización de un Químico Farmacéutico, el método diagnóstico se encuentra estandarizado en la literatura internacional y nacional, lo que facilita el avance de la actualización.

La actualización de la estadificación conlleva un mayor análisis, esto debido a que la información recabada varía entre las distintas fuentes bibliográficas y la materia abordada en el capítulo implica la especialidad de un hemato-oncólogo (médico especializado).

Particularmente, la etapificación (clasificación) clínica de la enfermedad es la misma entre las GPC chilenas que abarcan linfoma de Hodgkin, no obstante, esta difiere a la que se encuentra internacionalmente vigente, lo que podría ser asociado a las fechas de publicación de las guías chilenas (2013, 2015 y 2016) y un posterior avance científico en esta materia.

Por otro lado, los estudios iniciales para determinar el estadío de la enfermedad son parcialmente diferentes entre todas las fuentes bibliográficas utilizadas, lo que complejiza la selección de las variables que debiesen ser analizadas.

El capítulo de criterios de inclusión y exclusión contiene la misma información que la GPC elaborada por el Ministerio de Salud (MINSAL) en base al Programa de Drogas Antineoplásicas para adultos (PANDA), pues esta no requiere modificación.

Por otra parte, la valoración de pacientes oncológicos y la evaluación estandarizada previa a tratamientos presenta información que no se contempla de manera detallada en la formación de Químicos Farmacéuticos (QF) y las fuentes bibliográficas se guían de distintos grupos de investigación lo que complica la elección de recomendaciones.

Con el comienzo de la sección de tratamientos aumenta el margen del aporte que puede realizar un Químico Farmacéutico, lo que permite incluir una advertencia sobre el uso irracional de medicamentos, tópico que no se encuentra mencionado en las guías de práctica clínica (GPC) chilenas pudiendo llegar a ser de gran utilidad por las eventuales consecuencias médicas (aumento de morbilidad y mayor riesgo

de mortalidad), económicas (aumento en los gastos de salud y desperdicio de recursos) y sociales (disminución en la calidad de vida).

Comenzando la descripción de las quimioterapias (QT) de primera línea de tratamiento, las cuales se encuentran estandarizadas a nivel internacional en todas sus variables: dosis, orden y vía de administración, técnica y volumen a infundir (si corresponde), entre otras, se advierte que el orden de administración del esquema ABVD (doxorrubicina → vinblastina → dacarbazina → bleomicina) ha sido modificado en las guías nacionales de práctica clínica (vinblastina → doxorrubicina → bleomicina → dacarbazina). Pese a que en un principio no se encontraban motivos farmacológicos y/o clínicos que avalaran dicho cambio, posteriormente se logró esclarecer con una investigación la cual concluyó que el cambio en el orden de administración se basa en una forma de prevenir la extravasación, reacción adversa a medicamentos (RAM) que puede causar desde irritación hasta necrosis en la zona de administración, zonas adyacentes a esta y/o a lo largo de la vena empleada para la infusión. Se determina que este método de prevención de RAM es digno de destacar y debiese ser considerado en esta y futuras actualizaciones.

Otra diferencia relevante entre las guías internacionales y nacionales es la dosis de dexametasona, fármaco empleado como antiemético dentro del esquema. Las guías internacionales indican una dosis de 20 mg/d mientras que las nacionales sugieren dosis de 4 mg/d lo que fomentó una búsqueda de información para esclarecer los motivos de tal variación, no obstante, esta no dio los resultados esperados y ante la falta de literatura médica que avalara la dosis de 4 mg/d se decide incluir la dosis descrita en guías elaboradas por centros o fundaciones de cáncer de carácter internacional.

En la sección de riesgo emético del esquema ABVD se vuelven a encontrar diferencias significativas. Por un lado, las guías internacionales destacan que dicho esquema es altamente emético mientras que las guías chilenas lo clasifican de riesgo “moderado”. Esta diferencia implica la recomendación de distintos esquemas

antieméticos, lo que en el caso de las guías chilenas puede ocasionar que no se alcance el umbral antiemético requerido y se desarrollen náuseas y vómitos afectando la calidad de vida del paciente. Al no encontrar literatura que sustente la clasificación de ABVD como terapia con riesgo emético "moderado" se decide emplear la recomendación de guías internacionales, teniendo siempre en cuenta que se pueden reducir o aumentar las dosis, asociar otros principios activos o cambiar de esquema antiemético según los requerimientos del paciente.

Estudios y GPC de organizaciones internacionales que han sido actualizadas recientemente avalan y recomiendan el uso de olanzapina como antiemético en pacientes oncológicos con ciertas características[11] y aunque en las GPC chilenas no es mencionada por encontrarse en estudios al momento de la actualización de estas y aunque tampoco cuente con estudios costo-efectivo a nivel nacional, el uso de únicamente dos comprimidos de 10 mg ($334.- por comprimido genérico[12]) por ciclo de ABVD permite que sea considerada parte de la terapia de soporte en ciertos pacientes con Linfoma de Hodgkin que se atienden en establecimientos asistenciales de carácter público o formen parte de la red de prestadores PANDA.

Durante la búsqueda de literatura referente al esquema antineoplásico ABVD se advierte que en la página oficial del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) se ha incorporado una nueva actualización de la Guía de Práctica Clínica (GPC) de Linfoma de Hodgkin basado en el Programa de Cáncer del Adulto, también conocido como Programa de Drogas Antineoplásicas para Adultos (PANDA), la cual indica que se ha actualizado el 2019, no obstante, se presume que esta ha sido puesta a disposición del público general a fines del año 2020.

Esto entrega la oportunidad de cotejar dicha GPC con la actualización que estamos desarrollando, corroborando el enfoque implementado y las recomendaciones

[11] Preocupación excesiva por riesgo de náuseas y emesis y/o riesgo emético moderado o alto.
[12] Valor a público general en septiembre del 2021.

realizadas hasta el momento. El primer análisis apunta a una similitud entre la guía PANDA actualizada y la que se está desarrollando en este seminario de título sin presentar diferencias significativas, no obstante, dicha guía actualizada por el MINSAL no incluye las variables farmacéuticas propuestas en este trabajo (terapia de soporte, reacciones adversas asociadas a medicamentos, protocolos de desensibilización, entre otras) que buscan mantener o mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Continuando el curso de la actualización, en guías internacionales y en la guía PANDA 2019 se plantea como alternativa terapéutica el esquema antineoplásico R–CHOP (rituximab – ciclofosfamida – doxorrubicina – vincristina – prednisona) en estadíos diseminados o metastásicos del linfoma de Hodgkin nodular con predomino linfocitario (LHNPL), no obstante, tal esquema no cuenta con cobertura financiera por ninguna ley vigente[13] lo cual podría deberse a su reciente inclusión como opción terapéutica en la patología. Dado que el esquema se encuentra recomendado en una GPC ministerial dirigida a establecimientos de salud privados y públicos, donde en estos últimos asisten (mayoritariamente) personas que no cuentan con los recursos para financiar de forma particular el tratamiento de una enfermedad costosa como lo es el Linfoma de Hodgkin se espera que el esquema R–CHOP sea considerado como opción terapéutica en LHNPL dentro de la próxima actualización de las Garantías Explícitas en Salud (GES) pues cuenta con literatura suficiente que valida su uso en contexto nacional. Ante este contexto se decide incluir el esquema R–CHOP en la actualización destacando explícitamente la falta de cobertura financiera por parte del estado.

Respecto a las recomendaciones de pacientes VIH seropositivos y aquellas sobre el tratamiento con radioterapia (RT) se prefiere incorporar única y exclusivamente la información otorgada por las Guías de Práctica Clínica (GPC) nacionales, puesto que en los pacientes VIH (+) es probable que el enfoque clínico varíe (nacional e

[13] Como tratamiento de linfoma de Hodgkin.

internacionalmente) al presentar dos patologías inmunosupresoras de manera concomitante, mientras que la radioterapia es un área que no se encuentra contemplada minuciosamente en la formación profesional de un Químico Farmacéutico, siendo mas bien un área que le compete principalmente a Oncólogos Radioterapeutas y Tecnólogos Médicos.

Hasta este punto, la Guía Básica consideraba iniciar el capítulo de farmacovigilancia con los protocolos de desensibilización, los cuales se emplean en medicamentos que han demostrado ocasionar reacciones de infusión (reacciones alérgicas) de importancia clínica durante o posterior a su administración. Una nueva evaluación de la disposición de la información sugiere que, dada la importancia de estas estrategias y para originar un mayor alcance entre los lectores, estos deberían ser incluidos inmediatamente después de los “cuadros resúmenes” de los esquemas antineoplásicos destacando la importancia de conocer, entender e implementar los protocolos de desensibilización.

La sección de refractariedad y recaídas incluye esquemas antineoplásicos que difieren de los de primera línea de intención curativa, debido a que esta sección está orientada a pacientes que ya han recibido al menos un esquema quimioterapéutico y ahora requieren esquemas de rescate de alta intensidad para luego consolidar la terapia (en la mayoría de los casos) con un trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH). Al no ser considerados como primera línea de tratamiento y para evitar una mayor extensión de la GPC se prefiere omitir la farmacovigilancia de estos, no obstante, cada esquema quimioterapéutico incluye un cuadro resumen, consideraciones relevantes, ajustes de dosis (si corresponde), riesgo emético, cobertura financiera y se incorpora un punto referente a la evaluación de respuesta al esquema de rescate.

Los avances en la medicina permiten que los Químicos Farmacéuticos (QF) se encuentren a la vanguardia ante las nuevas alternativas farmacológicas de tratamiento, lo que amplía las áreas en las que un QF puede participar y contribuir

en base a sus conocimientos como profesional. Esto asociado a que el enfoque de la actualización de la GPC busca exponer mayor información farmacéutica permite introducir alternativas farmacológicas útiles en pacientes refractrarios o en recaída indicando las razones de porqué son consideradas o debiesen serlo en la medicina actual.

La Farmacovigilancia (FV) puede ser un área subvalorada de la medicina al ser (comúnmente) poco desarrollada en las Guías de Práctica Clínica (GPC) a nivel nacional, sin embargo, como se ha mencionado con anterioridad puede tener repercusiones médicas, económicas y sociales si no es considerada adecuadamente. En particular, la inclusión de los ejes sobre reacciones adversas a medicamentos (RAM) e interacciones farmacológicas se basó principalmente por las consecuencias negativas que tienen estas variables en la calidad de vida de los pacientes en ausencia de su correcta prevención, detección y tratamiento. Asociado a esto, también influyó la presumible existencia de un malgasto de los recursos públicos destinados a salud por aquellas RAM e interacciones que son altamente prevenibles, pero la falta de conocimiento en el área favorece su aparición y desarrollo.

La inclusión de FV contempló un estudio de la realidad nacional a través de una solicitud de información en base a la Ley de Transparencia de la Función Pública y de Acceso a la Información de la Administración del Estado (Ley 20.285), en la cual se solicita el documento oficial que contiene las sospechas de reacciones adversas a los antineoplásicos de los esquemas ABVD y R–CHOP y que han sido notificadas entre el 2015 y 2019 al Instituto de Salud Pública (ISP). Es de destacar que tanto las sospechas de reacciones adversas a medicamentos como las interacciones farmacológicas son informadas a través de tales reportes.

Previo a la entrega de la información solicitada al ISP se determinó que para su análisis no se incluirían las notificaciones que presentasen a la prednisona como fármaco sospechoso causante de reacción adversa pues su uso clínico es

ampliamente variado y se enfoca principalmente en su capacidad antiinflamatoria e inmunosupresora, por lo que toda información referente a tal medicamento se incluyó según lo descrito en la literatura médica–científica actualizada.

Una vez recibidas y analizadas las notificaciones se reconoce que:

- La cantidad de notificaciones no presenta un aumento sustancial con el pasar de los años e incluso en algunos casos disminuye notoriamente pese a la potenciación que se ha intentado en los últimos años.
- Solo en el caso de la vinblastina (1 de los 7 antineoplásicos estudiados) las notificaciones indican que linfoma Hodgkin es el principal motivo de prescripción (patología). En el resto de los fármacos se destacan otras neoplasias y patologías autoinmunes como principal causa de prescripción.
- Los Químicos Farmacéuticos son los profesionales de la salud que más notifican las sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) ante el Instituto de Salud Pública (ISP), lo que se puede asociar a su formación profesional y el cargo de Farmacovigilancia que se les asigna en el ámbito laboral.
- En ambos grupos de antineoplásicos los signos y síntomas que predominan en las notificaciones son aquellos asociados a trastornos generales (fiebre, malestar/dolor general, sofocos, otros) con un total de 533 menciones. Estas suelen ser condiciones de manejo general que no requieren tratamiento farmacológico.
- En el grupo Nº1 (ABVD), y luego de los trastornos generales, se destaca la presencia de signos y síntomas respiratorios con un total de 61 menciones. El sistema respiratorio tiene un amplio espectro de condiciones con terapias y manejo estandarizado que podrían considerarse factibles de incluir en una Guía de Práctica Clínica (GPC) considerando la incidencia descrita en la literatura para seleccionar aquellas más frecuentes.
- En el grupo Nº2 (R–CHO[P]), y luego de los trastornos generales, se destaca la presencia de signos y síntomas asociados a la piel y sus anexos (uñas, cabello/vello) con un total de 286 menciones. De esta manera, y al igual que con las condiciones respiratorias, se considera beneficioso la inclusión de aquellos

cuadros de la piel y sus anexos que sean frecuentes según la literatura y que además cuenten con un tratamiento aplicable en la población chilena.

Por otra parte, y aunque no se cuente con el dato exacto del total de personas que utilizaron al menos uno de estos medicamentos en dicho periodo se reconoce que:

- Los antineoplásicos conforman una familia farmacológica reconocida por su capacidad de originar reacciones adversas entre sus usuarios y los trabajadores expuestos.
- En Chile cada año se diagnostican al menos 250 nuevos casos de LH (51).
- El tratamiento *gold standard* para LH es el esquema ABVD (1,6,11,12,15,44), el cual contempla 4 de los 7 antineoplásicos analizados.
- Los antineoplásicos mencionados con anterioridad no son de uso exclusivo en pacientes con Linfoma Hodgkin (LH).

Aunque las sospechas de RAM reportadas no dan cuenta necesariamente de la tasa de RAM experimentadas por la población, pues el método de notificación espontánea tiene implícito el fenómeno de subnotificación y además se presentan sesgos propios del proceso de validación y mejoramiento continuo de la base de datos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (52), con tal información era de esperar una mayor cantidad de notificaciones de sospecha de RAM respecto a los antineoplásicos estudiados.

La baja cantidad de notificaciones afecta de manera directa la orientación de los programas desarrollados por el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) para evaluar, prevenir y/o reducir los efectos nocivos de los medicamentos en el paciente y mejorar la salud pública. La coexistencia del fenómeno de subnotificación y el "Instructivo para la notificación de sospecha de RAM", material actualizado periódicamente por el ISP (53) y dirigido a los profesionales de la salud, evidencia la necesidad de complementar tal herramienta de difusión para aumentar la participación de estos en la notificación de sospecha de RAM. Dadas estas circunstancias se decide incluir en la Guía Básica, y por ende en la actualización, un último capítulo que describa por qué y qué se debe notificar como sospecha de

RAM además de cómo, cuándo y dónde hacerlo, capítulo que en un futuro podría ser estandarizado en todas las GPC nacionales pues todas debiesen contener la misma información.

También es factible suponer que se fomenta, de forma involuntaria e indirectamente, una cultura de subnotificación por la omisión de información respecto a RAM e interacciones en aquellas guías de práctica clínica (GPC) que presentan mayor alcance entre los profesionales de la salud, pero también en sentido contrario, la falta de conocimiento respecto a reacciones adversas e interacciones conlleva a una subnotificación por parte de los integrantes del equipo médico tratante, lo que afecta negativamente al programa nacional de farmacovigilancia que se basa en estos reportes para proponer medidas que contribuyan al uso seguro de medicamentos en la población.

Respecto a la información de las Garantías Explícitas en Salud (GES), en particular aquella referente a las Garantías de acceso[14] y oportunidad[15], esta se dispone en cuadros distintivos para facilitar su diferenciación, pues estas son contempladas explícitamente en la ley y no debiesen ser consideradas como recomendaciones propias de la actualización. Por otro lado, respecto a la Garantía de Protección Financiera[16] sólo se indica de manera general si los medicamentos recomendados por cada esquema descrito en la actualización presentan cobertura GES, pues se considera que los porcentajes de cobertura exactos por tramo del Fondo Nacional de Salud (FONASA) e ISAPRE es una información principalmente dirigida a los pacientes y no a los prestadores individuales de salud.

Para finalizar la propuesta se había considerado una validación externa por parte de un panel de expertos que contemplara aquellos profesionales de la salud, en igual o mayor número de personas, que son requeridos en los equipos médicos de

[14]Garantía que avala el derecho a recibir las atenciones de salud contempladas en la ley.
[15]Garantía que avala el derecho a que las atenciones de salud sean entregadas en un plazo máximo.
[16]Garantía que describe el pago máximo que deberá efectuar el afiliado por prestación en base a su previsión.

hemato-oncología, no obstante, la pandemia relacionada al coronavirus (COVID-19) que ha ocasionado un desgaste físico y psicológico en los trabajadores del sector de la salud y la extensión del trabajo de actualización dificultan la realización de esta, por lo que se opta la suspensión de la validación hasta que las condiciones en la red asistencial de salud lo permitan.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

En primera instancia es posible destacar que aunque no fuese lo planteado desde el comienzo, la “Guía Básica para la inclusión y presentación de información en Guías de Práctica Clínica (GPC) oncológicas con enfoque farmacéutico” cumple la función de ser la base para orientar la unificación y actualización de la información contenida en las GPC nacionales sobre linfoma Hodgkin que se emplean en el Hospital del Salvador.

Su simplicidad y utilidad permiten que en un futuro pueda ser considerada para una validación externa por un panel de expertos en el área, la que en caso de ser aceptada y divulgada en el público objetivo (desarrolladores de GPC). Esto permitiría exhibir el beneficio de estandarizar el formato de las GPC oncológicas y la relevancia de incluir las variables farmacéuticas descritas, lo que favorece la inclusión de Químicos Farmacéuticos en este tipo de proyectos.

Por otra parte, se concluye que el curso e-learning del Portal Educativo del Consejo para la Transparencia respecto a la Ley de Transparencia (Ley 20.285) es óptimo y necesario para realizar una correcta solicitud apelando a dicha ley y aunque no se obtuvieron respuestas de la primera solicitud de información este curso entrega los conocimientos para realizar las apelaciones correspondientes.

A diferencia de la primera solicitud, la segunda permitió recibir información por parte del Instituto de Salud Pública (ISP) respecto a las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) la cual reafirma la existencia de una cultura de subnotificación. Tal conformación afecta de manera directa la orientación de los programas desarrollados por el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) para evaluar, prevenir y/o reducir los efectos nocivos de los medicamentos en el paciente y mejorar la salud pública. La coexistencia de esta cultura y el “Instructivo para la notificación de sospecha de RAM”, material actualizado

periódicamente por el ISP, evidencia la necesidad de realzar la importancia de las notificaciones espontáneas.

Pese a que se ha cumplido el objetivo de elaborar una propuesta de actualización a la Guía de Práctica Clínica (GPC) de Linfoma Hodgkin con enfoque farmacéutico según las necesidades del Hospital del Salvador, como estudiante interna de Química y Farmacia la labor de abarcar toda la información que contempla una GPC oncológica no fue considerada práctica ni conveniente, pues se requirió de estudios en áreas que no forman parte de la formación académica habitual de un Químico Farmacéutico, como aquellos que son relacionados y le competen a otros profesionales de la salud. Apelando a la deontología laboral y rechazando un intrusismo profesional es que se insta a una futura validación externa por un panel de expertos compuesto por todos los profesionales de la salud de los cuales se ha aludido su ámbito laboral en la actualización de la GPC de Linfoma Hodgkin. Dicha validación fue propuesta al comienzo de este seminario de título, no obstante, no se logró realizar por diversas circunstancias de contingencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud, Ministerio de Salud y Protección Social, Gobierno de Colombia; Instituto Nacional de Cancerología ESE. Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de linfoma Hodgkin y no Hodgkin en población mayor de 18 años [Internet]. 2017 [citado 18 ago 2020]; 163-174. Disponible desde: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/gpc-linfomas-hodgkin-no-hodgkin-poblacion-mayor-18-anos.pdf
2. CHAN JK. The new world health organization classification of lymphomas: the past, the present and the future. Hematol Oncol [Internet]. 2001 [citado 18 ago 2020]. 19: 129-150. Disponible desde: https://doi.org/10.1002/hon.660
3. Younes A, Coiffier B (eds). Lymphoma [Internet]: Current Clinical Oncology; 2013. Capítulo 1, The World Health Organization Classification of Lymphoid Neoplasms; [citado 27 ago 2020]; p. 1-5, Disponible desde: https://media.hugendubel.de/shop/coverscans/213PDF/21309193_lprob_1.pdf
4. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. BLOOD [Internet]. 2016. [citado 20 ago 2020]. 127(20): 2375-7. Disponible en: https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569.
5. Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Estudio de carga de enfermedad y carga atribuible [Internet]. 2008 [citado 20 ago 2020]. 8-17, 21-23, 58-79. Disponible desde: https://medicina.uc.cl/wp-content/uploads/2018/08/Informe_final_estudio_carga_2007.pdf
6. Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores, División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud. Protocolo Clínico Linfoma de Hodgkin. [Internet]. 2019 [citado 25 ago 2020]. Disponible desde: https://www.sochihem.cl/site/docs/PROTOCOLO_MINSAL3.pdf
7. Ruiz GJ, Ruiz GJ. Fundamentos de hematología. 5ª Ed. Editorial medica Panamericana S.A. 2014. [citado 06 sep 2020]. 394p.
8. Lara-Torres C, Ortiz-Hildago C. Diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico del linfoma Hodgkin y su diagnóstico diferencial. Patología [Internet]. 2009 [citado 02 oct 2020]. 47 (1): 35-45. Disponible desde: https://www.medigraphic.com/pdfs/patrevlat/rlp-2009/rlp091g.pdf
9. Bellas C. Linfoma Hodgkin. Rev esp patol [Internet]. 2004 [citado 02 oct 2020]. 37 (2). 129-138. Disponible desde: http://www.patologia.es/volumen37/vol37-num2/37-2n03.htm
10. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin Lymphoma: A Review and Update on Recent Progress. CA CANCER J CLIN. 2018 [citado 10 oct 2020]. 68 (2): 116-132. Disponible desde: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29194581/
11. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento: Linfomas. [Internet]. 2017 [citado 10 oct 2020]. 553-562. Disponible desde: http://sah.org.ar/docs/2017/009-Linfomas.pdf

12. Eichenauer D, Aleman B, André M, et al. Hodgkin Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [Internet]. 2018 [citado 18 oct 2020]. 29 (Supplement 4). iv19-iv29. Disponible desde: https://doi.org/10.1093/annonc/mdy080
13. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, et al. Abeloff's Clinical Oncology [Internet]. Filadelfia: Elsevier Inc; 2014. Capítulo 105, Hodgkin Lymphoma; [citado 25 oct 2020]; p2018-2028.
14. División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud. Guías Clínica Linfoma en Personas de 15 años y más. 2013 [citado 03 nov 2020]. 5-29. Disponible desde: http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Linfoma-en-personas-de-15-a%C3%B1os-y-m%C3%A1s.pdf
15. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, et al. Hodgkin Lymphoma. J natl Compr Canc Ntew [Internet]. 2020 [citado 03 nov 2020]; 18 (6): 755-781. Disponible desde: https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0026
16. Gunderson LL, Tepper JE. Clinical Radiation Oncology [Internet]. 4ª ed. Elsevier. 2016. Cap 76, Hodgkin's Lymphoma; [citado 03 nov 2020]. p1506-1523. Disponible desde: https://doi.org/10.1016/B978-0-323-24098-7.00076-9
17. De Leval L, Jaffe ES. Lymphoma Classification. Cancer J [Internet]. 2020 [citado 17 nov 2020]; 26 (3). 176-82. Disponible desde: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32496451/
18. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. JCO [Internet]. 2014 [citado 17 nov 2020]; 32 (27): 3059-65. Disponible desde: https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2013.54.8800
19. Brice P, De Kerviler E, Friedberg J. Classical Hodgkin Lymphoma. The Lancet. 2021 [citado 24 nov 2020]. 1-7. Disponible desde: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32207-8
20. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual [Internet]. 8th ed. Chicago: Springer; 2017 [citado 13 dic 2020]. p473-75.
21. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e diretrizes terapéuticas do linfoma de Hodgkin no adulto [Internet]. 2021 [citado 13 dic 2020]; 5 (44): 1-3. Disponible desde: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/informe-sus-onco-janeiro-2021_0.pdf
22. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Clasification [Internet]. 1971. [citado 27 dic 2020]; 31 (11): 1860-1. Disponible desde: https://cancerres.aacrjournals.org/content/31/11/1860.full-text.pdf
23. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a Committee Convened To Discuss the Evaluation and Staging of Patients with Hodgkin's Disease: Cotswolds Meeting. J. Clin. Oncol. [Internet]. 1989 [citado 27 dic 2020]; 7 (11): 1630-6. Disponible desde: https://doi.org/10.1200/JCO.1989.7.11.1630
24. Eich HT, Diehl V, Görgen H, et al. Intensified Chemotherapy and Dose-Reduced Involved-Field Radiotherapy in Patients With Early Unfavorable Hodgkin's

Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 Trial. J. Clin. Oncol. [Internet]. 2010 [citado 12 ene 2021]; 28 (27): 4199-205. Disponible desde: https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.8018

25. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. Chemotherapy plus Involved-Field Radiation in Early-Stage Hodgkin's Disease. N Engl J Med [Internet]. 2007 [citado 12 ene 2021]; 357 (19): 1916-26. Disponible desde: https://doi.org/10.1056/NEJMoa064601
26. Hansclever D, Diehl V. A Prognostic Score For Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med [Internet]. 1998 [citado 12 ene 2021]; 339 (21): 1506-13. Disponible desde: https://doi.org/10.1056/NEJM199811193392104
27. Connors JM. Risk assessment in the management of newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma. Blood [Internet]. 2015 [citado 29 ene 2021]; 125 (11): 1693-99. Disponible desde: https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-537480
28. Muñoz A, Mañè KM, Viteri A, Barceló R. Introducción al tratamiento oncológico: indicaciones e intención de los tratamientos. Gac Med Bilbao [Internet]. 2003 [citado 29 ene 2021]; 100 (4): 133-138. Disponible desde: https://doi.org/10.1016/S0304-4858(03)74449-7
29. Pelayo BDC. Radioterapia externa: lo que el médico general debe saber. Rev med clin Condes [Internet]. 2013 [citado 05 feb 2021]; 24 (4): 705-14. Disponible desde: https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70210-4
30. Suárez P, Cerda L, Arellano S, Majlis A. QMT: Una guía para usted y su familia [Internet]. 5th ed. Chile. 2014 [citado 05 feb 2021].
31. Sociedad Española Oncología Médica. Guía De Práctica Clínica en Cuidados Continuos [Internet]. España; 2006. Capítulo 2, Agentes Antineoplásicos: Dosis, indicaciones y Efectos secundarios; [citado 09 feb 2021]; p27-57. Disponible desde: https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/documentacion/manuales/practicaclinica/cap2.pdf
32. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica [Internet]. 12th ed. McGraw-Hill; 2012 [citado 11 feb 2021]. p.1667-757.
33. Cervantes G, Ochoa FJ, Acosta A, et al. Guía para el manejo de antieméticos en oncología, hematología y radioterapia. GAMO [Internet]. 2016 [citado 27 feb 2021]. 15 suppl 2: 3-14. Disponible desde: https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-guias-manejo-antiemeticos-oncologiahematologia-radioterapia-X1665920111233451
34. Serra H, Roganovich JM, Rizzo L. Glucocorticoides: Paradigma de medicina traslacional. De lo molecular al uso clínico. Medicina (B. Aires) [Internet]. 2012 [citado 01 mar 2021]; 72 (2): 158-68. Disponible desde: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802012000200015
35. Colunga-Pedraza PR, Colunga-Predraza JE, Lozano-Morales RE, et al.Anticuerpos monoclonales en neoplasias hematológicas. Rev Hematol Mex [Internet]. 2017 [citado 01 mar 2021]; 18 (1): 16-24. Disponible desde: https://revistadehematologia.org.mx/article/anticuerpos-monoclonales-en-neoplasias-hematologica/

36. Reyes S, González K, Rodríguez C, et al. Actualización general de inmunoterapia en cáncer. Rev Med Chile [Internet]. 2020 [citado 07 mar 2021]; 148 (7): 970-8. Disponible desde: http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872020000700970
37. Leukemia & Lymphoma Society. Información sobre la inmunoterapia. Int J Mol Sci [Internet]. 2015 [citado 07 mar 2021]; 1-7. Disponible desde: https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/FS9S_Immunotherapy%20Facts_SPANISH_4_15FINAL.pdf
38. Witzig TE, Vukov AM, Habermann TM, et al. Rituximab therapy for patients with newly diagnosed, advanced-stage, follicular grade I non-Hodgkin's lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. J Clin Oncol [Internet]. 2005 [citado 08 mar 2021]; 23 (6): 1103-7. Disponible desde: https://doi.org/10.1200/JCO.2005.12.052
39. Miodosky M, Cruset S, Beligoy LE, et al. Administración de brentuximab vedotin en el mundo real en el linfoma de Hodgkin clásico y el linfoma anaplásico de células grandes sistémico en Argentina. Rev Hematol Mex [Internet]. 2020 [citado 10 mar 2021]; 21 (4): 179-94. Disponible desde: https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i4.4838
40. Ministerio de Sanidad, servicios sociales e igualdad. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Brentuximab (Adcetris®) [Internet]. 2014 [citado 25 abr 2021]; 1-8. Disponible desde: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-brentuximab-adcetris.pdf
41. FDA: U.S. Food & Drug Administration [Internet]. Maryland: Food & Drug Administration. Highlights of prescribing information Adcetris ® (brentuximab vedotin); 2019 [citado 25 abr 2021]. Disponible desde: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125388s100lbl.pdf
42. Sarmiento M, Torres V, Aránguiz N, et al. Guías Prácticas Clínicas: Para diagnóstico y tratamiento de Linfoma Hodgkin [Internet]. 2016 [citado 2021]: 1-22. Disponible desde: https://www.sochihem.cl/bases/arch1722.pdf
43. Seattle Genetics, Inc. BLA accelerated Approval number: 125399Orig1s000. Estados Unidos de América; license US 1853. 2011 Ago 19.
44. Asociación Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia. Guía de Linfomas 2017 [Internet]. España: Doing Soluciones Gráficas S.A; 2017 [citado 17 may 2021]: 108-15. Disponible desde: https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2017/11/13/GUIA_DE_LINFOMAS_CyL_2017.pdf
45. Sarmiento M, Sánchez M. Guías Prácticas Clínicas: Para el Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos [Internet]. 2017 [citado 17 may 2021]: 5-24. Disponible desde: https://www.sochihem.cl/bases/arch1690.pdf
46. Sociedad Española de Oncología Médica. Avances en tratamiento de soporte del paciente con cáncer. [Internet]. 2017 [citado 25 may 2021]: 1-4. Disponible desde: https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Avances_Cuidados_de_Soporte.pdf

47. Ministerio de Salud de Chile. Estrategia Nacional de Cáncer. Chile 2016. [Internet]. 2016 [citado 25 may 2021]: 45-52. Disponible desde: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/10/Estrategia-Nacional-de-Cancer-version-consulta-publica.pdf
48. División de Gestión de la Red Asistencial, Departamento GES y Redes de Alta Complejidad, Ministerio de Salud de Chile. Modelo de Gestión para el Funcionamiento de la Red Oncológica de Chile. [Internet]. 2018 [citado 09 jun 2021]: 5-32. Disponible desde: https://biblioteca.digital.gob.cl/handle/123456789/3634
49. Ley 19.966 Establece un Régimen de Garantías en Salud [Internet]. Santiago: Ministerio de Salud, 2004 [citado 09 jun 2021]. Disponible desde: https://www.bcn.cl/leychile/navegar?i=229834&f=2004-09-03&p=
50. Vergara N. Terminologías de codificación y su rol en la farmacovigilancia [Internet]. Boletín Nº10. Santiago: Unidad de comunicaciones ISP; 2017 [citado 19 ago 2021]. p6. Disponible desde: https://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/10/images/parte05.pdf
51. World Health Organization. Cancer Today [Base de datos en línea]. Francia: International Agency for Research on Cancer; c-2020 [2021; 2020-21]. Disponible desde: https://gco.iarc.fr/today
52. Instituto de Salud Pública. Boletín Vigilancia de Laboratorio: Estadísticas de farmacovigilancia de productos de síntesis química 2012-2015. [Internet]. 2016 [citado 24 ago 2021]; 6 (7): 1-5. Disponible desde: https://www.ispch.cl/sites/default/files/BoletinNoBiologico-01122016A.pdf
53. Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, Instituto de Salud Pública. Instructivo para la Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos 2020 [Internet]. 6ª Ed. Chile: MINSAL; 2020 [citado 26 ago 2021]. 13p. Disponible desde: https://www.ispch.cl/sites/default/files/INSTRUCTIVO_PARA_LA_NOTIFICACION_DE_SOSPECHAS_DE_REACCIONES_ADVERSAS_A_MEDICAMENTOS_2020.pdf.pdf

ANEXOS

ANEXO Nº1: GUÍA BÁSICA PARA LA INCLUSIÓN Y PRESENTACIÓN DE INFORMACIÓN EN GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA ONCOLÓGICAS CON ENFOQUE FARMACÉUTICO

Guía Básica

Para la inclusión y presentación de información en Guías de Práctica Clínica (GPC) oncológicas con enfoque farmacéutico

2021

ÍNDICE

	Página
1. Antecedentes / Introducción	71
2. Epidemiología	71
3. Diagnóstico	72
3.1. Sospecha diagnóstica	72
3.2. Factores de riesgo	72
3.3. Método Diagnóstico	72
3.3.1. Obtención de la muestra	72
3.3.2. Diagnóstico histopatológico	72
4. Estadificación	72
4.1. Estudio Inicial	73
4.2. Estadificación clínica	73
5. Criterios de inclusión y exclusión	74
6. Valoración paciente oncológico	74
6.1. Valoración y factores pronósticos	74
6.2. Evaluación estandarizada previa a tratamientos	74
7. Tratamientos	75
8. Evaluación de respuesta a tratamiento	80
8.1. Método de evaluación de respuesta a tratamiento	80
8.2. Criterios de evaluación de respuesta a tratamiento	81
9. Seguimiento	81
9.1. Seguimiento según años transcurridos tras remisión total	82
9.2. Seguimiento según tratamiento	82
9.2.1. Seguimiento según quimioterapia (QT)	83
10. Refractariedad y recaídas	83
11. Farmacovigilancia	83
11.1. Reacciones Adversas a medicamentos (RAM)	84
11.2. Interacciones	85
12. Notificación de sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos	87

El contenido de las guías de práctica clínica (GPC) debe estar enfocado en una atención integral y este debe ser presentado de manera clara y concisa, con un lenguaje sencillo para la correcta implementación por parte del equipo multidisciplinario de salud al que se encuentra enfocada la guía. Para lograr esto, en cada neoplasia que abarque la guía se recomienda integrar las áreas que se describen a lo largo del capítulo de la manera en que se detalla. De ese modo, también se favorece la estandarización de dichas guías y facilita la lectura a los profesionales que requieran información de distintas patologías.

Para la redacción se recomienda emplear el *Tall Man Lettering*, estrategia que favorece la diferenciación entre principios activos (PA) de escritura y pronunciación similar, minimizando el riesgo de error en la lectura y confusiones farmacológicas, situaciones que podrían ocasionar errores en la medicación. Para esto, se recomienda el listado de aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) y de manera complementaria el listado publicado en el año 2016 por el *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP).

Si la neoplasia se encuentra incluida en GES se recomienda finalizar cada capítulo adjuntando un recuadro con información resumida que sea referente a la sección y se encuentre descrita explícitamente en la ley. En caso de existir prestaciones cubiertas por el Estado y concernientes al apartado se sugiere incluir otro recuadro con dicho listado.

1. ANTECEDENTES / INTRODUCCIÓN

Esta sección contiene la definición de la neoplasia y sus clasificaciones (si tuviese) a modo de contextualización. Se puede incluir la morfología, fisiopatología y/o patogénesis donde la profundización dependerá del alcance y los objetivos que presente la GPC.
También puede contener un resumen o punteo de los cambios relevantes que han ocurrido en el transcurso de los años como el aumento de sobrevida por un nuevo tratamiento, cambios en su estadificación o forma de diagnóstico, cambios en los esquemas de rescate, entre otros. Es clave abarcar esta información de manera más completa en su respectivo subcapítulo.

Para estandarizar el orden en que se entrega la información, se sugiere exponerla de igual forma que se ha descrito: definición, clasificaciones, morfología, fisiopatología y/o patogénesis, resumen de cambios relevantes, información GES.

2. EPIDEMIOLOGÍA

Se sugiere incluir el dato duro de prevalencia, incidencia, sobrevida y mortalidad indicando el año en el que se ha obtenido dicho valor. Es importante integrar los datos a nivel mundial, regional y nacional cuando sea posible. Al final del segmento se recomienda integrar una tabla comparativa de los valores presentados para facilitar la lectura.

3. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico precoz de las neoplasias aumenta la probabilidad de recibir tratamiento de forma oportuna, mejorando así el pronóstico de supervivencia y la calidad de vida.

3.1. SOSPECHA DIAGNÓSTICA

Para facilitar la detección precoz es recomendable incluir los signos y síntomas que sugieren la presencia de un cáncer no diagnosticado. Se recomienda enlistar los signos y síntomas diferenciando los comunes de los inusuales y los de aparición en estadíos tempranos con los de aparición tardía. Luego de esto se recomienda incluir, también en formato de lista, los estudios (exámenes, tratamientos, entre otros) a los que se recurre para comprender la situación clínica en una primera instancia.

3.2. FACTORES DE RIESGO

Se recomienda incluir una lista de factores de riesgo oncológicos con los que pueda contar el paciente, los cuales servirán para contrastar los síntomas presentados y esclarecer las sospechas.

3.3. MÉTODO DIAGNÓSTICO

3.3.1. OBTENCIÓN DE LA MUESTRA

Se recomienda especificar el procedimiento detallando los exámenes orientativos y/o confirmatorios de dicha neoplasia. Se deben incluir tanto los exámenes *gold standard* como los de segunda y tercera línea de la manera en que se encuentran recomendados en la evidencia clínica encontrada.

3.3.2. DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

Se deben incluir tanto el estudio *gold standard* como los de segunda y tercera línea de la manera en que se encuentran recomendados en la evidencia clínica encontrada.

Se sugiere incorporar la clasificación histopatológica acompañada de una breve descripción de las características usualmente detectadas en el tejido estudiado.

4. ESTADIFICACIÓN

La estadificación del cáncer se puede realizar por múltiples pruebas y estas varían según el tipo de cáncer (sólido o hematológico), su fisiopatología y las zonas que afecta o abarca.

4.1. ESTUDIO INICIAL

Es importante contemplar un listado de estudios (incluyendo los de diagnóstico) destacando en qué casos se prefieren unos sobre otros y detallando cuando un examen es obligatorio o recomendado. También se deben incluir aquellos exámenes de patologías que modifican o interfieren el tratamiento.
Se sugiere organizarlos según tipos de examen, por ejemplo:

Exámenes de laboratorio (obligatorios)
- Hemograma completo.
- Glicemia.
- Serología VIH.
- Orina completa.
- Etc.

Imágenes
- TC de Tórax.
- Resonancia magnética (recomendada).
- Radiografía de Tórax.
- Etc.

Biopsias
- Médula Ósea.
- Ganglio linfático: Debe realizarse por biopsia quirúrgica/excisional. Las biopsias core con aguja no se recomiendan, a menos que esta sea la única forma segura de obtener material diagnóstico.
- Etc.

Otros
- Estudio histopatológico e inmunohistoquímico de la biopsia.
- Prueba de función pulmonar (**obligatoria en caso de esquema BEACOPP**).
- Evaluación odontológica.
- Etc.

4.2. ESTADIFICACIÓN CLÍNICA

Para realizar una estadificación adecuada debe realizarse una anamnesis clínica y examen físico completo que incluya la evaluación de todas las áreas posiblemente afectadas.

Existen distintos sistemas de estadificación según la neoplasia abordada, sin embargo, se debe escoger aquel que se implemente a nivel nacional o en su defecto, el que recomiendan las organizaciones reconocidas nacional e internacionalmente. Se recomienda presentarlo en formato de tabla para facilitar el proceso.

A modo de ejemplo, el método estándar para la estadificación de tumores sólidos es el sistema TNM elaborado por la AJCC (*American Join Comittee on Cancer*), el cual tiene la finalidad de clasificar los

tipos de tumores, orientar el manejo clínico y terapéutico, pronóstico y evaluación de la enfermedad en base al tumor primario (T), tumor/es en ganglio/s (N) y metástasis (M) definiendo el curso anatómico de la enfermedad y sus estadíos.

5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Es necesario describir en qué tipo de pacientes se pueden aplicar las recomendaciones presentes en la guía y en qué casos es preferible buscar otras directrices que concuerden con situaciones especiales.
Se recomienda desarrollar la sección mediante un punteo o la enumeración de los criterios de inclusión y exclusión, los cuales dependen netamente de las recomendaciones elaboradas.

6. VALORACIÓN DEL PACIENTE ONCOLÓGICO

6.1. VALORACIÓN Y FACTORES PRONÓSTICOS

Cuando se ha determinado el tipo y estadío de la neoplasia es necesario determinar qué tan favorable o adverso es el panorama oncológico. El pronóstico se realiza en base a los exámenes solicitados en el proceso de diagnóstico/estadificación y en distintas escalas, tablas, factores y cálculos que varían según la neoplasia en estudio.
Se deben seleccionar aquellos factores que se aplican a nivel nacional en dicha neoplasia o en su defecto, las que sean recomendadas por las organizaciones internacionales del cáncer. Esta valoración tiene tal relevancia que puede influir en la elección de tratamiento, por lo que es importante que sea determinada de manera inequívoca.
Se recomienda disponer la información de manera que la sección comience describiendo los estadíos iniciales de pronóstico favorable y finalice con los estadíos avanzados de pronóstico desfavorable.

6.2. EVALUACIÓN ESTANDARIZADA PREVIA A TRATAMIENTOS

Si bien, ninguna escala puede predecir con precisión el comportamiento del paciente frente a un tratamiento, una evaluación estandarizada permite conocer el estado funcional del paciente, guiar la toma de decisiones, mejorar la administración de recursos y disminuir las eventuales inequidades en el acceso a tratamiento.
La siguiente lista de instrumentos puede ser empleada para favorecer la toma de decisiones respecto al inicio de alguna terapia en pacientes con cáncer:

1. Estimación de expectativa de vida.
2. Evaluación de tolerancia a tratamientos.
3. Intervenciones disponibles para mejorar desenlaces.
4. Funcionalidad/Performance Status (PS).*1*
5. Valoración mental.
6. Análisis sobre red de apoyo.

1 El PS de un paciente se define como el nivel de actividad que puede realizar y su capacidad para autocuidado. Este se mide a través de escalas que contemplan actividad física, autocuidado y capacidad de realizar trabajos livianos, entre otros.

7. TRATAMIENTOS

La terapia a emplear en un paciente se encuentra determinada por el tipo de paciente y su valoración, la neoplasia y sintomatología presente, el manejo clínico posible, las expectativas de vida y las preferencias del paciente, entre otros. Se recomienda incluir las distintas alternativas disponibles indicando la intención del tratamiento (curativa, de control o paliativa).
Los tratamientos complementarios se pueden incluir mientras cuenten con validación vigente por distintas organizaciones de reconocimiento internacional y sean factibles de implementar teniendo en cuenta la realidad chilena.

Previo a la descripción de las terapias recomendadas en la guía se sugiere incluir un segmento de "consideraciones generales previas" que se debiesen tener en cuenta respecto a los tratamientos disponibles y descritos en la guía.

Se recomienda ordenar los tratamientos de la siguiente manera:

1. Quimioterapias (QT)

- Estadío I
  - Tratamiento de primera línea
  - Tratamientos de segunda/tercera línea
  - Tratamientos complementarios

- Estadío II
  - …

- …

- Casos especiales (ej. pacientes VIH [+])
  - Consideraciones relevantes
  - Tratamiento de primera línea
  - …

Se destaca la quimioterapia (QT) como tratamiento principal, no obstante, esta puede ser acompañada de radioterapia (RT) u otras terapias complementarias las que deben ser descritas de manera breve dentro de la misma sección.

Se recomienda incluir un cuadro resumen de cada esquema antineoplásico al que se haga alusión en la GPC. Este debe presentar la información necesaria para su administración como lo es la frecuencia de administración, el orden de administración, los principios activos (tanto los antineoplásicos como los de soporte), las dosis, los días de administración, el volumen a infundir (si

corresponde), la vía de administración, la técnica y el tiempo de administración. Además se debe señalar aquellos medicamentos que no cuentan con cobertura financiera del Estado.

En caso de que el esquema se emplee en más de un estadío o tipo de cáncer, este se incluirá en formato de "cuadro resumen" solo una vez (la primera vez que sea descrito y recomendado) y solo se realizará una referencia a este en las siguientes aplicaciones terapéuticas donde se mencione.
Se recomienda emplear la misma lógica con los segmentos de: protocolos de desensibilización, ajuste de dosis, riesgo emético y cobertura financiera. En caso de que en una posterior aplicación la cobertura financiera de los medicamentos varíe, esta debe ser indicada de manera explícita sin la necesidad de incluir el recuadro.

Tabla Nº1. Ejemplo de cuadro resumen sobre esquema GemOx

Esquema GemOx – Frecuencia: 14 o 21 días						
Orden de adm	**Principio activo**	**Dosis**	**Adm (día/s)**	**Suero/ volumen**	**Vía de adm**	**Técnica y tiempo de adm**
1	Clorfenamina	10 mg/d	1	SF 500 mL	EV	Bolo (≥15 min)
	Dexametasona	4 mg/d				
	Ondasetrón u otro bloqueador de los receptores 5HT-3	8 mg/d				
2	Gemcitabina	1.000 mg/m^2/d	1	SF 500 mL	EV	Infusión 60 min
3	Oxaliplatino	100 mg/m^2/d	1	SF 500 mL	EV	Infusión 120 min

Adm=administración; d=día; SF=suero fisiológico; EV=endovenoso; min=minutos.
Fármacos destacados en amarillo **no** presentan cobertura financiera en normativa vigente.

Información de hipersensibilidad

En caso de que el esquema contenga uno o más fármacos que requieran de una terapia de desensibilización se sugiere destacar y presentar dicha información en un recuadro llamativo. La información debe contemplar el riesgo que presenta el fármaco, recomendaciones y qué hacer en caso de hipersensibilidad.

Tabla Nº2. Ejemplo de protocolo de desensibilización para rituximab

PROTOCOLO DE DESENSIBILIZACIÓN PARA RITUXIMAB

RiTUXimab está asociado con reacciones de infusión: síndrome de lisis tumoral (SLT), síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y distintas reacciones de hipersensibilidad (RH), cuadros potencialmente fatales, donde los dos últimos son clínicamente similares entre sí.

Para limitar y detectar estos cuadros, se debe emplear un protocolo de desensibilización:

1. **NO** administrar sin diluir (se recomienda diluir en 250 mL suero fisiológico).
2. …
3. Primera infusión:
   a. Premedicación **obligatoria**: Antipirético (paracetamol) y antihistamínico (ej. clorfenamina). Se debe considerar la premedicación con corticoide (ej. betametasona) en caso de que el esquema quimioterapéutico no contenga uno.
   b. Iniciar infusión con 50 mg/h, si en **15 minutos** no se aprecia RAM, aumentar velocidad de infusión a 100 mg/h.
   c. Realizar control de signos vitales cada **30 minutos**.
   d. …
4. ….

En caso de presentar signos y/o síntomas de una RAM durante la infusión **disminuir velocidad (signos/síntomas leves–moderados[*1*]) o interrumpir infusión (signos/síntomas graves[*2*]).**

- En caso de disminución: La velocidad de infusión puede incrementarse cuando mejoren los signos/síntomas de RAM.
- En caso de interrupción: Administrar 4 mg de betametasona EV y luego, si es posible, reiniciar infusión a la mitad de la velocidad anterior.

Si se presentasen por segunda vez signos/síntomas graves asociados a la infusión, se debe evaluar la interrumpción del tratamiento.

[*1*] Síntomas/signos leves-moderados tales como fatiga, escalofríos, cefalea, mareos, prurito.
[*2*] Síntomas/signos graves tales como broncoespasmo, hipoxia, disnea grave, angioedema.

Otras consideraciones relevantes

Se sugiere incluir otras consideraciones relevantes respecto al tratamiento antineoplásico como lo son las recomendaciones de administración, advertencia de reacciones adversas graves, terapia de soporte en casos particulares y ajuste de dosis.

Ejemplo de consideraciones relevantes:

- Se recomienda realizar un lavado de vena con SF entre cada administración de antineoplásicos.
- Gemcitabina es un agente **mucotóxico**, evaluar periódicamente la mucosa bucal, nasal, estomacal u otras según clínica.
- …

Ejemplo de ajuste de dosis:

- En pacientes con bilirrubina sérica directa >3 mg/100 mL se recomienda disminuir la dosis de vinBLAStina al 50%.
- En caso de la DOXOrrubicina se debe considerar:
  - Si bilirrubina 1,2–3,0 mg/dL: Primera dosis se reduce en un 25% de la habitual.
- …

Tabla Nº3. Ejemplo de ajuste de dosis para esquema ABVD según hemograma

		Dosis (%)			
Neutrófilos (x mm³)	**Plaquetas (x mm³)**	**DOXOrrubicina**	**Bleomicina**	**VinBLAStina**	**Dacarbazina**
> 1.500	**> 100.000**	100	100	100	100
1.000 – 1499	**75.000 – 99.999**	75	100	75	100%
< 1.000	**< 75.000**	Postergar 1 semana y proceder según nuevo hemograma			

Riesgo emético

Las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (CINV por sus siglas en inglés) son uno de los efectos secundarios que experimentan con más mayor frecuencia los pacientes sometidos a quimioterapia (QT) y el miedo es tal que suelen desarrollar angustia y/o ansiedad por la posibilidad de presentar estos síntomas lo que puede causar retraso o rechazo por parte de estos respecto a terapias potencialmente útiles y/o curativas. Es por esto que se recomienda incluir un cuadro que indique el riesgo emético que presenta el esquema antineoplásico en cuestión.

Ejemplo riesgo emético mínimo:

MÍNIMO <10%	BAJO 10-30%	MODERADO 30-90%	ALTO >90%

Ejemplo riesgo emético bajo:

MÍNIMO <10%	BAJO 10-30%	MODERADO 30-90%	ALTO >90%

Ejemplo riesgo emético moderado:

MÍNIMO <10%	BAJO 10-30%	MODERADO 30-90%	ALTO >90%

Ejemplo riesgo emético alto:

MÍNIMO <10%	BAJO 10-30%	MODERADO 30-90%	ALTO >90%

Posterior al cuadro de riesgo emético, se sugiere nombrar la terapia de soporte recomendada por entidades de reconocimiento internacional que cuenten con guías específicas y actualizadas para CINV.

Ejemplo: Existen variados esquemas antieméticos antinauseosos; según el riesgo del esquema ABVD se propone la combinación entregada por la MASCC/ESMO que contempla un **antagonista de los receptores NK1 (aprepitant) + dexametasona + antagonista de los receptores 5HT–3 (ondasetrón)**.

Se pueden reducir o aumentar las dosis, asociar otros principios activos o cambiar de esquema antiemético antinauseoso según los requerimientos del paciente.

Para aquellos profesionales que necesiten más información al respecto, se debe destacar que existe un subcapítulo de CINV en la sección de Farmacovigilancia → Reacciones adversas a medicamentos (RAM) → Náuseas y vómitos.

Cobertura financiera

A modo resumen y para finalizar la información respecto al esquema, se sugiere incluir un cuadro que indique de manera ordenada si los medicamentos recomendados presentan cobertura monetaria por parte del Estado.

Tabla Nº4. Ejemplo de Cobertura financiera de medicamentos para esquema GemOx

Cobertura de medicamentos (esquema GemOx) según normativa nacional vigente

Fármaco	Cobertura financiera	Uso
Clorfenamina	S/C	Terapia de soporte
Dexametasona	GES	Terapia de soporte
Gemcitabina	S/C	Antineoplásico
Ondasetrón	GES (bloqueador de los receptores 5-HT3)	Terapia de soporte
Oxaliplatino	S/C	Antineoplásico

S/C: Sin cobertura financiera en legislación vigente (financiamiento particular).

2. Radioterapia (RT)

Se recomienda iniciar la sección con las consideraciones y recomendaciones generales tales como: el rol de la RT en el manejo de la o las neoplasias abordadas en la GPC, avances en la tecnología asociada a la RT, técnica de radiación a emplear, guías de radiación antineoplásica recomendadas.
Al igual que en la quimioterapia (QT) se debe indicar la intención del tratamiento (curativo, consolidación, de control o paliativo), las etapas en que se recomienda su empleo o si es un caso especial, dosis sugeridas y consideraciones respecto a la terapia y etapa/caso en particular.

8. EVALUACIÓN DE RESPUESTA A TRATAMIENTO

Es necesario reconocer cuando un tratamiento ha tenido los efectos esperados, ha presentado un cambio parcial o no ha alterado el curso de la patología. Para lograrlo, se debe describir el método y los criterios de evaluación de respuesta al tratamiento los cuales suelen variar entre las distintas neoplasias, sin embargo, suelen encontrarse estandarizados para cada cáncer en libros o artículos de revisión.

8.1. MÉTODO DE EVALUACIÓN DE RESPUESTA A TRATAMIENTO

Indicar el método de evaluación recomendado como primera línea junto a su periodicidad para determinar la respuesta. Si dicho método cuenta con alguna escala evaluativa es necesario incorporarla junto a la interpretación del resultado y las posibles formas de confirmación (si corresponde). Se sugiere nombrar el método de evaluación empleado en segunda línea pero sin mayores detalles.

A modo de ejemplo se incorpora la escala *Deauville* y la interpretación de sus resultados cuando el método evaluativo es un PET-TC en un paciente con linfoma y se finaliza señalando la alternativa cuando no se puede realizar dicho método de evaluación.

Tabla Nº5. Escala *Deauville* para ajuste de terapia según PET-TC

Puntaje	Hallazgos
1	No capta.
2	Capta menos que o igual a mediastino.
3	Capta más que el mediastino pero menos que o igual a hígado.
4	Captación moderadamente aumentada comparada con el hígado, en cualquier sitio.
5	Captación marcadamente aumentada comparada con el hígado y/o nuevas lesiones.
X	Nuevas áreas de captación improbablemente relacionadas a linfoma.

Interpretación de resultados

Conducta según puntaje de la escala *Deauville*:
- Puntaje 1–2: PET negativo; respuesta metabólica completa post tratamiento.
- Puntaje 3: Respuesta variable; literatura indica respuesta metabólica completa en pacientes con tratamiento estándar.
- Puntaje 4–5: PET positivo; falla al tratamiento.

Conducta según resultado del PET–CT:
- PET–CT negativo intratratamiento: Evaluar solo con TAC al final de la QT.
- PET–CT positivo: Realizar PET–CT al final del tratamiento y biopsiar la zona captante, previo a comenzar esquema de segunda línea.
- PET–CT capta **solo** en la zona del diagnóstico: Realizar RT a esa zona de manera complementaria.

También es necesario destacar que el **resultado PET–CT (+) debe confirmarse con biopsia** antes de considerar una conducta terapéutica determinada. El mayor valor del PET–CT es su valor predictivo negativo (95%).

Si no hay opción de realizar PET–CT: Evaluar respuesta entre el segundo y tercer ciclo y también al sexto u octavo ciclo con TAC de los sitios comprometidos y biopsia ósea si corresponde.

8.2. CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE RESPUESTA A TRATAMIENTO

En este apartado se incluyen aquellos criterios que indican remisión completa (RC), remisión parcial (RP), enfermedad estable (EE), enfermedad progresiva o refractaria (EP/ER) para la neoplasia en cuestión. Esta información se obtiene fácilmente en libros oncológicos o artículos de revisión y suelen encontrarse estandarizados.

9. SEGUIMIENTO

El objetivo de realizar un seguimiento clínico a pacientes que presentaron una neoplasia se basa principalmente en detectar de forma temprana una posible recaída e iniciar los estudios para el tratamiento de esta además de identificar o controlar las reacciones adversas que pueden ser asociadas a los agentes antineoplásicos empleados.

Pese a que mundialmente se recomienda un seguimiento individualizado, en aquellos pacientes que logren remisión completa, según las circunstancias clínicas como la edad del paciente, el *performance status* (PS)[*1*] y la modalidad inicial de tratamiento, existen listados recomendados de exámenes y evaluaciones, según la neoplasia presentada, que deben ser realizados en los pacientes.

Se sugiere alentar a los pacientes a que busquen asesoramiento sobre temas relacionados con la supervivencia, los efectos a largo plazo, hábitos de salud y problemas psicosociales.

Se recomienda que el paciente reciba un resumen (práctico) del tratamiento al que fue expuesto una vez finalizada la terapia, incluyendo información básica de la RT, dosis acumulada de fármacos altamente tóxicos e incluso los órganos importantes que pueden verse afectados en un futuro.

[*1*] El PS de un paciente se define como el nivel de actividad que puede realizar y su capacidad para autocuidado. Este se mide a través de escalas que contemplan actividad física, autocuidado y capacidad de realizar trabajos livianos, entre otros.

La información contenida en este capítulo se debe dividir según el tiempo transcurrido desde el alta médica por remisión total y según el o los tratamientos empleados. Se sugiere emplear listados y tablas siempre que sea posible para facilitar la lectura del capítulo.

A modo de ejemplo se describe el seguimiento del primer y segundo año luego de la remisión total de Linfoma Hodgkin y el seguimiento cuando se ha empleado quimioterapia (QT) con agentes alquilantes y antraciclinas.

9.1. SEGUIMIENTO SEGÚN AÑOS TRANSCURRIDOS TRAS REMISIÓN TOTAL

PRIMER Y SEGUNDO AÑO

- Control clínico con evaluación bioquímica cada 3 meses.
- No hay beneficios de controlar con TAC o PET–TC si el paciente está asintomático y el PET–TC posterior al término de las terapias (QT y/o RT) fue negativo.
- En caso de recaída, se repetirá la evaluación inicial (excluyendo biopsias negativas) y el paciente oncológico será clasificado según el criterio de respuesta descrito en el capítulo 8 “evaluación de respuesta a tratamiento”.

9.2. SEGUIMIENTO SEGÚN TRATAMIENTO

Listado recomendado de controles y exámenes para monitorear recaídas tardías o efectos adversos relacionados al tratamiento dependiendo de la zona irradiada y los fármacos antineoplásicos empleados.

9.2.1. SEGÚN QUIMIOTERAPIA (QT)

- **QT con agentes alquilantes (ej. ciclofosfamida):**

Monitorizar	Control y exámenes recomendados	Periodicidad
Gonadotropinas	FSH	Según clínica (ej. amenorrea, infertilidad)
	LH	
Hormonas sexuales	Estradiol	
	Testosterona	

FSH=hormona folículo estimulante; LH=hormona luteinizante.

- **QT con antraciclinas (ej. doxorrubicina):**

Monitorizar	Control y exámenes recomendados	Periodicidad
Corazón	ECG basal (con evaluación de intervalo QTc)	Finalizada la terapia y luego según clínica
	ECHO basal	Finalizada la terapia y luego según clínica, dosis de radiación y dosis acumulada de antraciclinas

ECG=electrocardiograma; ECHO=ecocardiograma.

10. REFRACTARIEDAD Y RECAÍDAS

Cuando se determina que un paciente presenta una neoplasia progresiva o refractaria se debe estadificar de manera completa y realizar una nueva valoración del paciente (al igual que en el diagnóstico) incluyendo una nueva biopsia para confirmar el estado y descartar cambios histológicos. En estos casos es común que las terapias y/o esquemas empleados cambien en relación a los que se utilizan cuando recién se diagnostica el cáncer.

Previo a la descripción de las terapias de rescate recomendadas en la guía se sugiere incluir un segmento de "consideraciones generales previas" que se debiesen tener en cuenta respecto a los tratamientos que se describen en el capítulo.

Se recomienda incluir la información de los esquemas tal y como se señala en el capítulo 7, con la única diferencia de que cada esquema de rescate debe contemplar su propia evaluación de respuesta al tratamiento.

Se sugiere que el último subcapítulo considere las alternativas de tratamiento de rescate que, si bien aún no se encuentran autorizadas en Chile para su uso en la neoplasia abarcada en la GPC, internacionalmente han demostrado potencial para ser incluidos como una opción de tratamiento. Cada esquema o medicamento en particular debe indicar su actividad farmacológica, naturaleza y/o mecanismo de acción resumido, la indicación terapéutica, esquema recomendado (posología, vía de administración, número de ciclos, entre otros), reacciones adversas a medicamentos (RAM) más comunes y los motivos de suspensión de un fármaco, de un ciclo o del tratamiento por completo.

Para robustecer la información se pueden nombrar o enlistar las autorizaciones internacionales con las que cuenta dicho medicamento o esquema para la neoplasia abordada e/o incluir información respecto a investigaciones en curso. También se sugiere indicar si cuenta con registro ISP o si puede ser importado.

11. FARMACOVIGILANCIA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la farmacovigilancia como "la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro posible problema relacionado con los fármacos".

Su alcance a ha crecido notablemente en los últimos tiempos y ahora se considera que incluye los siguientes dominios:

- Reacción adversa asociada a medicamentos (RAM) o eventos adversos.
- Interacción entre medicamentos.
- Falta de efectividad de los medicamentos.
- Errores de medicación.
- Medicamentos fasificados o de calidad inferior o subestándar.
- Uso indebido y/o abuso de medicamentos.

Los productos en consideración van más allá de los medicamentos convencionales, pues también se incluyen medicamentos en base a plantas medicinales, otros productos tradicionales y

complementarios, productos biológicos, vacunas, hemoderivados o productos de sangre y dispositivos médicos.

En Chile, el Instituto de Salud Pública (ISP) se adhiere a esta definición y busca promover el uso racional y seguro de los medicamentos a través de la farmacovigilancia.
La farmacovigilancia es un pilar fundamental en la práctica clínica, pues mejora la calidad de la atención sanitaria y se ha vuelto indispensable para afrontar los nuevos desafíos debido al progresivo aumento en la variedad de medicamentos, los cuales tienen RAM desconocidas y a veces, impredecibles.

Para efectos prácticos, se sugiere que el capítulo abarque la farmacovigilancia pasiva a través de la detección y manejo general de las reacciones adversas asociadas a medicamentos (RAM) considerados antineoplásicos y la interacción de estos con otros tipos de medicamentos.

11.1. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) se consideran efectos no deseados y perjudiciales ocasionados por un fármaco utilizado en dosis terapéuticas. La presencia de reacciones adversas a medicamentos es muy común con el uso de citostáticos e influyen en gran medida en la calidad de vida de los pacientes. Su detección precoz y tratamiento adecuado mejora la adherencia a las terapias, evita complicaciones y disminuye el impacto en la calidad de vida.

En este sub capítulo se sugiere describir en orden alfabético las reacciones adversas asociadas a los agentes antineoplásicos incluidos en los esquemas de quimioterapia de primera línea (no se contempla esquemas de rescate). Se deben seleccionar aquellas RAM que afectan de manera importante la calidad de vida del paciente, pueden poner en peligro la vida del individuo y/o requieren atención médica. Sumado a tales características, se recomienda seleccionar aquellas que presentan mayor incidencia según literatura.

Para la detección de una o más reacciones adversas a medicamentos (RAM) y su manejo se sugiere un mínimo de tópicos a abarcar por cada una de estas y una disposición como la que se señala a continuación:

a) Introducción; esta puede incluir las definiciones necesarias para entender la RAM
b) Agentes terapéuticos causantes; estos se pueden diferenciar entre ellos por la intensidad, frecuencia, duración u otras características que influyan en la reacción adversa como tal.
c) Incidencia
d) Inicio y/o duración; refiere a cuánto demora en aparecer y cuánto tiempo suele estar presente
e) Factores de riesgo; estos se pueden subdividir dependiendo si se asocian al paciente, a la terapia, a condiciones o enfermedades u otras variables de importancia.
f) Signos y síntomas; estos se pueden diferenciar en tempranos o tardíos y agudos o crónicos.
g) Prevención
h) Evaluación y diagnóstico
i) Manejo y tratamiento
j) Suspensión de tratamiento
k) Seguimiento y monitorización

11.2. INTERACCIONES

La actividad o efecto de un agente antineoplásico puede verse alterado por la ingesta de alimentos y/o bebestibles, fitoterapia complementaria y por incompatibilidades fármaco–fármaco, entre otros. Esta concomitancia puede causar un fracaso terapéutico, producir una toxicidad que requiera monitorización y/o tratamiento e incluso poner en peligro la vida del paciente por lo que es necesario reconocer aquellas interacciones clínicamente relevantes.

Su conocimiento en la práctica clínica oncológica es fundamental, pues los pacientes con neoplasias activas tienen un gran riesgo de sufrir fenómenos de este tipo. Entre los factores que predisponen una interacción se encuentran:

- La cantidad de fármacos que se asocian al tratamiento de estas patologías.
- El uso de medicinas complementarias sin control o conocimiento por parte del equipo de salud tratante.
- Las comorbilidades presentes en el paciente.
- Alteraciones en procesos de farmacocinética y/o farmacodinamia que pueden ser efecto de la patología y/o envejecimiento.
- Características de los agentes citostáticos como el estrecho índice terapéutico.

En este capítulo se plantea abordar las interacciones farmacológicas causadas por ingesta de alimentos y/o bebestibles, fitoterapia complementaria y por incompatibilidades fármaco–fármaco.

Se recomienda emplear la escala de riesgo de *Lexicomp*® para clasificar, en base al nivel de urgencia y las acciones a realizar, las posibles interacciones de los agentes antineoplásicos utilizados como primera línea de tratamiento con intención curativa en la neoplasia abordada en la GPC.

Tabla Nº6. Escala de riesgo por interacción de Lexicomp

Clasificación	Designación	Acción	Explicación
X	Contraindicado	Evitar asociación	Contraindicados para uso simultáneo.
D	Mayor	Considerar modificación de terapia	La interacción puede poner en peligro la vida y/o requerir atención médica. Se debe intervenir para minimizar o prevenir efectos adversos graves.
C	Moderado	Monitorizar terapia	La interacción puede resultar en una exacerbación de la condición y/o requerir un cambio en la terapia.
B	Menor	No requiere acción	La interacción tendría efectos clínicos limitados. En general, no requieren cambios importantes en la terapia.
A	Desconocido	-	Desconocido

Se sugiere que el primer subcapítulo sea desarrollado en orden alfabético y por cada medicamento antineoplásico empleado como primera línea de tratamiento en el cáncer incluido en la GPC. Se deben incluir las interacciones de clasificación "C", "D" y "X" y presencidir de aquellas que se originen con otros agentes antineoplásicos y medicamentos antirretrovirales dada la complejidad intrínseca y variabilidad de dichos tratamientos.

Para facilitar su lectura, se recomienda emplear una tabla informativa que contenga el agente o familia terapéutica o alimento/bebestible con el que interacciona, clasificación de la interacción, efecto potencial y recomendaciones. Se recomienda destacar con un sombreado distintivo aquellas interacciones de clasificación "X".

Tabla Nº7. Ejemplo cuadro de interacciones en base a un medicamento antineoplásico

Agente o familia terapéutica, alimento/bebestible	Clasificación	Efecto potencial	Recomendaciones
A			
B			
C	X		

El siguiente subcapítulo debe contener una tabla informativa por cada esquema antineoplásico empleado como primera línea de tratamiento con intención curativa. En este, se deben incluir aquellas interacciones de tipo "D" y "X" y presencidir de aquellas que se originen con otros agentes antineoplásicos y medicamentos antirretrovirales dada la complejidad intrínseca y variabilidad de dichos tratamientos. La tabla debe contener el agente o familia terapéutica o alimento/bebestible con el que interacciona, el antineoplásico involucrado, la clasificación de la interacción, el efecto potencial y las recomendaciones. Al igual que en el subcapítulo anterior, se recomienda destacar con un sombreado distintivo aquellas interacciones de clasificación "X".

Tabla Nº8. Ejemplo cuadro de interacciones en base a un esquema antineoplásico

Agente o familia terapéutica, Alimento/bebestible	Antineoplásico involucrado	Clasificación	Efecto potencial y recomendaciones
A			
B			
C		X	

Para complementar, se puede incluir un último subcapítulo con una tabla informativa que abarque la interacción de los quimioterapéuticos (en general) con los distintos tipos de vacuna (virus vivo/atenuado, inactiva, biosintética, otras) indicando su clasificación, efecto potencial y las

recomendaciones. Al igual que en los subcapítulos anteriores, se recomienda destacar con un sombreado distintivo aquellas interacciones de clasificación “X”.

Tabla Nº9. Ejemplo cuadro de interacciones entre antineoplásicos de manera general y vacunas

Tipo vacuna	Clasificación	Efecto potencial y recomendaciones
A		
B		
C	X	

12. NOTIFICACIÓN DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS

La importancia de notificar la aparición de reacciones adversas a medicamentos (RAM) radica en la necesidad de evaluar de manera continua el perfil de seguridad de los medicamentos, puesto que, al momento de su comercialización la información obtenida de los estudios clínicos en sus distintas fases no suele ser suficiente para predecir lo que pasará en la práctica clínica habitual en cuanto a la aparición de reacciones adversas poco frecuentes, de lento desarrollo y las que se originan por interacciones con otros fármacos, entre otras variables.

La subnotificación a nivel nacional por parte de los profesionales de salud puede ser causada por considerar que la RAM es leve o de poca importancia, la incertidumbre respecto a la causalidad del medicamento, la falta de tiempo o la suposición de que una notificación no hará una diferencia.

No obstante, una correcta educación y formación a los profesionales de la salud respecto a la importancia de notificar permite identificar RAM desconocidas o realizar cambios en el perfil de seguridad de las que ya han sido identificadas en los ensayos clínicos. Además, permite adoptar medidas oportunas para minimizar el riesgo de aparición de reacciones adversas como lo son realizar ajustes al tratamiento farmacológico, restringir el uso de un medicamento a situaciones específicas, suspender su comercialización o incluso retirarlo del mercado para garantizar que todos los medicamentos disponibles presenten una relación riesgo/beneficio favorable para la población.

El Instituto de Salud Pública (ISP) cuenta con un formulario de notificación de reacciones adversas disponible el que debiese ser incluido y descrito en cada guía de práctica clínica para concientizar al personal de salud. Es por esto que, en este capítulo es recomendable realzar la importancia de las notificaciones y facilitar la realización de estas indicando:

- ¿Por qué se debe notificar?
- ¿Qué es la notificación espontánea del Instituto de Salud Pública (ISP)?
- ¿Qué se puede notificar?
- ¿Quién puede notificar?
- ¿Cuál es el tiempo establecido para realizar una notificación?
- ¿Cómo rellenar y enviar una notificación?
- ¿Qué información se requiere para notificar?

Pese a que en los centros asistenciales el encargado de farmacovigilancia es quien debe velar por la correcta realización de las notificaciones, es importante mantener informado y hacer partícipe al equipo de salud para que canalicen sus sospechas de RAM y así robustecer el sistema seleccionado por el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) que busca mejorar la salud Pública a través del desarrollo de programas de evaluación, prevención y reducción de los efectos nocivos ocasionados por los medicamentos.

Para finalizar el capítulo se sugiere incluir la página oficial del Instituto de Salud Pública (ISP) en su sección de farmacovigilancia en caso de que el lector requiera mayor información.

ANEXO Nº2: PROPUESTA DE ACTUALIZACIÓN A LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA (GPC) DE LINFOMA HODGKIN CON ENFOQUE FARMACÉUTICO Y CONSIDERANDO LAS NECESIDADES DEL HOSPITAL DEL SALVADOR

Guía de Práctica Clínica

Linfoma de Hodgkin

Propuesta de protocolo clínico con mayor enfoque farmacéutico

2021

ÍNDICE

	Página
Alcance	92
Objetivos	92
Intención	92
Autor(es)	93
Directores – profesores guías	93
Conflicto de interés	93
1. Introducción	94
2. Epidemiología	94
3. Diagnóstico	95
3.1. Sospecha diagnóstica	95
3.2. Factores de riesgo	96
3.3. Método Diagnóstico	96
3.3.1. Obtención de la muestra	96
3.3.2. Diagnóstico histopatológico	97
4. Estadificación	99
4.1. Estudio Inicial	99
4.2. Estadificación clínica	100
5. Criterios de inclusión y exclusión	102
6. Valoración paciente oncológico	102
6.1. Valoración y factores pronósticos	102
6.2. Evaluación estandarizada previa a tratamientos	104
7. Tratamientos	104
7.1. Consideraciones previas	106
7.2. Quimioterapia	106
7.2.1. Esquema ABVD	107
7.2.2. Esquema R–CHOP	111
7.2.3. Caso especial: LH en pacientes VIH (+)	115
7.3. Radioterapia	116
8. Evaluación de respuesta a tratamiento	120
8.1. Método de evaluación de respuesta a tratamiento	120
8.2. Criterios de evaluación de respuesta a tratamiento	121
9. Seguimiento	122
9.1. Primer y segundo año	122
9.2. Tercer y cuarto año	122
9.3. Desde quinto año y de por vida	122
9.4. Seguimiento según tratamiento	123
9.4.1. Seguimiento según quimioterapia	123
9.4.2. Seguimiento según radioterapia	124

Página

10. Refractariedad y recaídas **127**
10.1. Esquema rescate ICE **128**
10.2. Esquema rescate ESHAP **131**
10.3. Esquema rescate GemOx **134**
10.4. Alternativas de tratamiento **136**
10.4.1. Brentuximab Vedotin **136**
10.4.2. Bendamustina **137**
11. Farmacovigilancia **138**
11.1. Reacciones Adversas a medicamentos (RAM) **139**
11.1.1. Alopecia **140**
11.1.2. Cardiotoxicidad **143**
11.1.3. Cistitis hemorrágica (urotoxicidad) **149**
11.1.4. Extravasación **154**
11.1.5. Mucositis oral **263**
11.1.6. Náuseas y vómitos **169**
11.1.7. Neuropatía periférica **180**
11.1.8. Neutropenia febril **184**
11.1.9. Toxicidad pulmonar **194**
11.2. Interacciones **201**
11.2.1. Según agente antineoplásico **201**
11.2.1.1. Bleomicina **201**
11.2.1.2. Ciclofosfamida **202**
11.2.1.3. Dacarbazina **205**
11.2.1.4. DOXOrrubicina **207**
11.2.1.5. PrediniSONA **210**
11.2.1.6. RiTUXimab **213**
11.2.1.7. VinBLAStina **214**
11.2.1.8. VinCRIStina **216**
11.2.2. Según esquema antineoplásico **217**
11.2.2.1. Esquema ABVD **217**
11.2.2.2. Esquema R–CHOP **220**
11.2.3. Caso especial: interacción de antineoplásicos con vacunas **224**
11.3. Notificación de sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos **225**
12. Bibliografía **230**

Alcance

Este documento es una guía con recomendaciones aplicables a personas >18 años que se encuentren en alguna de las siguientes condiciones:

- Sospecha de linfoma validada por un médico cirujano o especialista.
- Confirmación/diagnóstico de linfoma de Hodgkin.
- Tratamiento, independiente de su intención, para linfoma de Hodgkin.
- Remisión de linfoma de Hodgkin.

El escrito se encuentra dirigido a todo profesional de la salud que se desempeñe en un establecimiento asociado al Programa Nacional de Drogas Antineoplásicas del adulto (PANDA) y tenga responsabilidad en el manejo de individuos >18 años con sospecha o diagnóstico de linfoma de Hodgkin.

Objetivos

- Disponer de una Guía de Práctica Clínica (GPC) única para el Hospital del Salvador que abarque recomendaciones para la sospecha, manejo y seguimiento de linfoma de Hodgkin (LH).
- Disminuir la aparición de reacciones adversas asociadas a medicamentos (RAMs) y estandarizar el manejo de aquellas que se desarrollen y/o sean inevitables.
- Aportar recomendaciones basadas en evidencia científica disponible hasta el 2021 y según el contexto nacional.

Intención

Esta guía fue elaborada con la intención de reunir recomendaciones actualizadas y basadas en la evidencia científica para facilitar la toma de decisiones médicas en caso de sospecha o diagnóstico de linfoma de Hodgkin. Se reconoce la heterogeneidad en las características de los pacientes por lo que en ningún caso esta guía pretende ser la única fuente de decisiones médico terapéuticas, es por esto que, las medidas de cuidado en pacientes individuales debe ser determinado por aquellos profesionales competentes que se encuentren en el equipo tratante y cuenten con la información clínica del caso.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no aseguran un desenlace exitoso en cada paciente.

Toda información o recomendación descrita en esta guía se encuentra sujeta a cambios conforme avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular y según evolucionen los patrones de atención.

Autor(es)

Claudia Paola Naveas López
Interna Química y Farmacia, Universidad Nacional Andrés Bello (UNAB).

Directores – Profesores Guías

Jorge Ignacio Cienfuegos Silva
Químico Farmacéutico, Universidad de Chile.
Diplomado en Integración de la determinación social de la salud en la formulación y quehacer habitual de los programas: Analizando las causas de las inequidades en salud y la relevancia de la intersectorialidad para su abordaje. FLACSO.
Diplomado en Asuntos Regulatorios de Medicamentos, Productos Biológicos y Cosméticos. Universidad de Chile.
Diplomado en Gerencia Social y Políticas Públicas. FLACSO.
Diplomado en Economía de la Salud. FLACSO.
Diplomado en Formulación y Evaluación de Proyectos Sociales. FLACSO.
Profesor de Farmacoeconomía y Marketing, Escuela de Química y Farmacia Universidad Andrés Bello.

Ignacio Sánchez Lombardi
Químico Farmacéutico, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Magister en Farmacología, Universidad de Chile.
Candidato a Especialista en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica, Universidad de Chile.
Diplomado en Pedagogía en Ciencias de la Salud, Universidad Finis Terrae.
Farmacéutico Clínico de hematología y UPC, Hospital del Salvador.
Docente Unidad de Farmacia Clínica y Asistencial, Escuela de Química y Farmacia, Universidad Andrés Bello.

Conflicto de interés

Este manual ha sido elaborado de forma no remunerada por una estudiante de Química y Farmacia de la Universidad Andrés Bello como parte de su trabajo de titulación.
Ni la autora ni los profesores guías han declarado conflicto de interés respecto a los temas abordados en la GPC.

1. Introducción

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia de las células que normalmente existen en el tejido linfoide y que afecta los órganos del sistema inmunitario. Se caracteriza por la presencia de células neoplásicas mononucleadas (células de Hodgkin) y sus variantes polinucleadas (células de Reed-Sternberg), no obstante, estas solo representan el 0,1–1% de la población celular de linfoma.
Pese a que aún no se precisa su origen celular, existen numerosos estudios que refieren su comienzo en los linfocitos B activados de los folículos linfoides ganglionares.

Aunque su diagnóstico suele presentarse en estadíos avanzados es un cáncer hematológico altamente curable (80%) con quimioterapia (QT) y/o radioterapia (RT).

La clasificación histopatológica*1* otorgada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) contempla dos subtipos y un total de cinco variedades diagnósticas:

1) Linfoma de Hodgkin de Predominio linfocítico nodular (LHPLN)
2) Linfoma de Hodgkin clásico (LHC)
   a) Esclerosis nodular (EN)
   b) Celularidad mixta (CM)
   c) Rico en linfocitos (RL)
   d) Disminución linfocítica (DL)

*1**Para más información ver subcapítulo 3.2.2. Diagnóstico histopatológico.*

2. Epidemiología

Los siguientes datos epidemiológicos son en base a la información entregada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) al año 2018 y consideran solo a la población mayor de 15 años.

Tabla Nº1. Resumen de datos epidemiológicos al año 2018 (por 100 mil habitantes)

Zona geográfica	Incidencia		Mortalidad		Prevalencia a 5 años
	Tasa bruta	Tasa ajustada (ASR–W)	Tasa bruta	Tasa ajustada (ASR–W)	
Mundial	1,3	1,2	0,44	0,41	4,6
Sudamérica	2,0	1,9	0,49	0,46	7,1
Chile	1,6	1,5	0,55	0,45	6,2

ASR–W = World Age-Standarized Rate = Tasa estandarizada (ajustada) mundial ajustada por edad.

- Su prevalencia se encuentra entre los 20 y 40 años con una media de 37 años.
- La sobrevida global estimada es de un 80% a 5 años presentando una alta tasa de curación.

Dato GES:

- La incorporación del Linfoma Hodgkin (LH) al programa de Garantías Explícitas en Salud (GES) en el año 2004 aumentó el diagnóstico en etapas localizadas de manera significativa, aumentando de 35,24% a 43,75% lo que podría mejorar la sobrevida de la enfermedad.

3. Diagnóstico

3.1. Sospecha diagnóstica y factores de riesgo

3.1.1. Sospecha diagnóstica

El linfoma de Hodgkin (LH) suele ser una neoplasia asintomática en los primeros estadíos de la enfermedad, por lo que la sospecha diagnóstica se presenta en estadíos tardíos ante la manifestación de signos y síntomas.

Signos y síntomas comunes:

- Adenopatía indolora progresiva*1* (≥1 cm) que no responde a tratamiento farmacológico con antiinflamatorios y/o antibióticos (ATB) y persiste por ≥30 días.
- Presencia de "síntomas B": Fiebre intermitente sin motivo ≥38ºC, diaforesis nocturna persistente y/o pérdida de peso >10% del peso corporal en los último 6 meses.
- Sensación de masa abdominal (compromiso mediastinal).
- Esplenomegalia.
- Hepatomegalia.
- Lesiones pruriginosas o nódulos persistentes en la piel que no responden a tratamiento antialérgico (tópico y sistémico).
- Intolerancia al alcohol.

1 Se suele manifestar en los ganglios cervicales y con menor frecuencia en ganglios axilares, inguinales, retroauriculares y epitrocleares.

Signos y síntomas menos comunes (dependiendo del compromiso medular):

- Palidez mucocutánea asociada a síndrome anémico.
- Taquicardia.
- Disnea.
- Hemorragias asociadas a trombocitopenia.
- Procesos infecciosos asociados a neutropenia.

Estudio inicial de signos y síntomas:

- Exploración física (incluido anillo de *Waldeyer*) con examen de adenomegalias documentando tamaño y sitio.
- Solicitud de hemograma completo; debe incluir velocidad de eritrosedimentación (ESR por sus siglas en inglés).
- Radiografía de tórax (posibles adenopatías en mediastino).
- Scanner para adenopatías en retroperitoneo además de confirmar/detectar hepatomegalia y/o esplenomegalia.
- Verificar vacunación *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) por posible adenitis tuberculosa.
- Descartar adenopatías asociadas a otros focos infecciosos.

Dato GES:

- La atención se realiza en la red de prestadores establecidos según previsión.
- Ante sospecha de linfoma (determinada por un médico) se recomienda derivar a especialista hematólogo cirujano de nivel secundario en un **máximo de 2 semanas**.

3.1.2. Factores de riesgo

- Edad: mayor riesgo entre 20-29 años y >55 años.
- Infección por virus *Epstein-Barr* (EBV).*1*
- Trasplante de órganos.
- Patologías autoinmunes como artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES).
- Trastornos inmunológicos hereditarios.
- Tabaquismo.
- Infección por virus de inmunodeficiencia adquirido (VIH); mayor riesgo posterior a tratamiento antiretroviral altamente activo (HAART por sus siglas en inglés).
- Antecedentes familiares.

1 Adultos jóvenes afectados por el EBV tienen tres veces más riesgo de desarrollar LH.

3.2. Método diagnóstico

3.2.1. Obtención de la muestra

Independiente de la técnica seleccionada para la obtención de la muestra, el MINSAL recomienda que la biopsia se realice dentro de los **primeros 15 días** desde que fue solicitada.

Primera línea o Gold Standard

- **Biopsia excisional ganglionar** y/o de tejido extra ganglionar con sospecha de afección. El material obtenido debe ser el suficiente para ser fijado en formalina.

Segunda línea

- **Biopsia con aguja gruesa** se puede considerar adecuada, no obstante, proporciona tejido limitado para el análisis histológico.
- **Biopsia core** se puede considerar válida cuando sea la única forma segura de obtener una muestra.

Tercera línea

- **Biopsia por aspiración con aguja fina (AAF)** es insuficiente y se debe evitar para un diagnóstico definitivo. Su uso se permite solo en casos puntuales y siempre asociada a una evaluación inmunohistoquímica. Debe ser validada por un hematólogo o citopatólogo.

3.2.2. Diagnóstico histopatológico

Primera línea o Gold Standard

- El **estudio histológico** asociado a un **estudio inmunohistoquímico** es esencial para determinar el subtipo de linfoma en base a la clasificación otorgada por la Organización Mundial de la Salud.

En la evaluación morfológica de las células presentes en el infiltrado la presencia de linfocitos predominantes (LP) refiere un diagnóstico de LH de predominio linfocítico nodular (LHPLN) mientras que la presencia de células de Reed-Sternberg (RS) indica un diagnóstico de LH clásico (LHC). En este último, el número y grado de atipia de las células RS y su entorno inflamatorio celular establece la variante histológica del LH clásico presente. No obstante, el diagnóstico diferenciado respecto a la variante de LHC no suele ser clínicamente relevante.

Tabla Nº2. Clasificación histológica del Linfoma de Hodgkin

Tipo de linfoma Hodgkin		Características histológicas
Predominio linfocítico nodular (LHPLN)		Escasas células HRS y linfocitos maduros reactivos. Se conserva disposición nodular normal de los folículos linfoides. La OMS considera las formas nodulares y difusas.
Clásico (LHC)	**Esclerosis nodular (EN)**	Presencia de bandas gruesas de tejido fibroso y células HRS en un espacio claro y retraído. Esta variación de la célula HRS se conoce como **célula lacunar**.
	Celularidad mixta (CM)	Mezcla de células HRS con células no neoplásicas, histiocitos, neutrófilos, células plasmáticas, eosinófilos y linfocitos. Existen focos de necrosis. Suele ser EBV (+) en 40-70% de los casos. Frecuente en personas VIH (+).
	Rico en linfocitos (RL)	Semejan un cuadro intermedio entre celularidad mixta y predominio linfocitario. Las células HRS son escasas y los neutrófilos, células plasmáticas y eosinófilos son perivasculares. A veces conservan la imagen nodular de un pequeño centro germinal reactivo. Los linfocitos son de tipo "B" y ocupan la parte externa del folículo linfoide en manto.
	Disminución linfocítica (DL)	Abundantes células HRS, grandes, deformes y pleomórficas mezcladas con áreas hipocelulares de material fibrilar, así como una sustancia amorfa eosinofílica no refringente. Se reconocen las variedades de esclerosis difusa y la celular. Asociado a personas VIH (+).

OMS: Organización Mundial de la Salud; HRS: Células de *Hodgkin* y *Reed-Sternberg*; EBV: Virus *Epstein-Barr* ; VIH: Virus Inmunodeficiencia Adquirida.

En la detección de marcadores/proteínas se suele presentar un inmunofenotipo habitual para el LHPLN y otro (con mayor variabilidad) para las cuatro variantes del LH clásico.

Para este estudio inmunohistoquímico se recomienda como panel básico: CD45 (LCA), CD20, CD3, CD10, CD15, CD30, BCL2, BCL6, Ki-67, ciclina D1, CD138, kappa/lambda, HHV8.

Tabla Nº3. Inmunofenotipos habituales de linfoma de Hodgkin clásico (LHC) y linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular (LHPLN)

Subtipo de Linfoma Hodgkin (LH)	Inmunofenotipo habitual	
	(+)	(-)
LH Clásico[*1*]	CD15 CD30 PAX-5 (débil)	CD20 CD3 CD45
LH Predominio linfocítico nodular (LHPLN)	CD20 CD45 CD79a BCL6 PAX-5	CD3 CD15 CD30

[*1*]Presenta un inmunofenotipo variable.

Se puede requerir de un panel más extenso de indicadores, especialmente en caso de diagnósticos equívocos.

Dato GES:

- El diagnóstico confirmatorio debe entregarse en un **máximo de 35 días** desde la sospecha de linfoma.

Prestaciones GES para el diagnóstico:

- Mediastinotomía exploradora ant. o post. c/s biopsia (proc. aut.) para linfoma de ubicación mediastínica.
- Biopsia quirúrgica ganglionar en cualquier región; periférica, superficial o profunda (proc. aut.).
- Estudio histopatológico con técnicas histoquímicas especiales por cada órgano (incluye descalcificación).
- Consulta integral de especialidades en medicina interna, subespecialidades, oftalmología, neurología, oncología (centro de alta complejidad).
- Estudio histopatológico corriente de biopsia diferida (por cada órgano).
- Estudio histopatológico con técnicas de inmunohistoquímica o inmunofluorescencia (por cada órgano).

4. Estadificación

4.1. Estudio Inicial

Valoración general:
- Anamnesis.
- Exploración física.
- Valoración comorbilidades.

Exámenes de laboratorio / pruebas complementarias analíticas:
- **Hemograma completo con velocidad de eritrosedimentación (ESR).**
- Perfil bioquímico: **Albúmina sérica** – Creatinemia - Glicemia – Nitrógeno ureico – Urea – Ácido úrico - **GOT** – **GPT** – **GGT** – **Fosfatasa alcalina** – Colesterol total – Bilirrubina total – **LDH** – Calcio – Fósforo – **Proteinemia total** – B2 microglobulina – inmunoglobulinas.
- Orina completa.
- Serologías virales: **VIH** – **VHC** – **VHB.**
- Función tiroidea.

Aquellos exámenes **resaltados** son considerados obligatorios para un adecuado diagnóstico y estadificación.

Imágenes:
- Radiografía de tórax (recomendada; relevante en caso de masa mediastínica grande).
- TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis.[*1*]
- Cintigrama óseo (según corresponda).
- PET-TC basal (muy recomendado).[*2*]
- ECG bidimensional con evaluación de fracción eyección ventricular izquierdo (FEVI) (recomendado; **obligatorio** en caso de quimioterapia basada en doxorubicina).[*3*]

[*1*] Es necesario proporcionar las medidas bidimensionales de todas las lesiones superiores a 1,5 cm; las de menor tamaño pueden ser obviadas.
[*2*] Alternativa a TAC; es de mayor utilidad para estadificar LH en la mayoría de los casos.
[*3*] En caso dudoso, se sugiere realizar RMN cardiaca.

Biopsias: (omitir si paciente fue evaluado con PET–TC)
- Biopsia excisional de ganglio o tejido.
- Biopsia médula ósea unilateral con o sin aspirado (>2 cm largo).[*1*]

[*1*] La afectación en médula ósea es relativamente infrecuente por lo que se sugiere para aclarar citopenias o lesiones dudodas.

Otros:
- Estudio histopatológico e inmunohistoquímico de la biopsia.
  - Panel básico recomendado: CD45 (LCA), CD20, CD3, CD10, CD15, CD30, BCL2, BCL6, Ki-67, ciclina D1, CD138, kappa/lambda, HHV8.

- Pruebas de función pulmonar incluida la capacidad de difusión pulmonar (recomendado en >65 años, tabaquismo, y/o enfermedad respiratoria previa; **obligatorias** en esquemas ABVD o BEACOPP con aumento escalonado).
- Evaluación odontológica.
- Fertilidad:
  - Test de embarazo en mujeres fértiles.
  - Preservación de fertilidad[*1*] según disponibilidad y urgencia; recogida y criopreservación de semen en hombres y criopreservación ovocitos (procedimiento complejo) o tratamiento hormonal con decapéptido de depósito mensual (50% eficacia) en mujeres.

[*1*] Para pacientes que vayan a ser tratados con ABVD no se considera necesario.

4.2. Estadificación clínica

La estadificación se realiza en base a la clasificación Lugano, la cuál deriva de la clasificación *Ann Arbor* modificada en *Cotswolds*.

Tabla Nº4. Clasificación de Lugano para linfoma de Hodgkin según compromiso

Estadío I	Compromiso de un solo ganglio, grupo ganglionar o estructura linfoide (ej. bazo, timo, anillo de *Waldeyer*).	
	I–E	Compromiso de un solo órgano o sitio extraganglionar.
Estadío II	Compromiso de dos o más grupos ganglionares al mismo lado del diafragma; el número de regiones anatómicas comprometidas debe indicarse por su sufijo (ej. II3).	
	II–E	Compromiso limitado de un solo órgano o sitio extraganglionar contiguo a uno o más ganglios comprometidos al mismo lado del diafragma.
	II *Bulky*[*1*]	II o II–E asociado a masa ganglionar >1/3 del diámetro intratorácico (según TAC de tórax) o >10 cm.
Estadío III	Compromiso de grupos ganglionares a ambos lados del diafragma.	
	III–S	Compromiso de uno o más grupos ganglionares sobre el diafragma asociado a compromiso del bazo.
Estadío IV	Compromiso difuso (multifocal) o diseminado de uno o más órganos o tejidos extraganglionares, con o sin compromiso ganglionar asociado (contiguo o distante).	

TAC=Tomografía axial computarizada.

[*1*] También conocido como enfermedad/masa *Bulky* y enfermedad mediastínica voluminosa; su tratamiento depende de la clasificación histológica y de los factores pronósticos que presente el paciente.

Tabla Nº5. Clasificación de Lugano para linfoma de Hodgkin según sintomatología

A	Ausencia de síntomas "B".
B	Presencia de ≥ 1 de los siguientes síntomas (síntomas "B"): • Pérdida de peso >10% del peso corporal en los últimos 6 meses. • Fiebre intermitente inexplicable >38ºC • Diaforesis nocturna profusa y persistente.

Dato GES:

- La estadificación debe realizarse en un **máximo de 30 días** desde confirmación diagnóstica.
- La estadificación se debe realizar en la Unidad de Oncohematología del centro PANDA.
- La atención debe ser efectuada por un equipo multidisciplinario capacitado.

Prestaciones GES para la estadificación:

- Visita por médico interconsultor (o en junta médica c/u) a enfermo hospitalizado.
- Consulta integral de especialidades en cirugía, ginecología y obstetricia, ortopedia y traumatología, medicina interna y subespecialidades, oftalmología, neurología, oncología (hospital alta complejidad) + consulta con odontólogo.
- Educación de grupo por enfermera, matrona o nutricionista.
- Día cama hospitalización (hosp.) integral medicina, cirugía, pediatría, obstetricia-ginecología y especialidades (sala de ≥3 camas) (hospital de alta complejidad). Día cama integral de observación o ambulatorio diurno. Día cama hosp. en pieza individual por Neutropenia Febril (NF).
- Examenes sanguíneos: Hemograma (incluye recuento de leucocitos y eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, fórmula leucocitaria, características de los elementos figurados y velocidad de eritrosedimentación). Recuento de reticulocitos (absoluto o porcentual). Creatinina en sangre, deshidrogenasa láctica total (LDH), nitrógeno ureico y/o urea en sangre, beta-2-microglobulina, virus hepatitis B: anticuerpos de ántigeno de superficie (australiano), virus hepatitis C: anticuerpos de (anti HCV), anticuerpos virales de VIH.
- Rx de hombro, fémur, rodilla, pierna, costilla o esternón frontal/lateral (2 exposiciones c/u).
- Rx de tórax frontal/lateral (fluoroscopía, 2 proyecciones panorámicas, 2 exposiciones).
- TAC craneoencefálico (30 cortes 8-10 mm).
- TAC de tórax que incluye: esternón, clavículas, articulación acromioclavicular, escápula, costillas, articulación esternoclavicular.
  Incluye todo el tórax o cada segmento o articulación (bilateral).
- TAC de abdomen: hígado, vías y vesícula biliar, páncreas, bazo, glándulas suprarrenales y riñones (40 cortes 8-10 mm).
- TAC de pelvis: sacro, coxis, caderas, huesos pélvicos, articulaciones sacro iliacas (bilateral).
- RMN craneoencefálica u oidos. (bilateral)
- Cintigrafía ósea completa planar o médula ósea. (a.c. 0501133, cuando corresponda)
- Estudio histopatológico con: inmunohistoquímica o inmunofluorescencia, histoquímica especial (incluye descalcificación), corriente de biopsia diferida (por cada órgano).
- Punción lumbar con medio de contraste gaseoso o hidrosoluble.
- ECG de reposo (mínimo 12 derivaciones y 4 complejos por derivación).
- Ecocardiograma Doppler con registro.
- Tratamiento quirúrgico de tumores o quistes de mediastino con o sin disección ganglionar.
- Biopsia pleural con aguja.
- Biopsia ósea por punción.
- Gastroduodenoscopía (incluye esofagoscopía), colonoscopía larga (incluye sigmoidoscopía y colonoscopía izquierda).
- Adenograma, esplenograma, mielograma (c/u).
- Biología molecular.
- Linfocitos T “helper” (okt4) o supresores (okt8) con antisuero monoclonal (c/u).
- Electroforesis de proteínas (incluye proteínas totales).

5. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico efectuado por biopsia en centros que cuenten con hematólogos experimentados; se debe emplear la punción citológica como método complementario.
- Diagnóstico realizado por patólogo especializado; si no, debe existir certificación del Comité de Anatomía Patológica del Programa Nacional de Drogas Antineoplásicas del Adulto (PANDA).
- Aceptación escrita del enfermo o familiar (consentimiento informado).

Criterios de exclusión:

- Patologías crónicas multisistémicas descompensadas u otros cánceres activos.
- Rechazo del paciente a la terapia, explicitado en el consentimiento informado.

6. Valoración paciente oncológico

6.1. Valoración y factores pronósticos

a) Estadío inicial de pronóstico favorable

Pertenecen a este grupo todos los pacientes con estadíos I y II que no presentan factores pronósticos desfavorables referidos en el siguiente grupo.

La sobrevida libre de progresión a 5 años en este grupo alcanza el >94%.

b) Estadío inicial de pronóstico desfavorable

Pertenecen a este grupo todos los pacientes con estadíos I y II que presenten uno o más factores pronósticos desfavorables.

Estos factores se basan en una combinación de factores derivados de ensayos clínicos realizados por la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (**EORTC** por sus siglas en inglés) y el Grupo Alemán para el Estudio del Linfoma de Hodgkin (**GHSG** por sus siglas en inglés). La Red Nacional Integral del Cáncer (**NCCN** por sus siglas en inglés) utiliza los empleados por la EORTC.

Tabla Nº6. Factores pronósticos desfavorables según grupos de investigación

	Grupo de estudio	
	EORTC	**GHSG**
Factores pronósticos	Enfermedad mediastínica voluminosa[a]	Enfermedad mediastínica voluminosa[a]
	Edad ≥ 50 años	
		Enfermedad extranodal
	Elevado ESR[b]	Elevado ESR[b]
	≥4 áreas ganglionares[c]	≥3 áreas ganglionares[c]

[a]: También nombrada enfermedad/masa *bulky*; masa mediastínica de diámetro torácico (MTR) ≥0,35 en T5–T6 (EORTC); masa mediastínica >1/3 del diámetro intratoráxico (GHSG).
[b]: velocidad de eritrosedimentación (ESR) >50 mm/h sin síntomas B o ESR >30 mm/h + síntomas B.
[c]: ≥4 de 5 áreas ganglionares supradiafragmáticas (EORTC); ≥3 de las 11 áreas ganglionares en ambos lados del diafragma (GHSG).

Es de destacar que las regiones nodales definidas por GHSG y EORTC no son las mismas que los sitios de Ann Arbor. Ambos grupos de investigación agrupan el mediastino y el hilio (bilateral) como una sola región. El GHSG combina subpectoral con supraclavicular o cervical, mientras que el EORTC combina subpectoral con axilar como una sola región.

Este grupo representa al ~40% de los casos de linfoma de Hodgkin.

La probabilidad de curación se encuentra cercana al 90%.

c) Estadío avanzado

Pertenecen a este grupo todos los pacientes en estadíos III y IV. El *International Prognostic Score* (IPS) de *Hasenclever* incorpora 7 factores que han demostrado ser variables independientes de mal pronóstico y se consideran predictivos de la supervivencia.
Además, el IPS permite la diferenciación entre los pacientes con bajo y alto riesgo de falla terapéutica, por lo que también contribuye a determinar el manejo clínico.

Los factores de riesgo son determinados al momento del diagnóstico/estadificación y se les adjudica un punto a cada uno. Dichos factores son los siguientes:

- Edad >45 años.
- Sexo masculino.
- Estadío IV.
- Albúmina <4 g/dL.
- Hemoglobina <10,5 g/dL.
- Leucocitos >15.000/mm^3.
- Linfopenia <600/mm^3 en cifras absolutas o <8% de glóbulos blancos en el recuento diferencial.

Tabla Nº7. Sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG) a 5 años del diagnóstico de acuerdo al IPS

Puntaje	SLP	SG
	Porcentaje (%)	
0	84	89
1	77	90
2	67	81
3	60	78
4	51	61
≥5	42	56

Otra manera de estimar la SLP a 5 años es por la cantidad de factores que presenten y el esquema antineoplásico empleado:

- 0–3 factores (81% de los casos)
  - ABVD: 70% SLP a 5 años.
  - BEACOPP: 90% SLP a 5 años.

- 4–7 factores (19% de los casos):
  - ABVD: 47% SLP a 5 años.
  - BEACOPP: 85% SLP a 5 años.

6.2. Evaluación estandarizada previa a tratamientos

Si bien, ninguna escala puede predecir con precisión el comportamiento del paciente frente a un tratamiento, una evaluación estandarizada permite conocer el estado funcional del paciente, guiar la toma de decisiones, mejorar la administración de recursos y disminuir las eventuales inequidades en el acceso a tratamiento.

La siguiente lista de instrumentos puede ser empleada para favorecer la toma de decisiones respecto al inicio de alguna terapia en pacientes con Linfoma de Hodgkin:

7. Estimación de expectativa de vida.
8. Evaluación de tolerancia a tratamientos.
9. Intervenciones disponibles para mejorar desenlaces.
10. Funcionalidad/Performance Status (PS).*1*
11. Valoración mental.
12. Análisis sobre red de apoyo.

1 El PS de un paciente se define como el nivel de actividad que puede realizar y su capacidad para autocuidado. Este se mide a través de escalas que contemplan actividad física, autocuidado y capacidad de realizar trabajos livianos, entre otros.

7. Tratamientos

ANTES DE CONTINUAR

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que más de la mitad de medicamentos son prescritos, dispensados o vendidos de forma inadecuada, y que la mitad de los pacientes no los toman de la manera correcta.

Este uso irracional de medicamentos tiene **consecuencias médicas** (aumento de morbilidad y mayor riesgo de mortalidad), **consecuencias económicas** (aumento en los gastos de salud y desperdicio de recursos) y **consecuencias sociales** (disminución en la calidad de vida).

Como profesional de la salud se debe contribuir y promover el **Uso Racional de Medicamentos (URM)**, el cual consiste en que el paciente reciba la **medicación adecuada** a sus necesidades clínicas, en las **dosis correspondientes** a sus requisitos individuales, durante un **periodo de tiempo adecuado** y **al menor costo posible** para ellos y para la comunidad.

Además, se debe procurar que el paciente se interese en el cuidado de su salud, cumpla con su tratamiento y use correctamente los medicamentos indicados por el profesional acreditado para prescribir fármacos. Respecto al autocuidado del paciente, se debe promover una automedicación[1] responsable sin caer en la autoprescripción[2].

Para más información y estrategias de URM visitar:

- Guía para las Buenas Prácticas de Prescripción. (MINSAL). https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/2CD_GUIA-PARA-LAS-BUENAS.pdf
- Uso Racional de Medicamentos: Una tarea de todos. (MINSAL).https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/3CD_USO-RACIONAL-DE-MEDICAMENTOS.pdf
- Marco Conceptual para la Enseñanza sobre los Medicamentos y su uso Racional. (MINSAL). https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/4CD_MARCO-CONCEPTUAL-PARA-LA-ENSE84ANZA.pdf

[1] uso de medicamentos, específicamente autorizados para su venta sin receta médica, para tratar síntomas y problemas comunes de salud, es decir aquellos padecimientos que pueden ser reconocidos y tratados por quienes los sufren, sin necesidad de recurrir, en primera instancia a un médico.
[2] Uso indiscriminado de medicamentos que, requiriendo de receta médica, se consumen sin indicación ni supervisión de un profesional.

7.1.Consideraciones previas

- Los medicamentos que no sean financiados por el AUGE/GES serán explícitamente indicados, aunque se sugiere su empleo para un tratamiento íntegro.
- Al inicio y antes de cada ciclo de quimioterapia (QT) es **indispensable** el control clínico por el hematólogo con el resultado reciente de hemograma + velocidad de eritrosedimentación (ESR).
- Se debe realizar un hemograma semanal o quincenal durante la radioterapia (RT).
- Se debe llevar a cabo una evaluación bioquímica y radiológica cada 3 meses. En dichos controles se incluirán las biopsias alteradas del inicio y hasta su normalización.
- Realizar biopsia ósea si corresponde.
- Si es posible, evaluar con PET-TC posterior al segundo ciclo y antes del tercero y también entre el sexto y octavo ciclo para determinar respuesta y un eventual ajuste de terapia usando la escala *Deauville*.[*1*]

[*1*] *Para más información ver capítulo 8.1. Método de evaluación de respuesta a tratamiento*.

7.2. Quimioterapia (QT)

I. Linfoma de Hodgkin (LH) clásico

a) Estadío limitado o localizado (I y II) de pronóstico favorable

Se sugiere usar tratamiento con modalidad combinada de quimioterapia ABVD más radioterapia de campo comprometido (IFRT por sus siglas en inglés). Aún no existe consenso si dar 2 o 4 ciclos de ABVD asociado a RT de 20 o 30 Gy, pues depende de la presencia de factores de riesgo.

En caso de:
- PET-CT interino negativo: Se puede tratar con 2–4 ciclos de ABVD sin RT.
- PET-CT interino positivo: Se recomienda tratar con 2–4 ciclos de ABVD más RT.

Esquema ABVD – Frecuencia: 28 días						
Orden de adm	**Principio activo**	**Dosis**	**Adm (día/s del ciclo)**	**Suero/ volumen**	**Vía de adm**	**Técnica y tiempo de adm**
1	Aprepitant u otro antagonista de los receptores NK1[*1*]	125 mg/d	1 y 15	–	VO	–
		80 mg/d	2–3 y 16–17			
2	Olanzapina[*2*]	10 mg/d	1 al 4 15 al 18	–	VO	–
3	Clorfenamina	10 mg/d	1 y 15	SF 100 mL	EV	Infusión ≥15 min
	Dexametasona	20 mg/d				
		12 mg/d[*3*]				
	Ondasetrón u otro bloqueador de los receptores 5HT-3[*4*]	8 mg/d				
–	Dexametasona[*5*]	8 mg/d	2–4 y 16–18	–	VO	–
4	VinBLAStina[*6*]	6 mg/m^2/d	1 y 15	SF 100 mL	EV	Infusión 30 min
5	DOXOrrubicina[*6*]	25 mg/m^2/d	1 y 15	SF o SG 5% 250 mL	EV	Infusión 30 min
6	Bleomicina	10 UI/m^2/d	1 y 15	SF 100 mL	EV	Infusión 20 min
7	Dacarbazina	375 mg/m^2/d	1 y 15	SF o SG 5% 250–300 mL	EV	Infusión 90 min

Adm=administración; d=día; SF=Suero fisiológico; SG 5%=Suero glucosado al 5%; EV=Endovenoso; VO=Vía oral; min=minutos.
Fármacos destacados en amarillo **no** presentan cobertura financiera en normativa vigente.

[*1*] La administración de aprepitant 165 mg/d previa a la QT (sin las siguientes dosis) ha sido registrada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) y otras autoridades.
[*2*] Añadir según preocupación por riesgo de náuseas y emesis. *Para más información ver subcapítulo 11.1.6. Náuseas y vómitos.*
[*3*] Dosis disminuida cuando se emplea aprepitant o netupitant/palonosetrón.
[*4*] Si se ha administrado netupitant/palonosetrón no se requiere administrar el antagonista del receptor 5HT–3.
[*5*] La profilaxis de emesis tardía con dexametasona se aumenta a 8 mg **c/12 hrs** VO si no se administra aprepitant o netupitant/palonosetrón previo a la QT.
[*6*] Ajuste de dosis según hemograma previo a cada dosis de los días 1 y 15.

Consideraciones relevantes:

- Antes del comenzar el ciclo se sugiere realizar un lavado de vena con suero glucosalino (SGS).
- Se recomienda realizar un lavado de vena con SF entre cada administración de los antineoplásicos y finalizar con una hidratación con SF 500 mL EV durante 30 min.

- Tanto la DOXOrrubicina como la vinBLAStina son agentes **vesicantes**, tener precaución durante la administración.*1*
- La Dacarbazina es un agente **irritante**, tener precaución durante la administración.*1*
- La DOXOrubicina y la Dacarbazina son agentes **fotosensibles**, proteger de la luz.
- En LH clásico el uso de **factor estimulante de colonias de granulocitos** (G–CSF) se puede administrar si es necesario.
- El uso de **filgastrim** (G–CSF) podría inducir una toxicidad pulmonar por bleomicina.*2*
- Si aparecen síntomas respiratorios durante el tratamiento, evaluar con TAC de alta resolución.
- Si se sospecha toxicidad pulmonar por bleomicina se debe suspender su administración, evaluar sistema respiratorio y notificar la RAM ante el ISP.
- En adulto mayor con factor de riesgo de daño pulmonar por bleomicina se debe evaluar la suspensión de bleomicina desde el tercer ciclo (AVD).
- Si la FE ventricular es <50% se debe omitir DOXOrrubicina y considerar sustitución con **etopósido**.
- Se recomienda no aplazar ciclo, el esquema ABVD se puede administrar incluso con neutropenia (RAN 800–1.000 x mm^3) siempre y cuando el paciente **NO** tenga comorbilidades y se encuentre asintomático.
- Se sugiere administrar profilaxis antibiótica con cotrimoxazol forte, 1 comprimido VO 3 veces a la semana (Lunes–Miercoles–Viernes).*3*

1 *Para más información ver subcapítulo 11.1.4. Extravasación.*

2 *Para más información ver subcapítulo 11.2. Interacciones.*

3 La profilaxis de Pneumocystis Jiroveci depende de múltiples factores (estado enfermedad, características del paciente, esquema antineoplásico) y el riesgo debe evaluarse continuamente durante todo el periodo de tratamiento.

Ajuste de dosis:

- En pacientes con bilirrubina sérica directa >3 mg/100 mL se recomienda disminuir la dosis de vinBLAStina al 50%.
- En caso de la DOXOrrubicina se debe considerar:
  - Si bilirrubina 1,2–3,0 mg/dL: Primera dosis se reduce en un 25% de la habitual.
  - Si bilirrubina >3,0 mg/dL: Primera dosis se reduce en un 50% de la habitual.

Tabla Nº8. Ajuste de dosis en esquema ABVD según hemograma

		Dosis (%)			
Neutrófilos (x mm^3)	**Plaquetas (x mm^3)**	**DOXOrrubicina**	**Bleomicina**	**VinBLAStina**	**Dacarbazina**
> 1.500	**> 100.000**	100	100	100	100
1.000 – 1499	**75.000 – 99.999**	75	100	75	100%
< 1.000	**< 75.000**	Postergar 1 semana y proceder según nuevo hemograma			

Riesgo emético:

MÍNIMO <10%	BAJO 10-30%	MODERADO 30-90%	ALTO[*1*] ≥90%

Existen variados esquemas antieméticos antinauseosos; según el riesgo del esquema ABVD se propone la combinación entregada por la MASCC/ESMO que contempla un **antagonista de los receptores NK1 (aprepitant) + dexametasona + antagonista de los receptores 5HT–3 (ondasetrón)**.

Se pueden reducir o aumentar las dosis, asociar otros principios activos o cambiar de esquema antiemético según los requerimientos del paciente.

[*1*] El Protocolo Clínico para Linfoma de Hodgkin elaborado por el MINSAL (2019) refiere un **riesgo emético moderado.**

Para más información ver subcapítulo 11.1.6. Náuseas y vómitos.

Cobertura de medicamentos (esquema ABVD) según normativa nacional vigente

Fármaco	Cobertura financiera	Uso
Aprepitant	S/C	Terapia de soporte
Bleomicina	GES	Antineoplásico
Clorfenamina	S/C	Terapia de soporte
Dacarbazina	GES	Antineoplásico
Dexametasona	GES	Terapia de soporte
DOXOrrubicina	GES	Antineoplásico
Filgastrim (G–CSF)	GES (factor estimulante de colonias)	Terapia de soporte
Olanzapina	S/C	Terapia de soporte
Ondasetrón	GES (bloqueador de los receptores 5-HT3)	Terapia de soporte
VinBLAStina	GES	Antineoplásico

S/C: Sin cobertura financiera en legislación vigente (financiamiento particular).

b) Estadío límitado o localizado (I y II) de pronóstico desfavorable

Se sugiere implementar un tratamiento con 6 ciclos de ABVD y asociar RT en caso de enfermedad/ masa *Bulky*.

Para más información del esquema ABVD ver sección anterior "Estadío limitado o localizado (I y II) de pronóstico favorable".

Consideraciones relevantes:

- La información disponible al año 2019 no ha demostrado que esquemas de mayor intensidad (ej. Stanford V; BEACOPP) sean más efectivos, además se encuentran asociados a una mayor toxicidad. **No se recomienda su uso.**
- El tratamiento con BEACOPP basal x 2 ciclos + ABVD x 2 ciclos y posterior RT 30 Gy ha demostrado mejor control de la enfermedad, pero sin diferencias en supervivencia global y con una mayor toxicidad.

c) LH clásico estadíos avanzados (III y IV)

Para estos estadíos se recomiendan 6–8 ciclos de ABVD, especialmente si existe una masa inicial >10 cm.

Para más información del esquema ABVD ver sección anterior "Estadío limitado o localizado (I y II) de pronóstico favorable".

En caso de enfermedad avanzada se recomienda emplear RT a campos comprometidos de masa *Bulky* (30 GY) y si hay masa residual >1,5 cm al completar la terapia (36–41,4 Gy).

La RT se debe evitar, emplear en casos que aumente la tasa de curación.

Se sugiere evaluar, posterior al segundo ciclo, con PET–CT y si este da un resultado PET (+), se aconseja cambio de esquema a QT de rescate, en caso de un resultado PET (–) se debe continuar con esquema ABVD.

En caso de utilizar TAC posterior al tercer ciclo, se procederá según su resultado:

- Remisión completa: Continuar con ABVD hasta un total de 6 ciclos.
- Remisión parcial: Solicitar PET–CT a la brevedad para mejorar evaluación de respuesta a tratamiento.
- Enfermedad estable: Cambiar a esquema de QT de rescate se debe evaluar la posibilidad de trasplante autólogo a la comisión respectiva si se logra remisión completa o muy buena respuesta parcial.
- Enfermedad progresiva: Cambiar a esquema de QT de rescate y considerar trasplante autólogo si se logra remisión completa o muy buena respuesta parcial.

Si existe la disponibilidad de la técnica PET–CT se recomienda emplear al final del tratamiento en caso de que el TAC muestre masas ganglionares residuales >2 cm de diámetro transverso mayor.

II. LH no clásico / LH con Predominio linfocítico nodular (LHPLN)

a) Estadíos localizados o limitados (I y II)

Se recomienda RT exclusiva 30 a 36 Gy en pacientes cuyas adenopatías han sido removidas quirúrgicamente. En caso de presencia de síntomas B o estadío II extenso en abdomen se recomienda quimioterapia exclusiva.

b) Estadíos diseminados o metastásicos (III y IV)

Se recomiendan 6 ciclos R–CHOP o ABVD sumado a Rituximab.

Para más información del esquema ABVD ver sección anterior "Estadío limitado o localizado (I y II) de pronóstico favorable".

Esquema R-CHOP – Frecuencia: 21 días						
Orden de adm	**Principio activo**	**Dosis**	**Adm (día/s)**	**Suero/ volumen**	**Vía de adm**	**Técnica y tiempo de adm**
1	Ondasetrón u otro bloqueador de los receptores 5HT-3	8 mg	1	SF 50 mL	EV	Bolo (60 min PREVIO a QT)
2	Ranitidina u otro bloqueador de los receptores H2	150 mg c/12 hrs	1 – 5	–	VO	–
3	PrediniSONA	40 mg/m^2	1 – 5	–	VO	–
4	Paracetamol	1 g	1	–	VO	(30 min PREVIO a RiTUXimab)
5	Clorfenamina	10 mg	1	SF 50 mL	EV	Bolo (30 min PREVIO a RiTUXimab)
	Betametasona	4 mg				
6	RiTUXimab	375 mg/m^2	1	SF o SG 5% 500 mL	EV	Ver protocolo de desensibilización
7	Ciclofosfamida	750 mg/m^2	1	SF o SG 5% 500 mL	EV	Infusión 60 min
8	DOXOrrubicina[*1*]	50 mg/m^2	1	SF o SG 5% 250 mL	EV	Infusión 30 min
9	VinCRIStina	1,4 mg/m^2/d **Máx. 2 mg/d**	1	SF 50-100 mL	EV	Infusión 20-30 min

Adm=administración; d=día; SF=suero fisiológico; SG 5%=suero glucosado al 5%; EV=endovenoso; min=minutos.
Fármacos destacados en amarillo **no** presentan cobertura financiera en normativa vigente.

[*1*] Ajuste de dosis según hemograma previo a cada ciclo.

PROTOCOLO DE DESENSIBILIZACIÓN PARA RITUXIMAB

RiTUXimab está asociado con reacciones de infusión: síndrome de lisis tumoral (SLT), síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y distintas reacciones de hipersensibilidad (RH), cuadros potencialmente fatales, donde los dos últimos son clínicamente similares entre sí.

Para limitar y detectar estos cuadros, se debe emplear un protocolo de desensibilización:

5. **NO** administrar sin diluir (se recomienda diluir en 250 mL suero fisiológico).
6. **NO** administrar en infusión rápida o en bolo (EV).
7. **NO** administrar en concomitancia con otros fármacos.
8. Al ser un fármaco biológico se debe **evitar la intercambiabilidad** (de fabricante) entre ciclos.
9. Primera infusión:
    e. Premedicación **obligatoria**: Antipirético (paracetamol) y antihistamínico (ej. clorfenamina). Se debe considerar la premedicación con corticoide (ej. betametasona) en caso de que el esquema quimioterapéutico no contenga uno.
    f. Iniciar infusión con 50 mg/h, si en **15 minutos** no se aprecia RAM, aumentar velocidad de infusión a 100 mg/h.
    g. Realizar control de signos vitales cada **30 minutos**.
    h. Si no se aprecia RAM se puede aumentar en 50 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h (total de 4,25 hrs.).
10. Segunda infusión y posteriores:
    a. Emplear misma premedicación: Antipirético (paracetamol), antihistamínico (ej. clorfenamina) y considerar corticoide (ej. betametasona).
    b. Iniciar infusión con una velocidad de 100 mg/h y aumentar en incrementos de 100 mg/h cada 30 con un máximo de 400 mg/h.
    c. Los pacientes que **NO** presentaron RAM grado 3–4 en el primer ciclo y **NO** presentan enfermedad cardiovascular clínicamente significativa **ni** recuento de linfocitos circulantes <5.000/mm^3 pueden optar por la alternativa de infusión en 90 min.
        - Iniciar infusión con una tasa de 20% de la dosis en 30 minutos y la dosis restante (80%) en 60 minutos (total 90 min.).
    d. Aquellos pacientes que toleren la primera infusión mediante la alternativa de 90 minutos (ciclo 2) pueden continuar empleándola durante el resto de la pauta de tratamiento (hasta el ciclo Nº 6 u 8).

En caso de presentar signos y/o síntomas de una RAM durante la infusión **disminuir velocidad (signos/síntomas leves–moderados[*1*]) o interrumpir infusión (signos/síntomas graves[*2*]).**

- En caso de disminución: La velocidad de infusión puede incrementarse cuando mejoren los signos/síntomas de RAM.
- En caso de interrupción: Administrar 4 mg de betametasona EV y luego, si es posible, reiniciar infusión a la mitad de la velocidad anterior.

Si se presentasen por segunda vez signos/síntomas graves asociados a la infusión, se debe evaluar la interrumpción del tratamiento.

[*1*] Síntomas/signos leves-moderados tales como fatiga, escalofríos, cefalea, mareos, prurito.
[*2*] Síntomas/signos graves tales como broncoespasmo, hipoxia, disnea grave, angioedema.

Consideraciones relevantes:

- Ciclofosfamida requiere hidratación de ≥2 L/d.
- DOXOrrubicina y vinCRIStina son agentes **vesicantes**.
- DOXOrrubicina y vinCRIStina son **fotosensibles**, proteger de la luz.
- Se debe respetar la continuidad cada 21 días.
- En casos de grandes masas mediastínicas o si se requiere actuar en forma más rápida se puede utilizar el esquema R–CHOP–14; es decir, repetir el próximo ciclo a los 14 días junto al uso de un factor estimulante de colonias.
    - En caso de repetir cada 14 días se recomienda administrar profilaxis antibiótica con cotrimoxazol forte, 1 comprimido VO 3 veces a la semana (Lunes–Miércoles–Viernes).
- Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión de riTUXimab se debe considerar interrumpir los medicamentos antihipertensivos al menos 12 hrs antes de dicha infusión y reanudar tratamiento al término del ciclo.
- El uso de riTUXimab tiene el riesgo de reactivación del virus de hepatitis B en pacientes con HbsAg y anti HBc positivo.

Ajuste de dosis:

- Si el paciente presenta RAN < 1.500 x mm^3 y plaquetas < 100.000 x mm^3 antes de un ciclo, este se debe postergar por una semana para recuperar los recuentos celulares.
- Si el paciente desarrolla Neutropenia Febril (NF) posterior al ciclo de R–CHOP, se debe administrar un factor estimulante de colonias (G–CSF) en los siguientes ciclos: G–CSF 300 µg/d entre los días 5 y 8 o según sea necesario. Si presenta nuevamente una NF a pesar de la medida indicada, se procede a reducir la dosis de Ciclofosfamida y DOXOrrubicina al 50%.

Riesgo emético:

MÍNIMO	BAJO	MODERADO	ALTO
<10%	10-30%	30-90%	>90%

Existen variados esquemas antieméticos antinauseosos; según el riesgo del esquema R–CHOP (dosis ciclofosfamida <1.500 mg/m^2) se propone la combinación entregada por la MASCC/ESMO que incluye **dexametasona + antagonista de los receptores 5HT-3 (ondasetrón)**. No obstante, dado que el esquema ya cuenta con el uso de un corticoide (prednisona) se debe omitir la dosis de dexametasona.

En caso de que la dosis de ciclofosfamida ≥1.500 mg/m^2 se debe emplear un esquema adecuado para riesgo emético **alto**.[*1*]

Se pueden reducir o aumentar las dosis, asociar otros principios activos o cambiar de esquema antiemético antinauseoso según los requerimientos del paciente.

*[*1*] Para más información ver subcapítulo 11.1.6. Náuseas y vómitos.*

Cobertura de medicamentos (esquema R–CHOP) según normativa nacional vigente

Fármaco	Cobertura financiera	Uso
Betametasona	S/C[*1*]	Terapia de soporte
Ciclofosfamida	S/C[*2*]	Antineoplásico
Clorfenamina	S/C[*2*]	Terapia de soporte
DOXOrrubicina	S/C[*2*]	Antineoplásico
Filgastrim (G–CSF)	GES (factor estimulante de colonias)	Terapia de soporte
Ondasetrón	GES (bloqueador de los receptores 5-HT3)	Terapia de soporte
Paracetamol	S/C[*2*]	Terapia de soporte
Prednisona	S/C[*2*]	Antineoplásico
Ranitidina	S/C[*3*]	Terapia de soporte
RiTUXimab	S/C[*2*]	Antineoplásico

S/C: Sin cobertura financiera en legislación vigente (financiamiento particular).

[*1*] Alternativa: Dexametasona tiene cobertura financiera GES.
[*2*] Esquema R–CHOP y su respectiva terapia de soporte (limitada) presenta cobertura financiera GES para Linfoma **No** Hodgkin.
[*3*] Alternativa: Inhibidor de la bomba de protones (ej. omeprazol) presenta cobertura financiera GES (en esquemas de rescate LH).

III. LH en paciente VIH (+)

Los pacientes VIH (+) deben ser tratados de igual manera y deben estar recibiendo su terapia antirretroviral previo al inicio de la QT del linfoma. En caso de toxicidad por drogas y la necesidad de suspender algún tratamiento se debe priorizar la continuación de la QT por sobre la terapia antirretroviral (TARV).

Profilaxis:

Principio(s) activo(s)	Dosis	Observaciones
Trimetroprim/ Sulfametoxazol (Cotrimoxazol)	Opción 1: 1800/160 mg lunes–miércoles–viernes Opción 2: 400/80 mg/d	En todos los pacientes hasta después de terminada la QT con recuentos de CD4+ >200 x mm^3 por 3–6 meses.
Aciclovir	400 mg c/12 hrs	En pacientes con historia de virus herpes simple oral o genital. Seguir con recomendaciones generales para profilaxis secundaria comenzando 3–6 meses después de completar la terapia.
Fluconazol	200 mg/d 3 veces a la semana (excepto el día antes de la QT y durante esta)	Se emplea como profilaxis primaria cuando el recuendo de CD4+ <100 mm^3. Profilaxis secundaria con historia de candidiasis de mucosas. Pueden ser tratado con síntomas precoces, especialmente cuando el recuento de CD4+ <200 mm^3
Azitromicina	1200 mg/semana	En caso de presentar un recuento de CD4+ <100 x mm^3 o si hay historia de infección por micobacteria atípica.
Factor estimulante de colonias de granulocitos (G–CSF)	Según necesidad	–

7.3. Radioterapia (RT)

Consideraciones generales:

- Cumple un rol importante en el manejo de Linfoma de Hodgkin (LH), tanto en el control local como el resultado general de los esquemas actuales de quimioterapia (QT).
- Suele emplearse como consolidación o adyuvancia al tratamiento sistémico, no obstante, en algunos casos se emplea como única terapia antineoplásica y en enfermedades refractarias o recaídas que presentan contraindicaciones para el uso de QT de rescate se administra de forma paliativa.
- El avance en la tecnología usada en RT (asociado a la eficacia de los actuales esquemas de QT) ha logrado reducir los campos y dosis, logrando menores complicaciones tardías al disminuir la radiación de tejidos adyacentes y sin perder eficacia en el control local.

Recomendaciones:

- Se recomienda radiación dirigida al sitio comprometido (ISRT) y también a la zona nodal comprometida (INRT) en los casos que se pueda planificar el tratamiento con PET–CT pre y post QT.
- Se sugiere en la marcación del ISRT seguir recomendaciones del *International Comission on Radiation Units and Measurements* (ICRU) 83 y 62 incorporando la enfermedad macroscópica (GTV), enfermedad microscópica (CTV), si se considera el movimiento en algunos casos (ITV) y volumen de planificación (PTV).
- Simulación idealmente con TAC incorporando imágenes del GTV previo a QT cuando la intención es de consolidación, ya sea de TAC, PET o RNM iniciales.
- Cuando la intención de RT es paliativa el GTV considera la masa actual.
- El CTV incluye al GTV y los márgenes a dar al PTV van en relación al probable movimiento de la zona a tratar y de la técnica a emplear (3D conformal, IMRT/VMAT, control respiratorio y/o IGRT).
- Para la marcación de estructuras target y órganos de riesgo (OAR) se deben considerar las guías de la *International Lymphoma Radiation Oncology Group* (ILROG).

I. RT de consolidación a esquema inicial de QT con ABVD

Las dosis sugeridas (ISRT) en casos de consolidación son:

a) Etapa IA–IIA favorable: 20[*1*]–30 Gy en 1.8 a 2 Gy fracción.

- No se recomienda omitir la RT ya que, si bien no cambia la SG, su omisión aumenta el riesgo de recaída local, afectando la sobrevida libre de enfermedad.
- Se puede omitir después de 4 ciclos de ABVD con PET–CT interino negativo y según la evaluación de factores de riesgo en cada caso.

[*1*] En pacientes con 2 ciclos de ABVD y PET–CT interino o intra tratamiento negativo puede indicarse RT a dosis de 20 Gy.

b) Etapa I–II desfavorable o *Bulky*: 30 Gy en 1.8 a 2 Gy fracción.

- Sitios con respuesta parcial o refractariedad sin posibilidad de QT de rescate se emplea 36–41,4 Gy a 1.8 a 2 Gy fracción.

c) Etapa III–IV: 30 Gy en 1,8 a 2 Gy fracción o 31–41,4 Gy en 1.8 a 2 Gy fracción.

- Se emplea 30 Gy en 1,8 a 2 Gy fracción cuando hay respuesta completa a QT con 6 ABVD en zona *Bulky* inicial, pero siempre que sea de un solo sitio principal y no múltiples zonas ganglionares.
- Se emplea 31–41,4 Gy en 1.8 a 2 Gy fracción en respuestas parciales o enfermedad refractaria (PET–CT positivo) siempre que la zona a irradiar sea localizada.

II. RT como tratamiento único (inusual) en LHPLN

a) Etapa IA–IIA favorable no *Bulky* y sitios ganglionares a irradiar cercanos: 30–36 Gy en 1.8 a 2 Gy fracción.

- Deben incluirse en el CTV el GTV más linfonodos adyacentes al compromiso.

III. RT en caso especial

a) Post trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH): 30 a 36 Gy, ISRT.

- Idealmente entre 4–12 semanas post trasplante.
- Debe realizarse en los sitios de enfermedad residual o *Bulky* en recaída.

IV. RT paliativa

- La dosis a emplear depende de varios factores como lo son las condiciones del paciente, la zona a tratar y la urgencia de la indicación.
- Se puede usar fraccionamientos de 4 a 8 Gy en 1 fracción (idealmente para RT por dolor no controlado o hemostasia), 20 Gy en 5 fracciones o 30 Gy en 10–15 fracciones.

Dato GES:

- La QT debe iniciarse dentro los **primeros 10 días desde su estadificación e indicación.**
- El esquema R–CHOP no se encuentra financiado por el GES **para Linfoma Hodgkin.**
- La RT debe efectuarse dentro de los **primeros 25 días desde la indicación médica**.
- El tratamiento debe efectuarse por un equipo multidisciplinario capacitado: hematólogo, radioterapeuta, patólogo, radiólogo, Químico Farmacéutico, nutricionista, entre otros.
- La QT debe ser administrada en sala de hospitalización integral o bien en la unidad centralizada de QT ambulatoria.
- En personas con acceso venoso complejo se instalará catéter venoso central (CVC) de inserción periférica o con bolsillo subcutáneo. Si se opta por la segunda opción, el procedimiento (inserción y retiro) debe ser efectuado por cirujano en pabellón. Posterior a su instalación es indispensable realizar una Rx de tórax de control para verificar la ubicación del cateter.

Prestaciones GES para el tratamiento:

Canasta para controles y exámenes asociados a QT linfoma:

- Consulta integral de especialidades en urología, otorrinolaringología, medicina física y rehabilitación, dermatología, pediatría y subespecialidades (hospital alta complejidad).
- Atención kinesiológica integral ambulatoria.
- Consulta o control por psicólogo clínico.
- Educación de grupo por enfermera, matrona o nutricionista.
- Curación simple ambulatoria.
- Día cama (DC) hospitalización (hosp.) integral medicina, cirugía, pediatría, obstetricia-ginecología y especialidades (sala de ≥3 camas) (hospital de alta complejidad). DC integral de observación o ambulatorio diurno. DC hosp. sala individual por neutropenia Febril (NF).
- Examenes sanguíneos: Hemograma (incluye recuento de leucocitos y eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, fórmula leucocitaria, características de los elementos figurados y velocidad de eritrosedimentación), creatinina en sangre, deshidrogenasa láctica total (LDH), nitrógeno ureico y/o urea en sangre, beta-2-microglobulina.
- Fármacos/drogas; niveles plasmáticos de (alcohol, antiarrítmicos, antibióticos, analgésicos y antiinflamatorios, antiepilépticos, tranquilizantes mayores y menores, etc.) c/u.
- Perfil hepático (incluye tiempo de protrombina, bilirrubina total y conjugada, fosfatasas alcalinas totales, GGT, transaminasas GOT/AST y GPT/ALT).
- Rx de tórax frontal/lateral (fluoroscopía: 2 proyecciones panorámicas, 2 exposiciones).
- TAC cráneo encefálica (30 cortes 8- 10 mm).
- TAC tórax (incluye esternón, clavículas, escápula, costillas, articulación acromioclavicular, articulación esternoclavicular; (todo el tórax, cada segmento o articulación), bilateral.
- TAC de abdomen (incluye hígado, vías y vesícula biliar, páncreas, bazo, suprarrenales y riñones) (40 cortes 8- 10 mm).
- TAC de pelvis (incluye sacro, coxis, caderas, huesos pélvicos, articulaciones sacro iliacas), bilateral.
- Resonancia magnética cráneo encefálica u oídos, bilateral.
- Columna total: estudio de columna cervical, dorsal y lumbar.
- PET–CT.
- Preparación de glóbulos rojos, plasma, plaquetas o crioprecipitados (incluye entrevista, selección del donante y la preparación del respectivo hemocomponente).
- Set de exámenes por unidad de glóbulos rojos transfundida (incluye clasificación ABO y RHO, VDRL, HIV, virus hepatitis B, antígeno de superficie, anticuerpos de hepatitis C, HTLV–I y II, Chagas, prueba de compatibilidad eritrocitaria).
- Transfusión en adulto en pabellón (con asistencia permanente del médico o tecnólogo médico responsable) (no corresponde cobro cuando sea controlada por anestesista).
- Estudio histopatológico con inmunohistoquímica, inmunofluorescencia, histoquímicas especiales (incluye descalcificación), corriente de biopsia diferida (por cada órgano).
- Punción lumbar, con medio de contraste gaseoso o hidrosoluble (a.c. 04-02-049 o 04-02-050 s/corresp.).
- Instalación de catéter Swan-Ganz o similar, en adultos o niños (proc. aut.).
- Biopsia ósea por punción.
- Estudio por resonancia de uno o más segmentos o la extremidad inferior completa.
- Proteínas, electroforesis de (incluye proteínas totales).
- Trócar para biopsia ósea.

Prestaciones GES para el tratamiento:

Canasta para Radioterapia:
- Radioterapia con acelerador lineal de electrones.

Canasta de fármacos para quimioterapia:
- Bleomicina.
- Bloqueador de los receptores 5HT–3.
- Dacarbazina.
- Dexametasona.
- DOXOrrubicina.
- Factor estimulante de colonias (G–CSF).
- Insumos de preparación y administración.
- VinBLAStina.

La canasta de quimioterapia de rescate se encuentra finalizando el capítulo 10. Enfermedad refractaria y recaídas.

8. Evaluación de respuesta a tratamiento

8.1. Método de evaluación de respuesta a tratamiento

Si es posible, evaluar con PET–TC posterior al segundo ciclo y antes del tercero y también entre el sexto y octavo ciclo para determinar respuesta en base a la escala *Deauville.*

Tabla Nº9. Escala *Deauville* para ajuste de terapia según PET-TC

Puntaje	Hallazgos
1	No capta.
2	Capta menos que o igual a mediastino.
3	Capta más que el mediastino pero menos que o igual a hígado.
4	Captación moderadamente aumentada comparada con el hígado, en cualquier sitio.
5	Captación marcadamente aumentada comparada con el hígado y/o nuevas lesiones.
X	Nuevas áreas de captación improbablemente relacionadas a linfoma.

Interpretación de resultados

Conducta según puntaje de la escala *Deauville*:

- Puntaje 1–2: PET negativo; respuesta metabólica completa post tratamiento.
- Puntaje 3: Respuesta variable; literatura indica respuesta metabólica completa en pacientes con tratamiento estándar.
- Puntaje 4–5: PET positivo; falla al tratamiento.

Conducta según resultado del PET–CT:

- PET–CT negativo intratratamiento: Evaluar solo con TAC al final de la QT.
- PET–CT positivo: Realizar PET–CT al final del tratamiento y biopsiar la zona captante, previo a comenzar esquema de segunda línea.
- PET–CT capta **solo** en la zona del diagnóstico: Realizar RT a esa zona de manera complementaria.

Cabe destacar que este examen debe realizarse al menos después de 15 días terminada la QT y después de 12 semanas de terminada la RT.

También es necesario destacar que el **resultado PET–CT (+) debe confirmarse con biopsia** antes de considerar una conducta terapéutica determinada. El mayor valor del PET–CT es su valor predictivo negativo (95%).

Si no hay opción de realizar PET–CT: Evaluar respuesta entre el segundo y tercer ciclo y también al sexto u octavo ciclo con TAC de los sitios comprometidos y biopsia ósea si corresponde.

8.2. Criterios de evaluación de respuesta a tratamiento

- **Remisión completa (RC):**

  - Normalización de todos los signos clínicos, radiológicos y bioquímicos durante al menos 3 meses.
  - Cuando ha existido un compromiso visceral las biopsias deben ser negativas.
  - TAC de ganglios comprometidos debe demostrar una disminución al tamaño normal:
    - Ganglios que presentaron >1,5 cm antes del tratamiento deben encontrarse <1,5 cm en su diámetro transverso mayor.
    - Ganglios que presentaron entre 1,1 y 1,5 cm de diámetro deben reducirse a <1 cm de diámetro.
  - PET–CT negativo posterior al término de las terapias (QT y/o RT).
  - Puntaje 1–2 en escala de *Deauville.*
  - Puntaje 3 en escala de *Deauville* **(variable; literatura indica RC solo en pacientes con tratamiento estándar)**.

- **Remisión parcial (RP):**

  - Reducción >50% del tamaño de las masas ganglionares accesibles a la palpación y/o radiología (suma de los diámetros).
  - Mejoría de los signos clínicos y los parámetros de laboratorio.
  - Ausencia de compromiso de nuevos sitios.
  - PET–CT posterior al término de las terapias (QT y/o RT) capta **solo** en la zona del diagnóstico.

- **Enfermedad estable (EE):**

  - Reducción <50% de las lesiones medibles. (paciente no cumple de criterios RC ni RP).
  - Ausencia de compromiso de nuevos sitios.
  - PET–CT posterior al término de las terapias (QT y/o RT) capta **solo** en la zona del diagnóstico.

- **Enfermedad progresiva o refractaria (EP/ER):**

  - Aparición de nuevas lesiones o aumento del >50% en sitios previamente comprometidos.
  - PET-CT positivo posterior al término de las terapias (QT y/o RT) y **confirmado por biopsia** de la zona captante.
  - Puntaje 4–5 en escala de *Deauville* posterior al término de las terapias (QT y/o RT).
  - Puntaje X en escala de *Deauville* posterior al término de las terapias (QT y/o RT).

9. Seguimiento

Pese a que mundialmente se recomienda un seguimiento individualizado, en aquellos pacientes que logren remisión completa, según las circunstancias clínicas como la edad del paciente, el *performance status* (PS)[*1*] y la modalidad inicial de tratamiento, existe un listado recomendado de exámenes y evaluaciones que deben ser realizados en los pacientes que presentaron Linfoma de Hodgkin.

Se sugiere alentar a los pacientes a que busquen asesoramiento sobre temas relacionados con la supervivencia, los efectos a largo plazo, hábitos de salud y problemas psicosociales.

Se recomienda que el paciente reciba un resumen (práctico) del tratamiento al que fue expuesto una vez finalizada la terapia, incluyendo información básica de la RT, dosis acumulada de fármacos altamente tóxicos e incluso los órganos importantes que pueden verse afectados en un futuro.

[*1*] El PS de un paciente se define como el nivel de actividad que puede realizar y su capacidad para autocuidado. Este se mide a través de escalas que contemplan actividad física, autocuidado y capacidad de realizar trabajos livianos, entre otros.

9.1. Primer y segundo año

- Control clínico con evaluación bioquímica cada 3 meses.
- No hay beneficios de controlar con TAC o PET–TC si el paciente está asintomático y el PET–TC posterior al término de las terapias (QT y/o RT) fue negativo.
- En caso de recaída, se repetirá la evaluación inicial (excluyendo biopsias negativas) y el paciente oncológico será clasificado según el criterio de respuesta descrito en el subcapítulo 8.1. Método de evaluación de respuesta a tratamiento.

9.2. Tercer y cuarto año

- Control clínico con evaluación bioquímica cada 6 meses.
- No hay beneficios de controlar con TAC o PET–TC si el paciente está asintomático y el PET–TC posterior al término de las terapias (QT y/o RT) fue negativo.
- En caso de recaída, se repetirá la evaluación inicial (excluyendo biopsias negativas) y el paciente oncológico será clasificado según el criterio de respuesta descrito en el subcapítulo 8.1. Método de evaluación de respuesta a tratamiento.

9.3. Desde quinto año y de por vida

Controles y exámenes **anuales** para monitorear recaídas tardías o efectos adversos relacionados al tratamiento en **todos** los pacientes que padecieron de Linfoma de Hodgkin:

- Examen y exploración física.
- Control hematológico (hemograma).
- Perfil bioquímico.
- Inocular con vacuna influenza.

9.4. Seguimiento según tratamiento

Listado recomendado de controles y exámenes para monitorear recaídas tardías o efectos adversos relacionados al tratamiento dependiendo de la zona irradiada y los fármacos antineoplásicos empleados.

9.4.1. Según Quimioterapia (QT):

- **QT con agentes alquilantes (ej. ciclofosfamida):**

Monitorizar	Control y exámenes recomendados	Periodicidad
Gonadotropinas	FSH	Según clínica (ej. amenorrea, infertilidad)
	LH	
Hormonas sexuales	Estradiol	
	Testosterona	

FSH=hormona folículo estimulante; LH=hormona luteinizante.

- **QT con antraciclinas (ej. doxorrubicina):**

Monitorizar	Control y exámenes recomendados	Periodicidad
Corazón	ECG basal (con evaluación de intervalo QTc)	Finalizada la terapia y luego según clínica
	ECHO basal	Finalizada la terapia y luego según clínica, dosis de radiación y dosis acumulada de antraciclinas

ECG=electrocardiograma; ECHO=ecocardiograma.

- **QT con bleomicina:**

Monitorizar	Control y exámenes recomendados	Periodicidad
Pulmón	Radiografía de tórax	Al comienzo del seguimiento y luego según clínica
	GSA basales	
	Espirometría basal	

9.4.2. Según Radioterapia (RT):

- **RT a nivel cervical:**

Monitorizar	Control y exámenes recomendados	Periodicidad
Cavidad oral	Examen + limpieza dental	Cada 6 meses
	Terapia de soporte con sialogogos (ej. pilocarpina) según dosis recibida	Según clínica
Tiroides	Examen tiroideo	Anual
	TSH[*1*]	
	T4 Libre	
	Ecografía de tiroides	
Carótida	Pulsos	Anual
	Soplos	
	Examen neurológico	
	Ecografía carotídea	Al comienzo del seguimiento y luego cada 10 años
Piel	Examen dermatológico de los campos irradiados	Anual

TSH=hormona estimulante de la tiroides (tiotropina).

[*1*] En caso de TSH elevada se debe suplementar con hormona tiroidea en forma permanente.

- **RT esplénica o esplenectomía:**

Monitorizar	Control y exámenes recomendados	Periodicidad
Inmunización	Vacuna antineumocócica	Cada 5–7 años
	Vacuna antimeningocócica	
	Vacuna anti-Haemophilus influenzae	
	Vacuna antineumocócica (Pneumo23 o Prevenar 13)[*1*]	Finalizada la terapia y revacunación 5 años después (total 2 dosis)

[*1*]En caso de esplenectomía, si solo recibió RT esplénica, con las dosis actuales usadas en radiación no es necesario reforzar esta inmunización durante el seguimiento.

- **RT a nivel torácico:**

Monitorizar	Control y exámenes recomendados	Periodicidad
Riesgo CV*1*	Perfil lipídico	Anual
	Presión arterial	
	Glicemia en ayunas	Cada 2 años
Corazón	Test de esfuerzo y/o ECHO	Cada 10 años
	ECG basal	Anual
Mamas	Tamizaje de cáncer de mama	Cada 2 años desde lo primero que ocurra: Cumplir 25 años (por RT torácica o axilar) – Cumplir 40 años – 8 años post término de terapia
	Mamografía	Anual
	RMN*2*	
Pulmón	Tamizaje de cáncer pulmonar (considerar imágenes de tórax*3*)	Según clínica
	Radiografía de tórax	
	Función pulmonar	
	GSA basales	
	Espirometría basal	
Piel	Examen dermatológico de los campos irradiados	Anual

CV=cardiovascular; ECHO=ecocardiograma; ECG=electrocardiograma; RMN=resonancia magnética nuclear; GSA=gasometría arterial.

1 Se requiere un manejo agresivo de los factores de riesgo CV detectados.
2 En mujeres que recibieron RT torácica entre los 10 y 30 años.
3 En pacientes con riesgo de cx pulmonar.

Prestaciones GES para el seguimiento:

Canasta para controles y exámenes asociados a QT linfoma:

- Consulta integral de especialidades en medicina interna y subespecialidades, oftalmología, neurología, oncología (en hospital de alta complejidad).
- Curación simple ambulatoria.
- Día cama (DC) hospitalización (hosp.) integral medicina, cirugía, pediatría, obstetricia-ginecología y especialidades (sala de ≥3 camas).
- Examenes sanguíneos: Hemograma (incluye recuento de leucocitos y eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, fórmula leucocitaria, características de los elementos figurados y velocidad de eritrosedimentación), creatinina en sangre, deshidrogenasa láctica total (LDH), nitrógeno ureico y/o urea en sangre, beta-2-microglobulina.
- Perfil hepático (incluye tiempo de protrombina, bilirrubina total y conjugada, fosfatasas alcalinas totales, GGT, transaminasas GOT/AST y GPT/ALT).
- Rx de tórax frontal/lateral (fluoroscopía: 2 proyecciones panorámicas, 2 exposiciones).
- Rx de hombro, fémur, rodilla, pierna, costilla o esternón frontal/lateral (2 exposiciones c/u).
- TAC tórax (incluye esternón, clavículas, escápula, costillas, articulación acromioclavicular, articulación esternoclavicular; (todo el tórax, cada segmento o articulación), bilateral.
- TAC de abdomen (incluye hígado, vías y vesícula biliar, páncreas, bazo, suprarrenales y riñones) (40 cortes 8- 10 mm).
- TAC de pelvis (incluye sacro, coxis, caderas, huesos pélvicos, articulaciones sacro iliacas), bilateral.
- Estudio histopatológico con histoquímicas especiales (incluye descalcificación) y corriente de biopsia diferida (por cada órgano).
- Punción lumbar; c/s manometría; c/s Queckensted.
- Biopsia quirúrgica ganglionar (cualquier región périferica superficial o profunda (proc. aut.)
- Gastroduodenoscopía (incluye esofagoscopía).
- Biopsia ósea por punción.
- Adenograma, esplenograma, mielograma c/u.
- Biología molecular; PCR para T(8;14), T(14,18).
- Proteínas, electroforesis de (incluye proteínas totales).

10. Enfermedad refractaria y recaídas

En los pacientes que no logren respuesta (enfermedad estable o refractaria) o tengan recaídas tempranas o tardías (antes o después de un año) se debe realizar una nueva biopsia para confirmar el estado y descartar cambios histológicos.

El nuevo tratamiento suele contemplar una quimioterapia de alta intensidad (ej. esquema ICE, esquema ESHAP, esquema GemOx) seguido de un **trasplante de precursores hematopoyéticos** (TPH). La elección de esquema se evalúa según las características del paciente, la enfermedad y la capacidad de cada centro de salud.

En caso de lograr remisión completa (RC) o muy buena remisión parcial (MBRP) con la QT de alta intensidad se puede considerar un trasplante hematopoyético (TPH).
Para esto, la presentación de solicitud a la Comisión de Trasplante del MINSAL debe hacerse al momento de presentar la refractariedad a la primera línea de tratamiento o en la recaída.
Para postular a un TPH los pacientes deben cumplir con los siguientes requisitos:

- <60 años.
- RC o MBRP con QT de rescate (enfermedad quimiosensible).
- Performance Status (PS) con puntaje 0–1 en escala ECOG.[*1*]
- Ausencia de patología cardiaca, renal, pulmonar u otra que implique un riesgo inaceptable a juicio del equipo hematooncológico tratante.

[*1*] El PS de un paciente se define como el nivel de actividad que puede realizar y su capacidad para autocuidado. Este se mide a través de escalas que contemplan actividad física, autocuidado y capacidad de realizar trabajos livianos, entre otros.

Todos los esquemas de rescate se consideran un puente para consolidar (posteriormente) con un trasplante hematopoyético autólogo (TAPH).

Se sugiere que la quimioterapia (QT) de rescate en pacientes con resistencia primaria y recaídas contemple **ifosfamida**, **platinos** y/o **etopósido**.

10.1. QT de rescate con CARBOplatino, etopósido e ifosfamida (ICE)

Esquema ICE – Frecuencia: 21 o 28 días						
Orden de adm	**Principio activo**	**Dosis**	**Adm (día/s)**	**Suero/ volumen**	**Vía de adm**	**Técnica y tiempo de adm**
1	Aprepitant u otro antagonista de los receptores NK1[*1*]	125 mg/d	1	–	VO	–
		80 mg/d	2 y 3			
2	Dexametasona	4 mg/d	1, 2 y 3	SF 100 mL	EV	Bolo (≥15 min)
	Clorfenamina	10 mg/d				
	Ondasetrón u otro bloqueador de los receptores 5HT-3 [*2*]	8 mg c/8 hrs				
3	Etopósido	100 mg/m^2/d	1, 2 y 3	SF 500–800 mL [0,2–0,4 mg/mL]	EV	Infusión 60–90 min
4	CARBOplatino	5 AUC[*3*] **Máx. 800 mg/d**	2	SG 5% 500 mL	EV	Infusión 60 min
5	Ifosfamida	1,6 g/m^2/d	1, 2 y 3	SF o SG 5% 500 mL	EV	Infusión 30–90 min
	MESNA	1,6 g/m^2/d (dividido en 3 dosis)	1,2 y 3	SG 5% 250 mL	EV	3 dosis: 0hrs–4hrs–8hrs de iniciada la ifosfamida
6	Filgastrim (G–CSF)	300 µg/d	5 al 12	–	SC	–

Adm=administración; d=día; SF=Suero fisiológico; SG 5%=Suero glucosado al 5%; EV=Endovenoso; min=minutos; hrs=horas; AUC=Área bajo la curva.
Fármacos destacados en amarillo **no** presentan cobertura financiera en normativa vigente.

[*1*] La administración de aprepitant 165 mg/d previa a la QT (sin los días 2 y 3) ha sido registrada por la Agencia Europea de Medicamentos (**EMA** por sus siglas en inglés) y otras autoridades.
[*2*] Si se ha administrado netupitant/palonosetrón no se requiere administrar el antagonista del receptor 5HT-3.

[*3*] **Dosis CARBOplatino (mg) = 5 (mg/mL x min) x [*Clearence* creatinina (mL/min) + 25]**

Consideraciones relevantes:

- Se recomienda realizar un lavado de vena con SF entre cada administración de antineoplásicos.
- El etopósido es un agente **irritante**, tener precaución durante la administración.[*1*]
- El etopósido es un agente **fotosensible**, proteger de la luz.
- CARBOplatino, etopósido e ifosfamida son agentes **mucotóxicos**, evaluar periódicamente la mucosa bucal, nasal, estomacal u otros según clínica.
- Para iniciar el próximo ciclo debe existir RAN >1.000 x mm^3 y plaquetas >50.000 x mm^3.

*[1]*Para más información ver subcapítulo 11.1.3. Extravasación.*

Evaluación de respuesta a esquema de rescate:

- Evaluar con TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis o PET–CT.
- Realizar evaluación 3–4 semanas después del segundo ciclo.
- Si se determina respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) se gestiona con subcomisión de trasplante y se realiza la recolección de CD34.

Radioterapia (RT): Existe un beneficio en el uso de RT en campos comprometidos post trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) en sitios de enfermedad radiológica residual o sitios *Bulky*.

Ajuste de dosis:

- Retrasar próximo ciclo hasta presentar RAN >1.000 x mm^3 y plaquetas >50.000 x mm^3.
- Insuficiencia renal según *clearence* de creatinina (mL/min):
  - ≥10 y <50 mL/min: Disminuir dosis de etopósido e ifosfamida en un 25%.
  - <10 mL/min: Disminuir etopósido e ifosfamida en un 50% y recalcular dosis de CARBOplatino empleando la fórmula *Calvert*.

Fórmula de *Calvert* para cálculo de dosis de CARBOplatino en **insuficiencia renal**:

Dosis CARBOplatino (mg) = AUC (mg/mL x min) x [TFG (mL/min) + 25]

La dosis de CARBOplatino suele ser calculada con un AUC objetivo de 5 mg/mL x min.

Riesgo emético:

MÍNIMO	BAJO	MODERADO	ALTO
<10%	10-30%	30-90%	>90%

Existen variados esquemas antieméticos antinauseosos; según el riesgo del esquema ICE (y al contener CARBOplatino) se propone la combinación entregada por la MASCC/ESMO que contempla un **antagonista de los receptores NK1 (aprepitant) + dexametasona + antagonista de los receptores 5HT-3 (ondasetrón)**.

Se pueden reducir o aumentar las dosis, asociar otros principios activos o cambiar de esquema antiemético antinauseoso según los requerimientos del paciente.

Para más información ver subcapítulo 11.1.6. Náuseas y vómitos.

Cobertura de medicamentos (esquema ICE) según normativa nacional vigente

Fármaco	Cobertura financiera	Uso
Amikacina*	GES	Terapia de soporte
CARBOplatino	GES	Antineoplásico
Ceftriaxona*	GES	Terapia de soporte
Clorfenamina	S/C	Terapia de soporte
Dexametasona	GES	Terapia de soporte
Etopósido	GES	Antineoplásico
Filgastrim (G–CSF)	GES (factor estimulante de colonias)	Terapia de soporte
Ifosfamida	GES	Antineoplásico
Imipenem*	GES	Terapia de soporte
MESNA	GES	Terapia de soporte
Ondasetrón	GES (bloqueador de los receptores 5-HT3)	Terapia de soporte

S/C: Sin cobertura financiera en legislación vigente (financiamiento particular).
* En caso de neutropenia febril de riesgo moderado–alto.

10.2. QT de rescate con CISplatino y etopósido (ESHAP)

Esquema ESHAP **DÍAS 1 AL 4** – Frecuencia: 28 días						
Orden de adm	**Principio activo**	**Dosis**	**Adm (día/s)**	**Suero/ volumen**	**Vía de adm**	**Técnica y tiempo de adm**
1	Aprepitant u otro antagonista de los receptores NK1[*1*]	125 mg/d	1	–	VO	–
		80 mg/d	2 y 3			
2	Olanzapina[*2*]	10 mg/d	1 al 4	–	VO	–
3	Clorfenamina	10 mg/d	1 al 4	SF 100 mL	EV	Bolo (≥15 min)
	Ondasetrón u otro bloqueador de los receptores 5HT-3 [*3*]	8 mg c/8 hrs				
–	KCl (2 g = 2 amp de 10 mL al 10%)	6 g/d	1 al 4	SGS 2.925 mL c/d (total a infundir: 3 L)	EV	Infusión Continua 24 hrs (≥3 hrs antes de CISplatino)
	$MgSO_4$ (1,25 g = 1 amp de 5 mL al 25%)	3,75 g/d				
4	Metilprednisona[*4*]	500 mg/d	1 al 4	SF 250 mL	EV	Infusión 30–60 min
5	Etopósido[*5*]	60 $mg/m^2/d$	1 al 4	SF 500–800 mL [0,2–0,4 mg/mL]	EV	Infusión 60–90 min
6	Furosemida	20 mg/d	1 al 4	SF	EV	Bolo previo a CISplatino
7	CISplatino[*5*]	25 $mg/m^2/d$	1 al 4	SF o SG 5% 500 mL	EV	Infusión[*6*] 120 min

Adm=administración; d=día; SF=Suero fisiológico; SG 5%=Suero glucosado al 5%; EV=Endovenoso; VO=Vía oral; min=minutos; KCl=Cloruro de potasio; $MgSO_4$=Sulfato de magnesio.
Fármacos destacados en amarillo **no** presentan cobertura financiera en normativa vigente.

[*1*] La administración de aprepitant 165 mg/d previa a la QT (sin los días 2 y 3) ha sido registrada por la Agencia Europea de Medicamentos (**EMA** por sus siglas en inglés) y otras autoridades.
[*2*] Añadir según preocupación por riesgo de náuseas y emesis. *Para más información ver subcapítulo 11.1.6. Náuseas y vómitos*.
[*3*] Si se ha administrado netupitant/palonosetrón no se requiere administrar el antagonista del receptor 5HT-3.
[*4*]Como alternativa se permite administrar Betametasona 300 mg/d EV.
[*5*] No refrigerar.
[*6*] **Administrar mediante llave de tres pasos asociado a manitol 250 mL para forzar diuresis.**

Esquema ESHAP DÍAS 5 AL 7 – Frecuencia: 28 días						
Orden de adm	**Principio activo**	**Dosis**	**Adm (día/s)**	**Suero/ volumen**	**Vía de adm**	**Técnica y tiempo de adm**
1	Ondasetrón u otro bloqueador de los receptores 5HT-3 *1*	16 mg/d	5	SF 500 mL	EV	Bolo (≥15 min)
2	Citarabina	2 g/d	5	SF o SG 5% 500 mL	EV	Infusión 120 min
2,5	–	–	–	SF 100 mL	EV	Bolo
3	Piridoxina	150 mg c/12 hrs	5 y 6	–	EV	Bolo
4	Betametasona (colirio)	1 gota c/ojo c/6 hrs	5, 6 y 7	–	Tópica (ocular)	–

Adm=administración; d=día; SF=Suero fisiológico; SG 5%=Suero glucosado al 5%; SGS=Suero glucosalino; EV=Endovenoso; VO=Vía oral; min=minutos.
Fármacos destacados en amarillo **no** presentan cobertura financiera en normativa vigente.

1 Si se ha administrado netupitant/palonosetrón no se requiere administrar el antagonista del receptor 5HT-3.

Consideraciones relevantes:

- Se recomienda realizar un lavado de vena con SF entre cada administración de antineoplásicos.
- CISplatino es un agente **nefrotóxico**, por lo que se deben tomar las siguientes medidas:
  - Monitorizar y realizar balance hídrico 4 veces al día (14:00 – 20:00 – 00:00 – 08:00).
  - Registrar volumen de orina en 24 hrs.
  - Si en 8 hrs desde el inicio de CISplatino la diuresis es <800 mL se debe administrar furosemida 20 mg EV en bolo.
  - Educar al paciente de la importante de ingesta de líquidos permanente (≥2 L diarios).
- El CISplatino (concentración <0,4 mg/mL) y etopósido son agentes **irritantes**, tener precaución durante la administración.*1*
- El CISplatino (concentración >0,4 mg/mL) es un agente **vesicante**, tener precaución durante la administración.*1*
- El etopósido es un agente **fotosensible**, proteger de la luz.
- Citarabina, etopósido y CISplatino son agentes **mucotóxicos**, evaluar periodicamente la mucosa bucal, nasal, estomacal u otros según clínica.
- Mantener dieta/regimen liviano, cocido y sin fibras.
- Control con hemograma al día 14 de cada ciclo debe presentar RAN >500 x mm^3 y plaquetas >50.000 x mm^3 para detectar posible neutropenia.
  - En caso de neutropenia febril (NF) se debe hospitalizar en unidad de inmunosuprimidos e implementar protocolo de NF.
  - En caso de neutropenia sin infección se puede controlar de manera ambulatoria con medidas de aislamiento domiciliario.

1 *Para más información ver subcapítulo 11.1.4. Extravasación.*

Evaluación de respuesta a esquema de rescate:

- Evaluar con TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis o PET–CT.
- Realizar evaluación de respuesta después del segundo ciclo, si se determina:
  - Remisión completa (RC): Continuar con un ciclo más y gestionar un trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (TAPH) con dicha subcomisión.
  - Remisión parcial (RP) + enfermedad quimiosensible: Presentar caso a subcomisión de trasplante para recolección de células CD34.
  - Remisión parcial (RP): Evaluar RT paliativa.
  - Enfermedad Progresiva (EP): Suspender tratamiento y continuar con cuidados paliativos.

Ajuste de dosis:

- Ajuste de CISplatino por función renal según *Clearence* Creatinina (Cl Cr) estimado **previo** a cada ciclo:

Clearence Creatinina (mL/min)	Dosis de cisplatino (%)
≥75	100
entre 46–74	75
entre 41–45	50
≤40	0 – suspender

Riesgo emético:

MÍNIMO <10%	BAJO 10-30%	MODERADO 30-90%	ALTO[*1*] >90%

Existen variados esquemas antieméticos antinauseosos; según el riesgo del esquema ESHAP se propone la combinación entregada por la MASCC/ESMO que contempla un **antagonista de los receptores NK1 (aprepitant) + dexametasona + antagonista de los receptores 5HT-3 (ondasetrón)**. No obstante, dado que el esquema ya cuenta con el uso de un corticoide (metilprednisolona) se debe omitir la dosis de dexametasona.

Se pueden reducir o aumentar las dosis, asociar otros principios activos o cambiar de esquema antiemético según los requerimientos del paciente.

[*1*] El Protocolo Clínico para Linfoma de Hodgkin elaborado por el MINSAL (2019) refiere un **riesgo emético moderado.**

Para más información ver subcapítulo 11.1.6. Náuseas y vómitos.

Cobertura de medicamentos (esquema ESHAP) según normativa nacional vigente

Fármaco	Cobertura financiera	Uso
Aprepitant	S/C	Terapia de soporte
Betametasona (colirio)	S/C	Terapia de soporte
Ceftazidima*	GES	Terapia de soporte
CISplatino	GES	Antineoplásico
Citarabina	GES	Antineoplásico
Clorfenamina	S/C	Terapia de soporte
Cloruro de potasio (KCl)	S/C	Terapia de soporte
Dexametasona	GES	Terapia de soporte
Etopósido	GES	Antineoplásico
Filgastrim (G–CSF)	GES (factor estimulante de colonias)	Terapia de soporte
Fluconazol*	GES	Terapia de soporte
Furosemida	S/C	Terapia de soporte
Metilprednisona	GES	Antineoplásico
Olanzapina	S/C	Terapia de soporte
Ondasetrón	GES (bloqueador de los receptores 5-HT3)	Terapia de soporte
Piridoxina	S/C	Terapia de soporte
Sulfato de magnesio ($MgSO_4$)	S/C	Terapia de soporte
Vancomicina*	GES	Terapia de soporte

S/C: Sin cobertura financiera en legislación vigente (financiamiento particular).
*En caso de neutropenia febril de riesgo moderado–alto.

10.3. QT de rescate con oxaliplatino (GemOx)

Esquema GemOx – Frecuencia: 14 o 21 días						
Orden de adm	**Principio activo**	**Dosis**	**Adm (día/s)**	**Suero/ volumen**	**Vía de adm**	**Técnica y tiempo de adm**
1	Clorfenamina	10 mg/d	1	SF 500 mL	EV	Bolo (≥15 min)
	Dexametasona	4 mg/d				
	Ondasetrón u otro bloqueador de los receptores 5HT-3	8 mg/d				
2	Gemcitabina	1.000 mg/m^2/d	1	SF 500 mL	EV	Infusión 60 min
3	Oxaliplatino	100 mg/m^2/d	1	SF 500 mL	EV	Infusión 120 min

Adm=administración; d=día; SF=Suero fisiológico; EV=Endovenoso; min=minutos.
Fármacos destacados en amarillo **no** presentan cobertura financiera en normativa vigente.

Consideraciones relevantes:

- Se recomienda realizar un lavado de vena con SF entre cada administración de antineoplásicos y finalizar el ciclo con un lavado de vena con SG 5%.
- Gemcitabina es un agente **mucotóxico**, evaluar periodicamente la mucosa bucal, nasal, estomacal u otros según clínica.
- La gemcitabina y oxaliplatino son agentes **irritantes**, tener precaución durante la administración.*1*
- A diferencia de otros esquemas de rescate, GemOx no suele requerir el uso de factor estimulante de colonias (G–CSF) en caso de neutropenia.
- Se debe administrar profilaxis antibiótica con cotrimoxazol forte, 1 comprimido VO 3 veces a la semana (Lunes–Miercoles–Viernes).
- Se debe administrar profilaxis antiviral con aciclovir 400 mg, 1 comprimido VO c/12 hrs.

**1* Para más información ver subcapítulo 11.1.4. Extravasación.*

Evaluación de respuesta a esquema de rescate:

- Evaluar con TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis o PET–CT.
- Realizar evaluación de respuesta después del cuarto ciclo, si se determina:
  - Remisión completa (RC): Continuar con un ciclo más y gestionar un trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (TAPH) con dicha subcomisión.
  - Remisión parcial (RP) + enfermedad quimiosensible: Presentar caso a subcomisión de trasplante para recolección de células CD34.
  - Remisión parcial (RP): Evaluar RT paliativa.
  - Enfermedad Progresiva (EP): Suspender tratamiento y continuar con cuidados paliativos.

Riesgo emético:

MÍNIMO <10%	BAJO 10-30%	MODERADO 30-90%	ALTO >90%

Existen variados esquemas antieméticos antinauseosos; según el riesgo del esquema GemOx se propone la combinación entregada por la MASCC/ESMO que incluye **dexametasona + antagonista de los receptores 5HT-3 (ondasetrón)**.

Se pueden reducir o aumentar las dosis, asociar otros principios activos o cambiar de esquema antiemético antinauseoso según los requerimientos del paciente.

Para más información ver subcapítulo 11.1.6. Náuseas y vómitos.

Cobertura de medicamentos (esquema GemOx) según normativa nacional vigente

Fármaco	Cobertura financiera	Uso
Clorfenamina	S/C	Terapia de soporte
Dexametasona	GES	Terapia de soporte
Gemcitabina	S/C	Antineoplásico
Ondasetrón	GES (bloqueador de los receptores 5-HT3)	Terapia de soporte
Oxaliplatino	S/C	Antineoplásico

S/C: Sin cobertura financiera en legislación vigente (financiamiento particular).

10.4. Alternativas de tratamiento

10.4.1. Brentuximab Vedotin (BV)

BV es un anticuerpo monoclonal anti–CD30 que se encuentra bien evaluado (internacionalmente) como tratamiento en personas con LH en recaída o refractario luego de emplear al menos dos esquemas de QT + trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (TAPH) y en aquellos que no son candidatos a tal trasplante. El esquema de BV consta de 1,8 mg/kg de manera EV cada 21 días y se recomiendan entre 8 y 16 ciclos, suspendiéndose si existiese evidencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) graves que han sido mayormente documentadas son neuropatía periférica y neutropenia.

El BV se encuentra autorizado por la agencia Estadounidense de Alimentos y Medicamentos (**FDA** por sus siglas en inglés) desde el 2011 y por la Agencia Europea de Medicamentos (**EMA** por sus siglas en inglés) para el uso en individuos con Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) refractario o recaído luego de un TAPH o del empleo de dos líneas de QT (en pacientes contraindicados para TAPH). La FDA también ha autorizado el uso como tratamiento de consolidación luego de un TAPH en pacientes con alto riesgo de recaída.

Ante las limitadas opciones terapéuticas, el mal pronóstico de estos pacientes y un perfil costo/beneficio razonable, múltiples instituciones internacionales y financiadores de salud consideran el BV como opción de tratamiento en pacientes con recaída o refractariedad al TAPH o luego de múltiples esquemas de quimioterapia. Entre ellas se destaca la Sociedad Europea de Oncología Clínica (**ESMO** por sus siglas en inglés), la Red Nacional del Cáncer de Estados Unidos (**NCCN** por sus siglas en inglés) y la Sociedad Argentina de Hematología (**SAH**). La Sociedad Británica de Hematología (**BSH** por sus siglas en inglés) solo menciona el uso de BV como alternativa en recaídas.

Fármaco sin registro ISP; con posibilidad de importación.

10.4.2. Bendamustina

La Bendamustina es un agente alquilante bifuncional con una resistencia cruzada parcial a otros agentes alquilantes (ej. ciclofosfamida) y es considerada como una opción viable en pacientes con LH en recaída o refracteriedad que pueden optar a un TAPH de consolidación.

Aún se requieren estudios que evalúen la bendamustina en combinación a otros agentes antineoplásicos para mejorar la duración de la respuesta y la tasa de derivación a TAPH. Actualmente, se están investigando esquemas de bendamustina + gemcitabina y bendamustina + lenalidomida en pacientes con LH en recaída o refractarios.

Fármaco con registro ISP.

Prestaciones GES para el tratamiento de rescate:

Canasta de fármacos para quimioterapia de rescate:
- Amikacina.*
- Bloqueador de los receptores 5HT–3.
- CARBOplatino.
- Ceftriaxona.*
- Dexametasona.
- Etopósido.
- Factor estimulante de colonias (G–CSF).
- Ifosfamida.
- Imipenem.*
- Inhibidor de la bomba de protones.
- Insumos de preparación y administración.
- MESNA.
- Metilprednisolona.
- Mitoxantrona.

*En caso de neutropenia febril de riesgo moderado–alto.

11. Farmacovigilancia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la farmacovigilancia como "la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro posible problema relacionado con los fármacos".

Su alcance a ha crecido notablemente en los últimos tiempos y ahora se considera que incluye los siguientes dominios:

- Reacción adversa asociada a medicamentos (RAM) o eventos adversos.
- Interacción entre medicamentos.
- Falta de efectividad de los medicamentos.
- Errores de medicación.
- Medicamentos fasificados o de calidad inferior o subestándar.
- Uso indebido y/o abuso de medicamentos.

Los productos en consideración van más allá de los medicamentos convencionales, pues también se incluyen medicamentos en base a plantas medicinales, otros productos tradicionales y complementarios, productos biológicos, vacunas, hemoderivados o productos de sangre y dispositivos médicos.

En Chile, el Instituto de Salud Pública (ISP) se adhiere a esta definición y busca promover el uso racional y seguro de los medicamentos a través de la farmacovigilancia.

Existen dos métodos de farmacovigilancia (FV):

1. Farmacovigilancia pasiva: Consiste en que el notificador recibe información de manera espontánea o directa y realiza una **notificación espontánea** de la sospecha de RAM que se ha detectado. Este método constituye la base de la FV mundial siendo el más utilizado y difundido, no obstante, su gran desventaja es que se produce una subnotificación y es probable que existan sesgos en el reporte.
2. Farmacovigilancia activa: Consiste en que el notificador realiza una acción para obtener la información mediante un proceso que se ha organizado de manera previa con dicho fin. Pese a que este método permite caracterizar de manera íntegra las sospechas de RAM, el tiempo requerido es excesivo, siendo esta la variable que limita su implementación.

La farmacovigilancia es un pilar fundamental en la práctica clínica, pues mejora la calidad de la atención sanitaria y se ha vuelto indispensable para afrontar los nuevos desafíos debido al progresivo aumento en la variedad de medicamentos, los cuales tienen RAM desconocidas y a veces, impredecibles.

Para efectos prácticos, la presente GPC se enfoca en la farmacovigilancia pasiva para la detección y manejo general de reacciones adversas a medicamentos considerados antineoplásicos y sus posibles interacciones con otros tipos de medicamentos.

Para más información de farmacovigilancia pasiva ver subcapítulo 11.3. Notificación de sospecha de reacción adversa a medicamentos.

11.1. Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM)

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) se consideran efectos no deseados y perjudiciales ocasionados por un fármaco utilizado en dosis terapéuticas. La presencia de reacciones adversas a medicamentos es muy común con el uso de citostáticos e influyen en gran medida en la calidad de vida de los pacientes. Su detección precoz y tratamiento adecuado mejora la adherencia a las terapias, evita complicaciones y disminuye el impacto en la calidad de vida.

En este sub capítulo se describen en orden alfabético las reacciones adversas asociadas a los agentes antineoplásicos incluidos en los esquemas de quimioterapia de primera línea (no se contempla esquemas de rescate). Se seleccionaron aquellas RAM que afectan de manera importante la calidad de vida del paciente, pueden poner en peligro la vida del individuo y/o requieren atención médica. Sumado a tales características, se seleccionaron aquellas que presentan mayor incidencia según literatura y según el número de notificaciones recibidas por el ISP hasta el año 2019.

Es importante destacar que mundialmente se suelen emplear los “Criterios comunes para la evaluación de reacciones adversas” (**CTCAE** por sus siglas en inglés) en terapias antineoplásicas. El CTCAE es un sistema de evaluación de gravedad de los síntomas o efectos secundarios que se presentan durante el tratamiento del cáncer, ya sea antes o después de cirugía, radioterapia o quimioterapia. La gravedad de las reacciones adversas se gradúa de 1 (asintomática o muy leve) a 5 (muerte).

Esta clasificación unifica los criterios para evaluar reacciones adversas con la finalidad de que la información obtenida pueda ser analizada y comparada entre las distintas instituciones que la empleen.

Para obtener más información y el documento actualizado de CTCAE puede visitar la página web: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50

11.1.1. Alopecia

El término alopecia refiere a la ausencia parcial (difusa o en forma de parches) o total de cabello/vello en cualquier área de crecimiento normal de cabello/vello en el cuerpo. La alopecia inducida por QT es más prominente en el cuero cabelludo y puede ser psicológica y/o socialmente devastadora pese a que esta sea transitoria y generalmente (aunque no siempre) reversible.

Es importante advertir a los pacientes sobre este riesgo antes de comenzar el tratamiento con un régimen específico, ya que pueden existir alternativas de tratamiento si los pacientes están angustiados por la posibilidad de alopecia permanente.

Nota: La siguiente información se encuentra basada en los agentes antineoplásicos incluidos en los esquemas de primera línea de tratamiento (ABVD y R–CHOP). Se ha nombrado la radioterapia y los antineoplásicos incluidos en esquemas de rescate, no obstante, puede requerir información adicional para su tratamiento.

1) Agentes terapéuticos que producen alopecia, según severidad, presentes en la guía

Frecuencia	Tipo de alopecia	
	Severa (total)	**Moderada–menor**
Frecuente	Ciclofosfamida (EV en dosis >300 mg/m^2)	Bleomicina
	DOXOrrubicina(>40 mg/m^2)	CARBOplatino (AUC 5)
	Etopósido (EV)	DOXOrrubicina (<30 mg/m^2)
	Ifosfamida	
Infrecuente	Etopósido (VO)	Ciclofosfamida (VO)
	VinBLAStina	CISplatino
	VinCRIStina	Gemcitabina
	–	Oxaliplatino

EV=Endovenoso; VO=vía oral; AUC=área bajo la curva.

2) Incidencia

La incidencia y el grado de caída del cabello dependen del antineoplásico y su dosis, la vía de administración, la existencia de otro fármaco que genere alopecia en el esquema quimioterapéutico y la cantidad de ciclos.
En el caso de la alopecia inducida por radiación, en la mayoría de los casos, solo provoca la caída de cabello en la zona del cuerpo que ha sido irradiada o la zona posterior a esta.

3) Inicio/duración

Para aquellos esquemas que tienen ciclos cada 2–3 semanas la alopecia parcial suele ocurrir entre 1 y 3 semanas luego de comenzar el tratamiento, siendo total al finalizar el segundo ciclo y revirtiéndose (usualmente) al término de la QT. El crecimiento visible del cabello ocurre entre 3 y 5 meses desde la suspensión de la quimioterapia.
En el caso de los esquemas con ciclos semanales esta pérdida de cabello suele ser más lenta y ocasionalmente incompleta, pudiendo existir crecimiento de cabello durante el tratamiento.
Por otro lado, la quimioterapia de dosis alta empleada en un contexto de trasplante de células hematopoyéticas (TPH) conlleva una alopecia rápida y total.
La alopecia inducida por radiación generalmente ocurre entre 2 y 3 semanas después del inicio de la radioterapia (RT), puede continuar una vez finalizado el tratamiento e incluso ser permanente.

Cualquiera sea la causa de alopecia, posterior a la caída de cabello y durante el crecimiento se puede experimentar un cambio de color y/o en la textura de este, no obstante, dichos efectos suelen resolverse con el tiempo.

4) Factores de riesgo

Asociado al paciente:

- Edad.

Asociado a la terapia:

- Quimioterapia
  - Agente, o asociación de estos, reconocidos por causar alopecia.
  - Dosis y de los agentes causantes.
  - Vías de administración.
  - Periodicidad de ciclos.
- Radioterapia
  - Tamaño de campo de tratamiento.
  - Tipo de radiación.
  - Frecuencia de tratamiento.
  - Dosis total de radiación.

Condiciones y/o enfermedades:

- Alopecia androgénica.
- Metabolismo deficiente del fármaco (disfunción hepática y/o renal).
- Exposición previa a la irradiación.
- Quimioterapia previa causante de alopecia.
- Enfermedad de injerto contra huésped (por trasplante de células hematopoyéticas).

5) Signos y síntomas

- Caída inicial visible en áreas de baja densidad total de cabello como coronilla y áreas frontales del cuero cabelludo.
- Madarosis (variable).
- Pérdida de vello axilar y púbico (variable).
- Malestar leve-moderado.
- Dolor en folículos pilosos cuando se cae el cabello (raro).

6) Prevención

El impacto de la alopecia y los posibles enfoques de quimioterapia alternativos deben discutirse con cada paciente antes de iniciar la terapia que genera la alopecia. Este enfoque preventivo es importante para minimizar la angustia emocional asociada con la caída del cabello y evitar el rechazo o retraso del tratamiento por parte del paciente.

Las opciones como los pañuelos, los sombreros y las pelucas se deben discutir con anticipación para que el paciente pueda estar más preparado física y emocionalmente.

Pese a que existen nuevas terapias para la protección del cuero cabelludo y evitar la caída de cabello, los informes de casos de metástasis cutáneas o diseminación en algunos entornos impiden la recomendación general para su uso.

En el caso especial de la hipotermia del cuero cabelludo con los dispositivos *DigniCap* o *Paxman* (autorizados por la agencia Estadounidense de Alimentos y Medicamentos [**FDA**]), estas terapias aparte de presentar valores elevados (>1 millón dependiendo de la cantidad de ciclos) y eficacia variable, se encuentran **contraindicadas en pacientes con neoplasias hematológicas y en aquellos que se someten a un trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) con dosis mielosupresoras de quimioterapia y/o radioterapia.**

7) Evaluación y diagnóstico

Para una evaluación completa de la alopecia debe incluirse:

- Patrón de caída del cabello.
- Grado de caída del cabello (según CTCAE).
- Medicamentos actuales.
- Evaluación psicológica.
- Necesidad de suplementos nutricionales.
- Función tiroidea (si está clínicamente indicada).

El diagnóstico se basa únicamente en la anamnesis clínica y juicio de dermatólogo (o médico oncólogo de cabecera).

8) Manejo y tratamiento

El apoyo psicológico adecuado con asesoramiento psiquiátrico (en determinados casos) respecto a la alopecia antes y durante la terapia es fundamental para disminuir el trauma emocional, el cual puede ser tan severo que lleve a rechazar o retrasar el tratamiento.

Hasta la fecha, no existen intervenciones farmacológicas aprobadas por agencias reguladoras, no obstante, existen estudios preclínicos donde se evalúa el uso de bimatoprost tópico para madarosis, minoxidil y calcitriol tópicos. El uso de **finasteride no se recomienda** para el tratamiento y/o prevención de alopecia causada por agentes empleados en el tratamiento del cáncer.

9) Suspensión de la terapia

No se debe realizar la suspensión de tratamiento antineoplásico por esta reacción adversa asociada a medicamentos, no obstante, se puede evaluar un cambio en el enfoque quimioterapéutico, en caso de requerir el empleo de otro o el mismo esquema que produzca alopecia, para minimizar la angustia asociada a la caída del cabello.

10) Seguimiento y monitorización

Dado que el crecimiento del cabello generalmente requiere un periodo de varios meses desde la suspensión o término de la terapia, es importante que se realicen controles regulares con psicólogos y psiquiatras (en determinados casos) para evaluar la situación del paciente respecto a la alopecia.

En caso de que el paciente no presente signos de crecimiento de cabello, se recomienda la derivación con dermatólogo para evaluar el diagnóstico de alopecia permanente.

11.1.2. Cardiotoxicidad

La cardiotoxicidad es un termino general usado para describir una toxicidad que afecta al corazón de manera directa, dañando y generando una disfunción del músculo cardiaco, o indirecta a través de los estados trombogénicos y alteraciones hemodinámicas del flujo sanguíneo. Este riesgo puede aumentar por distintos factores, donde se vuelven relevantes los antecedentes de afecciones cardiacas.
A menudo estos pacientes no tienen manifestaciones de la toxicidad hasta que la insuficiencia cardiaca se presenta, por lo que es necesario identificar de manera precisa qué individuos tienen mayor riesgo de presentar esta reacción adversa.

Nota: La siguiente información se encuentra basada en los agentes antineoplásicos incluidos en los esquemas de primera línea de tratamiento (ABVD y R–CHOP). Se ha nombrado la radioterapia y los antineoplásicos incluidos en esquemas de rescate, no obstante, puede requerir información adicional para su tratamiento.

1) Agentes antineoplásicos cardiotóxicos presentes en la guía

Bleomicina	CISplatino	**DOXOrrubicina (antraciclina)**	Ifosfamida	RiTUXimab
Ciclofosfamida	Dacarbazina	Etopósido	Radioterapia (RT)	VinBLAStina

Las antraciclinas son una de las familias de medicamentos antineoplásicos más frecuentemente implicados en la cardiotoxicidad la cual suele ser irreversible. Esta se ha clasificado en aguda, crónica progresiva de aparición temprana y crónica progresiva de aparición tardía.

2) Incidencia

Existe información débil y limitada sobre la incidencia general de cardiotoxicidad inducida por quimioterapéuticos distintos a las antraciclinas.

La cardiotoxicidad inducida por DOXOrrubicina (antraciclina) depende, en la mayoría de los casos, de la dosis acumulada de dicho fármaco y su incidencia varía según el tipo de cardiotoxicidad (ej. insuficiencia cardiaca, arritmias, miocarditis), la temporalidad de aparición (temprana o tardía) y su duración (aguda o crónica).

A modo de ejemplo, la incidencia de falla cardiaca por DOXOrrubicina va de un 0,2% (dosis acumulada de 150 mg/m^2) a un 48% (dosis acumulada de 700 mg/m^2). Por otro lado, la disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) inducida por DOXOrrubicina, va de un 7% (dosis acumulada de 150 mg/m^2) a un 86% (dosis acumulada de 700 mg/m^2).

3) Inicio/duración

- **Cardiotoxicidad aguda:** Ocurre durante o poco después del tratamiento. Incluso en el caso de las antraciclinas se puede dar inmediatamente después de la administración de una dosis única (<1% de los pacientes).

  Puede manifestarse como:

  - Disfunción ventricular.
  - Anomalías en electrocardiograma (ECG).
  - Arritmias.
  - Pericarditis.
  - Miocarditis.
  - Miocarditis hemorrágica (ciclofosfamida–poco común).

  La mayoría de estos eventos son transitorios y normalmente se resuelven en una semana. En el caso de las antraciclinas no suele estar relacionados con la dosis.

- **Cardiotoxicidad por antraciclinas progresiva crónica de aparición temprana:** Se presenta durante el tratamiento o <1 año desde la finalización del tratamiento (1,6–2,1% pacientes) y se manifiesta como una miocardiopatía que puede puede ser progresiva.

- **Cardiotoxicidad crónica/crónica progresiva por antraciclinas de aparición tardía:** Se presenta al menos >1 año desde que se completó el tratamiento y en el caso de las antraciclinas hasta 20 años después de la primera dosis (1,6–5% pacientes).

  Puede manifestarse con:

  - Reducción de la FEVI (puede ser asintomática).
  - Miocardiopatía
  - ICC sintomática.

  Este tipo de cardiotoxicidad se relaciona con la dosis de antraciclinas y el riesgo puede minimizarse asegurando que no se exceda la dosis acumulada total de por vida de la antraciclina administrada al paciente.

Otras reacciones adversas cardiovasculares comunmente asociadas a agentes antineoplásicos presentes en esta guía:

Agente cardiotóxico	Reacciones adversas asociadas	Frecuencia
Bleomicina	○ ACV ○ Isquemia ○ Pericarditis	Raro
Ciclofosfamida	○ Arritmia ○ DVI ○ IC ○ Miopericarditis	Poco común
Doxorubicina	○ IC ○ DVI ○ Arritmia	Común
Rituximab	○ Cardiopatía hipertensiva ○ Hipotensión (reacción en infusión)	Común
	○ DVI ○ IC	Poco común
Vinblastina	○ Arritmia ○ Isquemia	Raro
Radioterapia	○ Valvulopatía	Sin información

ACV=accidente cerebrovascular; DVI=disfunción ventricular izquierda; IC=insuficiencia cardiaca.
Frecuencia de toxicidad graduada como: común ≥5% incidencia, poco común 1% - 5% incidencia y raro <1% de incidencia en ensayos clínicos y estudios observacionales.

4) Factores de riesgo

Asociados al paciente:

- Edad <15 o >65 años.
- Sexo femenino.
- Antecedente familiar de enfermedad coronaria o ICC.

Asociado a la terapia:

- Dosis acumulada de antraciclina (ej. DOXOrrubicina >250 mg/m^2).
- Dosis de ciclofosfamida >150 mg/kg o >1,5 g/m2/día.
- Radioterapia (RT) de dosis alta (>30 Gy), particularmente mediastínica y/o en el lado izquierdo del tórax.
- Antraciclinas en dosis más bajas pero en combinación con RT torácica o trastuzumab (terapia secuencial).
- Administración EV en bolo de antraciclinas.
- Administración de ondasetrón como antiemético (puede prolongar intervalo QT).
- Admimnistración previa, concurrente o planificada de antraciclinas con otros fármacos potencialmente cardiotóxicos: trastuzumab, paclitaxel, estreptozocina, ciclosporina, dacarbazina, dactinomicina, etopósido, ciclofosfamida, ifosfamida, mitomicina, melfalán, vincristina y bleomicina.

Múltiples factores de riesgo cardiovascular (≥2):

- Hipertensión.
- Diabetes mellitus.
- Dislipidemia.
- Tabaquismo.
- Obesidad.
- Sedentarismo.
- Enfermedad vascular periférica.

Condiciones no cardiacas:

- Disfunción tiroidea.
- Anormalidad electrolítica.
- Enfermedad renal crónica (ERC).
- Obesidad o bajo peso asociado mal nutrición, especialmente deficiencia vitamina E.

Condiciones cardiacas:

- FEVI en límite bajo (50-55%).
- Historial clínico de:
  - Insuficiencia cardiaca.
  - Cardiomiopatía.
  - Infarto agudo al miocardio (IAM)
  - Arritmias clinicamente relevantes (fibrilación auricular, prolongación intervalo QT, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular).
  - Enfermedad valvular moderada o severa.
- Enfermedad cardiovascular concomitante.

Otras:

- Aumento de los biomarcadores cardiacos (troponinas y péptidos natriuréticos) durante y después de la administración.
- Mayor tiempo transcurrido desde que se finalizó la QT.

5) Prevención

Las estrategias incluyen:

- Uso de una formulación liposomal de DOXOrrubicina cuando se requieren dosis altas (≥250 mg/m^2 doxorrubicina).
- Administración de DOXOrrubicina mediante infusión prolongada.
- Se recomienda la evaluación de biomarcadores cardiacos en aquellos pacientes que recibirán altas dosis de antraciclinas (DOXOrrubicina) para identificar quienes tienen mayor riesgo de presentar alguna disfunción cardiovascular.
- En pacientes con FEVI normal + factores de riesgo CV se recomienda el uso de cardioprotectores como la combinación de un IECA (ej. Enalapril) o ARA II (ej. Losartán) + BB (ej. Atenolol) y/o dexrazoxano[*1*] (alto valor comercial).
- Control adecuado de factores de riesgo cardiovascular como HTA, dislipidemia, diabetes mellitus, sedentarismo, tabaquismo y obesidad.
- En el caso de ondasetrón, se debe administrar con precaución a pacientes con hipokalemia o hipomagnesemia. En caso de existir un desequilibrio electrolítico debe corregirse antes del inicio de la quimioterapia y monitorizarse a lo largo de esta.

La prevención primaria universal con medicación estándar para evitar la cardiotoxicidad es controversial, con pocos y pequeños estudios que demuestran beneficio clínico en poblaciones de alto riesgo.
Se debe alentar a todos los pacientes que reciban terapia antineoplásica cardiotóxica a reducir su riesgo cardiovascular controlando la presión arterial, nivel de lípidos, cese del tabaquismo e implementando cambios en el estilo de vida.

[*1*] Su uso es limitado debido al riesgo potencial de reducir la eficacia de las antraciclinas. Se puede considerar su administración concomitante a la QT de antraciclinas en pacientes con miocardiopatías preexistentes (**opcional**).

6) Evaluación y diagnóstico

Todos los pacientes deben mantener una ficha clínica con información de su función cardiaca basal, ser evaluados mediante un examen físico y un electrocardiograma (ECG) además de evaluar FEVI con un ecocardiograma (ECHO). También se recomienda determinar la función diastólica y evaluar el intervalo QT. Es obligatorio realizar un screening de factores de riesgo cardiovascular. Las imágenes podrían omitirse a discreción del comité hemato-oncológico para los pacientes que no reciben trastuzumab, tienen <60 años y no tienen factores de riesgo cardiaco. El umbral de monitorización cardiaca dependerá de la intención de tratamiento, sea curativa o paliativa, y debe ser evaluado por el comité oncológico del centro de salud.

Es recomendable emplear un mismo método para el cálculo del intervalo QT (Bazett's QT o Fridericia's QT) durante todo el tratamiento antineoplásico. En la población con cáncer se suele preferir la fórmula Fridericia ya que hay menos sobrecorrección e infracorrección en pacientes con taquicardia o bradicardia, respectivamente. Sin embargo, aún no se logra abordar la variabilidad entre observadores e intraobservadores.

En pacientes que presenten síntomas y signos inexplicables como taquicardia sinusal, rápido aumento de peso, disnea, edema periférico o ascitis, entre otros, se recomienda la derivación a cardiología para re-evaluar la condición cardiaca.

Se debe considerar la medición inicial y periódica de biomarcadores cardiacos (troponinas cardiacas - BNP o NT pro-BNP) en pacientes de alto riesgo (enfermedad CV significativa preexistente) y/o en aquellos que reciben altas dosis de agentes antineoplásicos cardiotóxicos (ej. antraciclinas).
Ya sea que la medición se realice antes o posterior al ciclo de QT basada en antraciclinas, el biomarcador anormal parece predecir un mayor riesgo de reducción de la FEVI y daño cardiaco. No obstante, puede presentarse un daño cardiaco subclínico pese a FEVI normal.

7) Manejo y tratamiento

- DOXOrrubicina: Disminuir dosis acumulativa máxima de 450–500 mg/m^2 a 400–450 mg/m^2 en los siguientes casos: paciente tercera edad, radiación mediastínica y/o cardiomegalia hipertensiva. Precaución con los tratamientos concomitantes como ciclofosfamida, dacarbazina, etopósido, vincristina, bleomicina, dactinomicina, entre otros.
- Para otros agentes cardiotóxicos se emplea:
  - Reducción de dosis o interrupción/cese de la terapia.
  - Derivación a cardiólogo para evaluación y tratamiento.
  - Manejo de la disfunción ventricular izquierda, sea sintomática o asintomática.
- En pacientes asintomáticos en QT con antraciclinas que presenten una disminución de FEVI del ≥10% o una FEVI ≥40% pero <50% se recomienda:
  - Derivación a cardiología.
  - Considerar inicio de tratamientos cardioprotectores si aún no se han prescrito. Se puede considerar el uso de estatinas si hay enfermedades coronarias concomitantes.
  - Considere un examen de biomarcadores cardiacos + evaluación cardiaca después de cada dosis de antraciclina.

La aparición de síntomas cardiacos agudos como dificultad para respirar o dolor en el pecho es una emergencia médica. Se debe detener la infusión de antraciclinas y realizar una rápida evaluación con cardiólogo.

La presencia de síntomas cardiacos crónicos debe ser evaluada por un cardiólogo para un tratamiento y asesoramiento continuo.

8) Suspensión de la terapia

Actualmente no hay evidencia significativa para la selección de pacientes que puedan continuar con la terapia cardiotóxica pese a una disfunción del ventrículo izquierdo. Cualquier decisión de suspender el tratamiento debe ser multidisciplinaria sopesando los riesgos y beneficios del tratamiento actual, así como los regímenes alternativos.

9) Seguimiento y monitorización

- El aumento de riesgo de disfunción ventricular izquierda es de por vida y tiende a aumentar proporcionalmente según la dosis de antraciclinas administrada.
- Se debe evaluar la función cardiaca cuando se presenten síntomas y/o hallazgos físicos sugestivos de afecciones cardiacas en cualquier momento del seguimiento.
- En pacientes asintomáticos se recomienda un screening transtorácico mediante un ecocardiograma (ECHO) 10 años después de la radioterapia y examenes de evaluación cardiaca cada 5 años.
- En pacientes asintomáticos tratados con medicamentos antineoplásicos cardiotóxicos y que presentan una función cardiaca normal se sugiere realizar una evaluación cardiaca a los 6–12 meses y 2 años post tratamiento. Desde ese entonces, se sugiere realizar evaluaciones periodicas.
- Pacientes que desarrollaron una disfunción del ventrículo izquierdo o una falla cardiaca deben continuan con una terapia cardiovascular que incluye IECA (ej. Enalapril) o ARA II (ej. Losartán) y/o BB (ej. Atenolol) además de evaluaciones regulares con cardiólogo. Se debe continuar con este cuidado de manera indefinida independiente de alguna mejoría en la FEVI. Cualquier decisión de suspensión debe tomarse luego de un periodo de estabilidad, sin factores de riesgo cardiaco y sin terapias antineoplásicas activas.
- Pacientes con historial de radiación torácica mediastínica presentan un riesgo de eventos cardiacos proporcional a la dosis de radiación recibida y deben ser evaluados a los 5 años de la última sesión de radioterapia y desde ahí realizar evaluaciones cada 3–5 años.

11.1.3. Cistitis Hemorrágica (urotoxicidad)

La cistitis hemorrágica (CH) es un proceso inflamatorio estéril caracterizado por una inflamación difusa de la mucosa vesical con hemorragia que afecta a toda la vejiga. El cuadro clínico evidencia una morfología e histología de inflamación, sangrado y ulceración de la mucosa de la vejiga. La CH tiene un espectro de manifestaciones de leves a severos, donde los últimos pueden requerir de medidas agresivas y asociarse con una morbilidad significativa, hospitalización prolongada y mortalidad ocasional.

La CH abordada en este subcapítulo es aquella secundaria al empleo de antineoplásicos alquilantes ifosfamida y ciclofosfamida (en dosis altas) que producen un metabolito hepático (acroleína) el que puede causar daño en la vejiga por exposición directa y contacto prolongado con la mucosa de esta.

Nota: La siguiente información se encuentra basada en los agentes antineoplásicos incluidos en los esquemas de primera línea de tratamiento (ABVD y R–CHOP). Se ha nombrado la radioterapia y los antineoplásicos incluidos en esquemas de rescate, no obstante, puede requerir información adicional para su tratamiento.

1) Agentes antineoplásicos que producen cistitis hemorrágica presentes en la guía

Ciclofosfamida (dosis altas)	DOXOrrubicina (raro)	Radioterapia (RT) pélvica
Dacarbazina (raro)	**Ifosfamida**	–

2) Incidencia

La incidencia dependerá de la dosis individual empleada (dosis elevadas en contexto de trasplante de células hematopoyéticas) y la dosis acumulada, no obstante, se han descrito casos después de dosis únicas de ciclofosfamida intravenosa de 500–600 mg/m^2.

3) Inicio/duración

La cistitis hemorrágica puede ocurrir durante el tratamiento (entre ciclos) o meses después del comienzo de la terapia urotóxica. En el caso de la ciclofosfamida, el sangrado generalmente se desarrolla 24–48 hrs. después de una dosis única y suele tener una duración de 4–5 días post ciclo.

4) Factores de riesgo

Asociados al paciente:

- Estado de hidratación.
- Frecuencia y producción de orina.
- Polimorfismos genéticos.*1*

Asociados a la terapia:

- Dosis alta de ciclofosfamida (>50 mg/kg o 2 g/m^2).
- Terapia previa o concomitancia con otros fármacos urotóxicos (ej. busulfán, **ifosfamida**).
- Radioterapia (RT) en el área pélvica (dosis total de radiación, volumen irradiado, programa y técnica de fraccionamiento).
- Infección durante estado inmunosupresor asociado con trasplante de celulas hematopoyéticas (ej. adenovirus, citomegalovirus).

[*1*] A modo de ejemplo está la heterocigosidad del alelo ALDH3A1*2 que aumenta en casi 12 veces el riesgo de CH en comparación con la variante ALDH3A1 *wild-type* (predominante en la población).

5) Signos y síntomas

La presentación clínica de CH en pacientes oncológicos es muy variable y va desde una hematuria leve e irritación de la vejiga hasta hematuria macroscópica con coágulos y hemorragia persistente potencialmente mortal. Las manifestaciones comunes son:

- Hematuria micro o macroscópica (puede presentar coágulos).
- Trastornos de la hemostasia (ej. trombocipotenia) exacerba la hemorragia en pacientes susceptibles.
- Disuria.
- Tenesmo vesical.
- Urgencia miccional.
- Incontinencia urinaria.
- Nocturia.
- Malestar y/o dolor abdominal suprapúbico.
- Retención urinaria y/o dolor lumbar secundario a uropatía obstructiva por coágulos.

Se debe educar al paciente y/o cuidador con medidas que ayuden a prevenir la aparición de CH:

- Hidratación adecuada durante todo el tratamiento.
- Evitar consumo de irritantes de la vejiga (ej. alcohol, cafeína).
- Mantener micción frecuente.
- Cumplir con el uso racional de medicamentos.

El paciente y/o cuidador debe reconocer posibles síntomas y signos de CH:

- Orina rojiza–marrón.
- Frecuencia y urgencia de orinar.
- Dolor al orinar.
- Dolor abdominal.
- Despertar frecuentemente durante las noches para orinar.

6) Prevención

Aunque existen polimorfismos genéticos asociados a una mayor incidencia de cistitis hemorrágica, la práctica actual no respalda la genotipificación rutinaria para determinar el uso de terapia profiláctica.

1. En dosis normales de ciclofosfamida intravenosa y fuera de un contexto de trasplante de células hematopoyéticas (THC por sus siglas en inglés), el uso de MESNA profiláctico se considera innecesario para la prevención de cistitis hemorrágica.

2. En el caso de ciclofosfamida oral se recomienda indicar al paciente:

- Realizar la administración lo más temprano posible (en el día) para disminuir los metabolitos urotóxicos que queden en el tracto urinario durante la noche.
- Elevar la hidratación diaria (cálculo según características del paciente).
- Orinar con frecuencia.

3. En dosis elevadas de ciclofosfamida intravenosa (>50 mg/kg o 2 g/m^2) se recomienda:

- Hiper hidratación oral: ≥3 L/m^2/día por 2–3 días.[*1*]
- Diuresis salina forzada e irrigación vesical continua (Suero fisiológico EV 250 mL/h).
- Micción frecuente.
- Mantención de diuresis mínima de >100 mL/h.
- Diuréticos (ej. furosemida) en caso de producción de orina disminuida (<100 mL/m^2/h).
- Uso de MESNA:
    - Se puede administrar por vía oral (VO) o endovenosa (EV) en bolo o infusión continua (en caso de infusión continua debe ser de manera concomitante a la infusión de ciclofosfamida).
    - La dosis de MESNA depende de la dosis diaria de ciclofosfamida y de la vía de administración de esta:
        - 60% respecto a la dosis diaria de ciclofosfamida EV.
        - 100% respecto a la dosis diaria de ciclofosfamida VO.
    - Si se emplea ciclofosfamida IV, MESNA se divide en 3 dosis:
        - De manera concomitante a la ciclofosfamida.
        - 4 hrs. Post término de infusión.
        - 8 hrs. Post término de infusión.
    - Si se emplea ciclofosfamida VO, MESNA se divide en 3 dosis:
        - De manera concomitante a la ciclofosfamida.
        - 2 hrs. después de la primera dosis.
        - 8 hrs. después de la primera dosis.

[*1*] Teniendo en cuenta las necesidades y preferencias clínicas individuales de cada paciente.

Dependiendo de las condiciones clínicas de cada paciente se puede recomendar el uso de hiper hidratación sola o asociada a MESNA para disminuir la incidencia de toxicidad urotelial.

Aunque sea eficaz, la profilaxis con MESNA y diuresis salina forzada no previene por completo la cistitis hemorrágica.

7) Evaluación y diagnóstico

La evaluación se basa en la presentación clínica del paciente que puede incluir:

- Disuria.
- Polaquiuria
- Tenesmo vesical.
- Sensación de vaciado incompleto de la vejiga.
- Cambio en el color de la orina (rosada, marrón, roja).
- Asociados a uropatía obstructiva (dolor lumbar o suprapúbico).
- Distención vesical.

Además, se debe realizar:

- Hemograma completo.
- Análisis orina y urocultivo (se debe excluir cualquier tipo de infección).
- Evaluación del estado hemodinámico.
- Historial clínico por posibles etiologías contribuyentes (ej. uso de fármacos anticoagulantes, uso de busulfán en años anteriores).
- Citoscopía, citología de orina y/o imágenes del tracto urinario superior (en casos seleccionados).

Uno de los aspectos más importante de la evaluación diagnóstica es asegurarse de que no existen otras causas tratables de la HC y que el sangrado proviene de la vejiga y no de los riñones.

8) Manejo y tratamiento

No existe un tratamiento estandarizado basado en la evidencia, pues depende de la gravedad del cuadro y de las características del paciente.

- CH leve: Suele ser transitoria y generalmente se resuelve con un tratamiento de apoyo que incluye hidratación y alivio del dolor.

- CH moderada–severa o refractaria: Suele requerir un enfoque más intervencionista dependiendo de la severidad y refractarieda de los síntomas.

Las opciones de tratamiento pueden incluir:

- Hiper hidratación.
- Analgésicos.
- Antiespasmódicos.
- Irrigación vesical continua.
- Transfusión sanguínea (casos seleccionados).

En cuadros moderados– graves o refractarios se puede emplear:

- Tratamiento quirúrgico (cistectomía c/s fulguración vesical).
- Oxigeno hiperbárico (HBO).
- Sonda vesical.
- Terapia local (ej. instilación intravesical de formalina o alumbre).
- Angioembolización de la arteria ilíaca.

9) Suspensión de la terapia

La disminución de dosis o el cambio/suspensión de tratamiento depende de la situación particular del paciente y la gravedad del cuadro lo que debe ser evaluado por el comité hematooncológico de cada centro de salud.

No hay información consistente sobre la seguridad o conveniencia de la re–exposición al mismo fármaco en pacientes que desarrollaron cistitis hemorrágica, independiente del uso de MESNA como profilaxis.

10) Seguimiento y monitorización

En los casos leves si la hematuria desaparece y un análisis de orina repetido cuatro a seis semanas después del evento desencadenante no muestra hematuria persistente, no se realizarán más estudios diagnósticos.

En los casos que se ha empleado una profilaxis con MESNA es necesario supervisar constantemente la tolerancia al fármaco y el posible desarrollo de cistitis hemorrágica.

11.1.4. Extravasación

La extravasación consta en una instilación o fuga involuntaria de un fármaco desde un vaso sanguíneo al tejido circundante (espacio extravascular). Esta se vuelve una reacción adversa de importancia cuando los medicamentos que se extravasan son agentes irritantes, irritantes con propiedades vesicantes o vesicantes.

Agente irritante: Cualquier fármaco o sustancia que puede causar inflamación, eritema, escozor, dolor, opresión y/o flebitis en la zona de administración y/o a lo largo de la vena cuando se extravasa. Solo algunos agentes irritantes podrían llegar a causar necrosis tisular si se han extravasado grandes volúmenes de soluciones concentradas.

Agente irritante con propiedades vesicantes: Son fármacos que no se pueden clasificar como irritantes ni vesicantes. Estos agentes son capaces de causar daño tisular y ulceración, siendo un daño proporcional a la cantidad y concentración del fármaco extravasado en el tejido.

Agente vesicante: Cualquier fármaco o sustancia que sea capaz de causar destrucción tisular cuando se extravasa. Presentan una subclasificación basada en el mecanismo de acción por el cual se genera

el daño celular. Su extravasación debe ser considerada como **emergencia médica** donde se requiere una acción inmediata para prevenir la necrosis y la pérdida funcional del tejido y/o la extremidad afectada.

- **Agente vesicante con unión a DNA:** Presentan un efecto directo sobre la célula del tejido sano cuando se extravasan lo que causa la destrucción progresiva de este. Pueden causar ampollas en la piel, úlceras y necrosis e incluso afectar los tendones, ligamentos, nervios y huesos subyacentes.
- **Agente vesicante sin unión a DNA:** Presentan un efecto indirecto en el tejido sano cuando se extravasan. Se metabolizan en el tejido y se neutralizan más fácilmente que aquellos que se unen a DNA. La lesión es similar a una quemadura leve o moderadamente dolorosa y puede resultar en ulceración. Su cicatrización tarda entre 3–5 semanas.

Nota: La siguiente información se encuentra basada en los agentes antineoplásicos incluidos en los esquemas de primera línea de tratamiento (ABVD y R–CHOP). Se ha nombrado la radioterapia y los antineoplásicos incluidos en esquemas de rescate, no obstante, puede requerir información adicional para su tratamiento.

1) Agentes irritantes, irritantes con propiedades vesicantes y vesicantes presentes en la guía

Agentes irritantes	Agentes irritantes con propiedades vesicantes	Agentes vesicantes con unión a DNA	Agentes vesicantes sin unión a DNA
Dacarbazina	DOXOrrubicina liposomal	DOXOrrubicina	VinBLAStina
Derivados de platino*1*			
Etopósido			VinCRIStina
Ifosfamida			

1 CARBOplatino, CISplatino y oxaliplatino.

Solo los profesionales de la salud que han sido capacitados según las pautas institucionales deben desarrollar los procedimientos que se describen más adelante. Esta sección debe utilizarse en conjunto a las políticas y/o pautas institucionales individuales y empleando un juicio clínico experto.

2) Incidencia

Incidencia mundial (literatura): >0,1% y <6% en pacientes que reciben quimioterapia.

Pese a que las lesiones por extravasación parecieran ser poco frecuentes es probable que la incidencia se encuentre subestimada dado la falta de notificación de estas.

3) Inicio/duración

Los primeros signos y síntomas suelen aparecer durante la extravasación del agente antineoplásico. Puede que estos sean sutiles y no se detecten hasta que hayan pasado días o semanas, por lo que es necesario que el paciente ambulatorio monitorice periódicamente el área de infusión por

posibles signos y/o síntomas. En el caso de paciente hospitalizado el sitio de punción debe ser monitorizado por personal de salud capacitado.
La extravasación de agentes irritantes presenta síntomas que suelen ser de corta duración y no ocasionan secuelas permanentes.

En el caso de agentes vesicantes los síntomas de lesiones por extravasación pueden desaparecer en un par de semanas cuando el volumen de extravasación es pequeño. Cuando existe una infiltración mas extensa se suelen generar lesiones persistentes capaces de expandirse por lo que requieren un mayor periodo de tiempo (meses) para ser resueltas completa o parcialmente (secuelas permanentes).

4) Factores de riesgo

Asociados al paciente:

- Venas pequeñas y/o frágiles (ejemplo: niños y ancianos).
- Venas duras y/o esclerosadas.
- Acceso limitado de vena (por linfedema o disección de ganglios linfáticos).
- Obesidad con difícil acceso periférico.
- Movimientos voluntarios e/o involuntarios.
- Predisposición a sangrado/hemorragias, aumento de permeabilidad vascular o anomalías de la coagulación.
- Alteración de la percepción sensorial (afecta detección de alteración en lugar de administración).
- Enfermedades con circulación deficiente o alterada (diabetes mellitus avanzada, síndrome de Raynaud, síndrome de la vena cava superior, entre otros).
- Comunicación deficiente (idioma, sedación, pacientes en situación de discapacidad).
- Enfermedad cutánea diseminada (como eccema o psoriaris).

Asociado al fármaco y su infusión:

- Potencial vesicante de la droga.
- Múltiples medicamentos vesicantes dentro de un esquema.
- Concentración del medicamento.
- Volumen del fármaco a administrar.
- Propiedades químicas del medicamento (pH, osmolaridad, entre otros).

Asociados al dispositivo médico y acceso:

- Alta presión de flujo.
- Largo periodo de infusión.
- Uso repetido de la misma vena para la administración de vesicantes.
- Múltiples intentos de punción.
- Sitio de punción desfavorable.
- Elección de equipo incorrecta. (cánula, tamaño, aguja, otros).
- Apósito inadecuado o mala fijación del catéter venoso central (CVC) o de la vía venosa periférica (VVP).
- Fallo en la colocación de la aguja y/o desplazamiento de esta.
- Complicaciones del CVC (vaina de fibrina, trombosis, daño, rotura, desplazamiento o migración desde la vena, entre otros).

Asociados al personal de salud:

- Personal no capacitado o sin experiencia en acceso vascular y/o manejo de fármacos antineoplásicos.
- Interrupciones o distracciones durante la administración de medicamentos.

5) Signos y síntomas

Durante la quimioterapia debe sospecharse una extravasación si ocurre al menos una de las siguientes situaciones:

- El paciente se queja de ardor, hormigueo, escozor, dolor y/o malestar.
- El paciente con CVC refiere dolor torácico y/o en el cuello .
- Se evidencia hinchazón, edema, eritema y/o fuga en el sitio de administración.
- Enlentecimiento o ausencia de flujo de infusión.
- Pérdida de retorno sanguíneo o cambio en el flujo sanguíneo.
- Aumento de la resistencia al administrar medicamentos en bolo EV.

Los síntomas tardíos de una lesión por extravasación incluyen:

- Inflamación.
- Induración.
- Descamación.
- Ampollas.
- Ulceración.

La monitorización de administración debe ser continua para permitir la detección temprana y el manejo de cambios cutáneos como ulceraciones y necrosis.

Se debe educar al paciente ambulatorio respecto a los signos y síntomas para que revise el área afectada diariamente realizando una evaluación de las lesiones y notificar los cambios.
En el caso del paciente hospitalizado la monitorización debe ser realizada tanto por el paciente como por el personal de salud capacitado.

6) Prevención

Es importante un abordaje multidisciplinario para disminuir el riesgo de extravasación, donde se pueden tomar las siguientes medidas:

Respecto al personal de salud:

- Identificar pacientes de algo riesgo.
- Asegurar una comunicación efectiva para favorecer la administración y cooperación durante la infusión del fármaco.
- Educar a pacientes y cuidadores para que identifiquen e informen al personal de salud los síntomas asociados a una extravasación.
- Inserción y manejo de la VVP o el CVC por personal capacitado y acreditado.
- Administración de los fármacos por personal capacitado y acreditado.
- Asegurar el conocimiento y el acceso del personal de salud a la literatura actual sobre el manejo de una extravasación.

Respecto al acceso vascular:

- Identificación de zona apropiada para la VVP.
- Evitar inserción de VVP en articulaciones, muñeca interna, extremidades inferiores, fosa antecubital o en zona de linfedema.
- Evitar múltiples punciones.
- Evitar inserción de una VVP distal a un sitio de punción anterior.
- Evitar sitios con esclerosis, trombosis, en proceso de cicatrización y/o áreas prevamiente irradiadas.
- Si el acceso venoso mediante VVP es complejo y/o inadecuado, considerar CVC.

Respecto al procedimiento:

- Antes de la administración del fármaco se debe asegurar la permeabilidad de la VVP o del CVC.
  - En caso de no sentir resistencia se debe enjuagar con NaCl 0,9% u otro fluido compatible.
- Monitorización del paciente y la zona de punción o CVC regularmente para detectar aparición de signos de extravasación y/o un cambio en la velocidad de infusión.
- Enjuagar con 10–20 mL de NaCl 0,9% u otro fluido compatible entre cada infusión de los fármacos, verificando signos de extravasación.

Respecto a los dispositivos:

- Asegurar uso de cánula flexible y apropiada según el paciente.
- Asegurar que la VVP o el CVC esté estabilizada y asegurada con apósito transparente.
- Si no se confirma permeabilidad del CVC debe realizarse una revisión completa y confirmación radiológica de la permeabilidad.
- Si no se puede confirmar la permeabilidad de la VVP se debe emplear una nueva.

Respecto a la administración:

- Los agentes vesicantes deben ser administrados a través de una VVP recién instalada.
- Los agentes vesicantes deben ser administrados antes de cualquier otro antineoplásico (a menos que el protocolo indique explícitamente lo contrario).
- Si el protocolo presenta más de un agente vesicante, primero deben ser administrados los medicamentos vesicantes con unión al ADN y posteriormente los que no presenten unión al ADN.
- Evite el uso de bombas de infusión para la administración de agentes vesicantes (a menos que el protocolo o las directrices institucionales recomienden lo contrario).
- Para inyecciones en bolo:
    - Se debe administrar simultáneamente con una infusión rápida de NaCl 0,9% u otro líquido compatible.
- Se debe monitorizar la permeabilidad y el retorno sanguíneo en base a las pautas locales.

7) Evaluación y diagnóstico

En caso de presentarse una lesión por extravasación o infiltración los parámetros de evaluación incluyen:

1. Fármaco extravasado–dosis–volumen.
2. Zona y tamaño de la lesión.
3. Cantidad y tipo de exudado.
4. Determinar presencia de hinchazón y/o edema.
5. Extensión y diseminación del eritema.
6. Dolor según escala.

En el caso de sospecha de extravasación en un CVC se pueden realizar distintos exámenes de imágenes, contando con asesoramiento del médico o radiólogo, tales como radiografías, tomografías computarizadas o resonancias magnéticas para determinar los márgenes periféricos de extravasación. Sin embargo, existe evidencia limitada del beneficio de estas técnicas para la confirmación de esta RAM.

8) Manejo y tratamiento

En caso de una extravasación mixta de fármacos se recomienda tomar las medidas en base al fármaco que presente mayores propiedades nocivas.

El inicio temprano del tratamiento es importante para minimizar el daño y evitar un mayor volumen extravasado en el área.

Se recomienda mantener (según la capacidad de atención simultánea) kits de extravasación con instrucciones, materiales y ántidotos en cada área donde se administre quimioterapia.

En caso de extravasación, independiente de la naturaleza del fármaco, los pasos son los siguientes:

1. DETENER la inyección o infusión intravenosa inmediatamente.
2. MANTENER el acceso venoso (VVP o CVC) en su lugar.
3. ASPIRAR el fármaco residual del acceso venoso con una jeringa estéril.
4. PLAN:
   4.1. Llamar solicitando asistencia, notificar al médico, farmacéutico y/o enfermero principal.
   4.2. Tomar el kit de extravasación.
   4.3. Evaluar y demarcar (con un plumón apto) el área afectada.
   4.4. Determinar la presencia de signos y/o síntomas.
   4.5. Fotografíar zona afectada.
   4.6. Remover la VVP o la aguja del CVC. **No aplicar presión**. Si existe una vía central in situ esta debe permanecer en su sitio hasta evaluación de un médico.
   4.7. Elevar extramidad si genera mayor comodidad al paciente.
   4.8. Iniciar medidas de manejo específicas para el/los medicamento/s extravasado/s.
   4.9. Administración de analgésicos si está indicado.
   4.10. Derivación a cirugía (según caso, lugar de extravasación e indicación clínica).
   4.11. **Evitar** presión directa en sitio de extravasación.

Manejo general:

Fármaco extravasado	Tipo de agente	Antídoto[*1*]	Tipo de compresas
DOXOrrubicina	Vesicante con unión a ADN	- Solución de dimetilsulfóxido (DMSO) al 99% - Dexzaroxano	Frías
DOXOrrubicina liposomal	Irritante con propiedades vesicantes	–	Frías
vinBLAStina	Vesicante sin unión a ADN	Hialuronidasa[*2*]	Tibias
VinCRIStina			
Dacarbazina	Irritante	–	Frías

[*1*] El uso de antídotos en el tratamiento de lesiones por extravasación es controvertido y se basa en pruebas limitadas.
[*2*] La utilidad de hialuronidasa como antídoto en las lesiones por extravasación de alcaloides de la vinca es poco clara, se debe evaluar cada caso.

Antídotos: métodos de empleo y consideraciones

Antidoto	Método de empleo	Consideraciones
DMSO	- La aplicación es vía tópica en forma de "capa fina" sobre el área afectada (se sugiere aplicación con hisopos o gotero de vidrio). - Dejar secar al aire, la zona afectada **no** debe ser cubierta. - La solución debe aplicarse cada 6 hrs por ≥7 días o según orden médica.	- Utilizar tan pronto sea posible luego de la extravasación (10–25 minutos). - Si se retrasa su obtención, comenzar manejo con las compresas frías. - **No** se debe administrar de manera concomitante con dexrazoxano EV. (interacción disminuye eficacia de dexrazoxano). - **No** emplear con DOXOrrubicina LIPOSOMAL, su aplicación puede causar la liberación del fármaco activo de los liposomas. - **No** aplicar la solución DMSO al 99% sobre piel húmeda por riesgo de quemadura química. - Efectos secundarios: Picazón, eritema, ardor leve, aliento de "ajo" característico.
Dexzaroxano	- Administrar en infusión durante 1–2 hrs. - Primera dosis: 1000 mg/m^2 (max. 2000 mg) EV dentro de las 6 hrs posteriores a la extravasación. - Segunda dosis: 1000 mg/m^2 (max. 2000 mg) EV (24 hrs +/- 3 hrs después de la primera dosis). - Tercera dosis: 500 mg/m^2 (max. 1000 mg) EV (48 hrs +/-3 hrs después de la primera dosis).	- Se debe administrar en una S - de alto calibre en una extremidad o zona distinta a la afectada por la extravasación. - Considerar su uso en extravasaciones de gran volumen. - No se ha establecido una superioridad del dexrazoxano a la solución DMSO al 99%. - **No** se debe utilizar de manera concomitante a la solución DMSO al 99%, puesto que, se ha informado interacción que reduce la eficacia del dexrazoxano. - Considerar reducción de dosis del 50% en pacientes con CL Cr <40 mmol/min. - Efectos secundarios: ○ Mielosupresión (monitorizar).
Hialuronidasa	- Se deben reconstituir 1500 UI en 2–5 mL de agua para inyectables o solución de NaCl 0,9%. - Administrar alrededor del área afectada con punciones de volúmenes entre 0,1– 0,4 mL.	- La administración SC es dolorosa, el paciente debe estar con terapia analgésica/anestésica. - **Nunca** debe ser administrada **sobre** el área afectada.

Compresas: métodos de empleo y consideraciones

Estado de compresa	Método de empleo	Consideraciones
Fría	La compresa debe cubrirse con un material impermeable y ser situada en el área afectada por 15–20 min. Repetir cada 6 hrs durante 48 hrs.	- Genera vasoconstricción (localiza extravasación). - Reduce la inflamación y el dolor local. - Disminuye la absorción celular del fármaco.
Caliente/tibia		- Disminuye la concentración local del fármaco. - Aumento del flujo sanguíneo (favorece resolución del dolor y reabsorción de la hinchazón local). - La aplicación de calor es sinérgica con la administración de hialuronidasa.

Corticoides:

- No se ha demostrado que el daño tisular por extravasación de un agente vesicante sea resultado de un proceso inflamatorio.
- **Contraindicado** en extravasación por vinBLAStina dado que pueden empeorar el daño cutáneo.

Su administración debe ser exclusivamente para el alivio sintomático. La bibliografía actual sugiere ser administrado por vía tópica o mediante inyección SC o EV en algún lugar distante de la lesión.

Movilización de extremidades:

- Fomentar movimiento para evitar la adhesión de las áreas dañadas a los tejidos subyacentes.
- La elevación de la extremidad no marca diferencia en la tasa de reabsorción del fluido por lo que se sugiere realizar solo si brinda comodidad al paciente.

Intervención quirúrgica:

No existe consenso ni información estandarizada sobre el tratamiento quirúrgico de las lesiones por extravasación ni sobre el plazo óptimo para la derivación a un cirujano plástico.

En la mayoría de los casos se emplea un manejo conservador el que consta de:

- “Observar y esperar”.
- Tratamiento farmacológico (antídoto y soporte).
- Medidas físicas (compresas).

Este manejo suele ser suficiente para resolver la RAM. En aquellos pacientes que el manejo conservador no es suficiente o se sospecha de daño funcional se sugiere una evaluación de intervención quirúrgica.

Se recomienda una derivación temprana a evaluación quirúrgica en los siguientes casos:

- Solicitud explícita del médico por extravasación de agente vesicante.
- Extravasaciones que involucren un CVC fracturado o desplazado.
- En caso de que el área afectada no presente mejoría.
- En extravasaciones de gran volumen[*1*].

[*1*] El volumen no está definido en bibliografía y se determina según juicio clínico.

Caso especial: extravasaciones en tórax (sin indicios de empiema o mediastinitis supurativa).

- Tratamiento farmacológico de síntomas (analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios, otros) asociado a profilaxis antimicrobiana.
- Empleo de oxígeno suplementario según necesidad.
- Si las imágenes muestran acumulación significativa de líquido es posible que se requiera un drenaje.

Si se produce desprendimiento de tejido, necrosis o ampollas, trátelo como una quemadura química (apósitos antisépticos, sulfADIAZINA de plata, antibióticos cuando corresponda).

9) Suspensión de la terapia

La suspensión de la infusión o inyección debe realizarse de manera inmediata. Para continuar la infusión debe haberse realizado el tratamiento de la lesión por extravasación y elegir otra zona para la nueva VVP. En el caso del CVC o inexistencia de zona apta para VVP la continuación de QT debe ser evaluada y autorizada por el médico.

10) Seguimiento y monitorización

- Se le debe comunicar al paciente ambulatorio que debe evaluar el área afectada diariamente por cualquier cambio o rotura de piel y notificar al equipo médico sobre los cambios.
- La duración de monitorización debe ser determinada por un médico y dependerá del agente extravasado y el curso clínico de la lesión.
- Se sugiere que el paciente (caso moderado–grave) acuda al centro de salud cada día o día por medio durante la primera semana y luego semanalmente hasta resolución completa del cuadro clínico.
- Se debe fotografiar la zona afectada en cada sesión de seguimiento.

11.1.5. Mucositis oral

Presentación de lesiones eritematosas y/o ulcerativas del revestimiento mucoso de la cavidad oral secundarias a agentes antineoplásicos, radioterapia (especialmente de cabeza, cuello y/o esófago) o quimioterapia a dosis altas seguidas de un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

La mucositis oral suele ser dolorosa, altera la ingesta nutricional y afecta negativamente la calidad de vida de los pacientes. Además, puede prolongar la hospitalización y con eso aumentar el gasto hospitalario. La mucositis oral grave por TPH ha sido asociada con un mayor riesgo de mortalidad a los 100 días del trasplante.

Esta RAM es un factor de riesgo clínicamente significativo para presentar neutropenia febril y dependiendo de la zona que afecte puede comprometer las vías respiratorias.

Si bien puede ocurrir daño al revestimiento de la mucosa en todo el tracto gastrointestinal, este documento abordará específicamente la mucositis oral.

Es necesario hacer hincapié en que los términos de mucositis oral y la estomatitis se han utilizado indistintamente de manera histórica, sin embargo, la presentación clínica y los procesos fisiopatológicos involucrados en cada condición son bastante diferentes.

Nota: La siguiente información se encuentra basada en los agentes antineoplásicos incluidos en los esquemas de primera línea de tratamiento (ABVD y R–CHOP). Se ha nombrado la radioterapia y los antineoplásicos incluidos en esquemas de rescate, no obstante, puede requerir información adicional para su tratamiento.

1) Agentes terapéuticos que producen mucositis presentes en la guía

DOXOrrubicina	Ciclofosfamida	VinBLAStina	Etopósido
Bleomicina	Radioterapia[*1*]	VinCRIStina	Citarabina

[*1*] Especialmente de cabeza, cuello y/o esófago.

2) Incidencia

- **Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH):** Según la OMS la mucositis se puede presentar hasta en el 75% de pacientes sometidos a TPH, dependiendo del régimen de acondicionamiento utilizado y el uso de profilaxis con metotrexato para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped. Una excepción es el TPH alogénico de intensidad reducida o no mieloablativo, donde la mucositis es poco común.
- **Quimioterapia:** Entre el 20-40% de los pacientes que reciben quimioterapia convencional suele desarrollar una mucositis clínicamente importante. La incidencia aumenta en los casos que se emplea bleomicina y/o doxorubicina[*1*].

- **Radioterapia:** Todos los pacientes que sean sometidos a radioterapia en cabeza y/o cuello, y más del 95% de los pacientes que reciben irradiación corporal total (ICT) desarrollan algún nivel de mucositis.

[*1*] Se han nombrado solo los agentes quimioterapéuticos incluidos en los esquemas de primera línea de tratamiento; la lista de fármacos que aumenta la incidencia de mucositis es extensa.

3) Inicio/duración

- **Radiación:** Por lo general aparece 2 semanas después de la radiación y alcanza su punto máximo al finalizar la radioterapia, el cual puede extenderse por al menos dos semanas post tratamiento y persistir hasta 8 semanas. Resolver el cuadro clínico puede tomar años.

  En pacientes sometidos a tratamientos combinados de **radioterapia y quimioterapia** el tiempo de aparición es menor, además, se exacerba la gravedad y prolonga su duración.

- **Quimioterapia:** Generalmente ocurre 2–3 semanas posterior al inicio del tratamiento, es autolimitada y suele resolverse espontáneamente en un plazo de 10–14 días desde que se retira el daño tisular.

- **Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH):** Suele presentarse 5 días después del TPH, alcanzando su punto máximo 6–12 días luego del trasplante y se resuelve lentamente durante las siguientes 2–3 semanas.

4) Factores de riesgo

Asociados al paciente:

- Alcoholismo.
- Tabaquismo.
- Mala higiene bucal.
- Desnutrición.

Asociados a la terapia:

- Terapias que combinen ≥ 1 agentes mucotóxicos.
- Esquema con altas dosis de antineoplásicos mucotóxicos.
- Intensidad del régimen de acondicionamiento previo al TPH.
- Profilaxis con metotrexato para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped posterior a un TPH.
- Radioterapia (RT) según dosis, zona a irradiar, esquemas, entre otros.
- QT y RT simultáneas.

Condiciones y/o enfermedades:

- Enfermedad oral preexistente.
- Xerostomía.

5) Signos y síntomas

Dentro de los principales signos y síntomas de la mucositis oral se encuentran:

- Eritema.
- Ardor y dolor en zona bucal.
- Hemorragia bucal (pacientes trombocitopénicos).
- Alteración del gusto.
- Ulceraciones bucales.*1*
- Infección secundaria por VHS.*2*

1 Suelen ser lesiones con aspecto pseudomembranoso de formas y profundidades heterogéneas.
2 Reactivación de infección por VHS tipo 1 se presenta del 65% al 90% en pacientes seropositivos que reciben quimioterapia en dosis altas. Esta infección empeora el cuadro y extiende el tiempo de recuperación en comparación a las mucositis no asociadas a VHS. Las lesiones vesiculares típicas de VHS pueden no ser evidentes en presencia de mucositis.

En el caso de desarrollar mucositis en otra área del tracto digestivo se puede producir:

- Disfagia.
- Odinofagia.
- Gastritis.
- Diarrea.
- Mala absorción.

6) Prevención

El uso de solución salina normal o bicarbonato de sodio en pacientes que reciben quimioterapia o TCH suele emplearse pese a que no exista evidencia clínicamente significativa del beneficio.
En caso de que la solución salina normal o el bicarbonato de sodio no se tolere bien, se pueden usar enjuagues bucales de agua pura para promover el cumplimiento del cuidado bucal básico.
Las técnicas para minimizar la gravedad de la mucositis por radiación consisten en disminuir la dosis de radiación en la cavidad oral.

Se sugiere:

- Cuidado e higiene bucal profiláctica.
- Hidratación de labios.
- Derivación a odontólogo/a para examen oral completo previo al inicio del tratamiento mucotóxico.*1*

1 Se busca reducir el riesgo infecciones locales y/o sistémicas de origen odontogénico.

Evidencia sobre otras formas de prevención:

- Palifermina: Tratamiento costoso con ausencia de datos que demuestren una relación costo-beneficio favorable.

- Fotobiomodulación: Tratamiento costoso que requiere operadores especializados y capacitados. Se encuentra recomendado por MASC/ISOO solo en el régimen de acondicionamiento previo a TPH.

7) Evaluación y diagnóstico

Los pacientes deben evaluarse mediante una escala que incorpore la medición de los síntomas orales, los signos clínicos y las alteraciones funcionales. Cada paciente debe ser evaluado para:

- Dolor y/o disfagia, incluyendo la respuesta a la analgesia administrada.
- Gusto alterado/pérdida del gusto.
- Eritema y/o ulceración de la cavidad oral.
- Ingesta nutricional, incluyendo cambios en el apetito y/o peso.
- Estado de hidratación, incluyendo cambios en la ingesta de líquidos.
- Xerostomía.
- Saliva espesa y fibrosa.
- Signos y síntomas de candidiasis oral, infección viral (VHS)[*1*] o bacteriana.
- Voz–ronquera.

[*1*] Diagnóstico diferencial en pacientes que presentan vesículas mucosas o ulceraciones inusualmente dolorosas.

8) Manejo y tratamiento

Para los pacientes con cáncer la mucositis es uno de los síntomas más debilitantes. Su tratamiento es de apoyo y está dirigido al control de los síntomas.

El manejo no farmacológico consiste en:

- Higiene bucal eficaz.
- Limpieza adecuada y constante de dentadura postiza.
- Reducir y/o eliminar las fuentes de trauma (dentaduras postizas mal ajustadas).
- Evitar estímulos dolorosos como alimentos duros, picantes, amargos, salados, muy condimentado y/o ácidos.
- Dieta que no requiera masticación significativa.
    - Si el paciente no puede tragar alimentos o líquidos, es posible que se necesite nutrición parenteral y una derivación a nutricionista.
- Cese en el consumo de bebidas calientes y/o alcohólicas.
- Cese del tabaquismo.
- Triturar los medicamentos que se administran vía oral (siempre que sea posible).
- En caso de sequedad bucal se pueden sugerir chicles o caramelos sin azúcar.
- Empleo de enjuague bucal casero[*1*] cada 4 hrs.
    - Solución débil de sal y bicarbonato de sodio (1/2 cucharadita de sal + 1 cucharadita de bicarbonato en 1 L aprox de agua).
- Educación al paciente sugiriendo no elaborar ni comprar mezclas de agentes recubridores, anestésicos tópicos y/u otros medicamentos (“enjuagues bucales milagrosos”).

[*1*] Aunque la información de beneficio de enjuagues bucales para la prevención y/o tratamiento de mucositis oral es limitada, el panel de expertos de MASCC/ISOO reconoce que estos pueden ser útiles para mantener la higiene bucal y mejorar la comodidad del paciente.

El manejo farmacológico se basa en reducir los síntomas y consiste en:

- Analgésicos
  - Primera opción: Morfina vía oral (VO) si el paciente no presenta disfagia grave; por lo general se requieren dosis basales asociadas a una administración intermitente en bolo para lograr la analgesia necesaria.
  - Segunda opción: Fentanilo transdérmico.
- Gelclair: gel viscoso que genera una barrera física la cual protege las lesiones orales de los estímulos negativos.
  - El fabricante recomienda que el contenido de cada sobre se mezcle con una cucharada de agua. El paciente se debe enjuagar la boca durante un minuto con dicha disolución. También recomienda realizar una expectoración al menos tres veces al día una hora antes de comer y/o beber.
- Dentoxol: gel viscoso que humecta y lubrica la mucosidad oral además de estimular mecánicamente la regeneración del epitelio.[*1*]
- Gel de lidocaína (en caso de dolor extremo).[*1*]
- En caso de sequedad bucal se sugiere emplear sustitutos de la saliva o sialogogos (ej. pilocarpina).
- Los síntomas graves (dolor severo, interferencia en la ingesta oral, indicación de intervención urgente, consecuencias potencialmente mortales) pueden requerir una reducción de la dosis durante los ciclos posteriores de quimioterapia.
- El uso de corticoides tópicos y sistémicos, inyecciones de esteroides y clobetasol (0,05%) se recomienda solo en caso de **estomatitis.**

[*1*] Deben aplicarse posterior a cada comida (y el respectivo lavado de dientes), no se enjuagan y se debe evitar comer/beber por una hora desde su aplicación.

En pacientes seropositivos para VHS-1 con mucositis moderada–grave en quimioterapia de dosis altas o TPH se recomienda comenzar terapia antiviral empírica (aciclovir o valaciclovir) mientras se espera el resultado del cultivo. (Ej. Aciclovir 250 mg/m^2 cada 8 hrs con administración EV por 7 días).

En caso de extracción dentaria urgente en contexto mucositis y neutropenia grave (RAN <500/µL):

- Profilaxis con antibióticos (ATB) con cobertura adecuada para microorganismos gram (+), gram (–) y anaerobios (ej. Clindamicina) en caso de que no haya evidencia de infección activa.
- Pacientes gravemente inmunodeprimidos o aquellos con exposición previa extensa a ATB pueden beneficiarse con coberturas antibióticas de espectro más amplio.

9) Suspensión de la terapia

Los síntomas graves (dolor severo, interferencia en la ingesta oral, indicación de intervención urgente, consecuencias potencialmente mortales) pueden requerir una reducción de la dosis durante los ciclos posteriores de quimioterapia. Sin embargo, solo en raras ocasiones se requiere el cese del tratamiento debido a una toxicidad mucosa grave.

10) Seguimiento y monitorización

Es recomendable monitorizar las lesiones bucales, pues la ruptura de la barrera mucosa predispone a sobreinfección bacteriana, fúngica y viral la cual puede ser localizada o diseminarse e incluso provocar una sepsis. La incidencia y gravedad de infección secundaria a mucositis oral aumenta cuando el RAN <1000/µL.

11.1.6. Náuseas y vómitos

Las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (CINV por sus siglas en inglés) son uno de los efectos secundarios que experimentan con más mayor frecuencia los pacientes sometidos a quimioterapia (QT), el miedo es tal que suelen desarrollar angustia y/o ansiedad por la posibilidad de presentar estos síntomas de manera aguda, tardía, anticipatoria, explosiva y/o refractaria. El factor más importante para determinar el riesgo de presentar emesis es el potencial emético intrínseco de cada agente antineoplásico, por lo que es necesario el conocimiento de estos para prescribir un régimen profiláctico adecuado.

Respecto a la emesis causada por radioterapia (RINV por sus siglas en inglés), esta es generalmente menos grave que la causada por QT, no obstante, puede presentarse por un periodo prolongado en algunos casos.

El riesgo de padecerla podría generar un retraso o rechazo por parte de los pacientes respecto a terapias potencialmente útiles y/o curativas.

Nota: La siguiente información se encuentra basada en los agentes antineoplásicos incluidos en los esquemas de primera línea de tratamiento (ABVD y R–CHOP). Se ha nombrado la radioterapia y los antineoplásicos incluidos en esquemas de rescate, no obstante, puede requerir información adicional para su tratamiento.

1) Agentes inductores de náuseas y vómitos presentes en los esquemas de la guía

Bleomicina	Dacarbazina	Radioterapia
CARBOplatino	DOXOrrubicina	RiTUXimab
Ciclofosfamida EV y VO	Etopósido	VinBLAStina
CISplatino	Gemcitabina	VinCRIStina
Citarabina	Ifosfamida	–

EV=endovenoso; VO=vía oral.

2) Incidencia

La incidencia de emesis aguda y tardía varía dependiendo del agente terapéutico implicado. En el caso de esquemas quimioterapéuticos con ≥2 agentes eméticos y esquemas de quimiorradación el riesgo se evalúa en base al que tenga mayor potencial emético y/o en algunos casos la concomitancia de ≥2 agentes eméticos relevantes (ej. DOXOrrubicina + ciclofosfamida).

	Riesgo emético (%)[*1*]			
	Alto (>90%)	**Moderado (30-90%)**	**Bajo (<30%)**	**Mínimo (<10%)**
Agentes inductores	Antraciclina + ciclofosfamida[*2*]	CARBOplatino	Citarabina ≤1.000 mg/m^2	Bleomicina
	Ciclofosfamida ≥1500 mg/m^2 EV	Ciclofosfamida <1500 mg/m^2 EV	Etopósido	Rituximab
	CISplatino	Ciclofosfamida VO	Gemcitabina	VinBLAStina
		Citarabina >1.000 mg/m^2	RT cráneo	VinCRIStina
	Dacarbazina	DOXOrrubicina	RT cabeza/cuello	RT extremidades
		Ifosfamida		
	RT corporal total	RT craneoespinal	RT tórax	–
		RT abdominal sup.		

EV=endovenoso; VO=vía oral; RT= radioterapia; sup=superior.

[*1*] Referencia de porcentaje de pacientes que experimentaron vómitos en ausencia de un efectivo esquema profiláctico de antieméticos.
[*2*] Se estima que el riesgo de emesis **tardía** sin profilaxis se sitúa entre el 20 y el 30% en pacientes que reciben quimioterapia con una antraciclina (ej. DOXOrrubicina) más ciclofosfamida (AC).

En el caso de las náuseas y vómitos anticipatorios, estos suelen presentarse entre el 18%–57% de los pacientes, donde las náuseas son más frecuentes que los vómitos.

3) Inicio/duración

Las náuseas y vómitos generalmente se clasifican según el tiempo de aparición y duración de estos, donde se encuentra la emesis aguda, tardía, anticipatoria, explosiva/irruptora y refractaria.

- **Náuseas y vómitos agudos:** Ocurre en <24 hrs después de la administración de QT y usualmente alcanza el punto máximo en las 5–6 hrs desde el comienzo de la RAM.

- **Náuseas y vómitos tardíos (diferidos):** Ocurre en >24 hrs después de la administración de QT y puede durar hasta 1 semana.

- **Náuseas y vómitos anticipatorios:** Ocurre previo al ciclo QT como una respuesta condicionada por la vivencia de náuseas y vómitos en ciclos anteriores. Esto puede ser provocado por estímulos como el olfato, el simple hecho de estar en la sala de espera o por nerviosismo día/s antes del ciclo. También se han descrito náuseas anticipatorias entre pacientes que tienen una alta expectativa de desarrollar náuseas a pesar de no haber recibido nunca QT.

- **Náuseas y vómitos irruptivos:** Estos se desarrollan de manera aguda y/o tardía pese a la profilaxis con una terapia antiemética estándar. Requiere medicamento/s de rescate.

- **Náuseas y vómitos refractarios**: Se presentan durante o posterior al ciclo QT pese a una profilaxis antiemética adecuada y el empleo de medicamentos de rescate en ciclos anteriores. Los medicamentos ya no cumplen (o nunca cumplieron) su función antiemética.

En general, los esquemas asociados a emesis tardía son aquellos que son altamente emetógenos, aunque existen algunos moderadamente emetógenos que también encajan en esta categoría.

En el caso de las náuseas y vómitos inducidos por radiación (RINV) es un efecto secundario común y esperado en los pacientes sometidos a radioterapia.

4) Factores de riesgo

Asociados al paciente:

- Sexo femenino.
- Edad <50 años.
- Antecedentes de cinetosis y/o náuseas durante el embarazo.
- *Performance status* bajo (ECOG ≥2).[*1*]

En comparación a otras reacciones adversas por medicamentos, pareciera que un alto consumo crónico de alcohol, el abuso de sustancias y el tabaquismo actúan como agentes protectores ante las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapéuticos.

[*1*] El PS de un paciente se define como el nivel de actividad que puede realizar y su capacidad para autocuidado. Este se mide a través de escalas que contemplan actividad física, autocuidado y capacidad de realizar trabajos livianos, entre otros.

Asociados a la terapia:

- QT previa con episodios de emesis.
- QT con ≥1 agente con potencial emético (riesgo es directamente proporcional al potencial).
- Contribución relativa entre agentes potencialmente eméticos (potenciación).
- QT de dosis alta previa a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).
- Dosis de algunos antineoplásicos (riesgo de emesis tardía), tales como:
  - DOXOrrubicina ≥40 mg/m^2 como agente único.
  - DOXOrrubicina ≥25 mg/m^2 asociado otro antineoplásico emetógeno (ej. ciclofosfamida).[*1*]
  - Ciclofosfamida ≥600 mg/m^2 asociado a otros agentes con potencial emético.
- Quimiorradiación.
- Radioterapia (zona a irradiar, dosis, técnica, entre otros).

[*1*] La asociación AC (DOXOrrubicina + ciclofosfamida) solo ha sido estudiada y evaluada como altamente emética en pacientes con cáncer de mama. No está claro si esta combinación sigue la misma dirección respecto a su potencial emético en otras enfermedades con poblaciones más

diversas. Diversos oncólogos consideran los regímenes relacionados (AC) son moderadamente emetógenos en lugar de altamente emetógenos para otras neoplasias.

5) Signos y síntomas

Para atribuir las náuseas y vómitos a la terapia (quimio y/o radioterapia), aparte de dichos síntomas, se debe determinar si el paciente presenta:

- Palidez.
- Diaforesis.
- Salivación.
- Anorexia (náuseas y vómitos avanzados).
- Deshidratación que se manifiesta como:
    - Hipotensión postural (mareos).
    - Taquicardia.
    - Oliguria.
    - Cefalea.

Se debe indicar al paciente o cuidador la importancia de informar signos de deshidratación como:

- Reducción en la producción de orina.
- Aumento de la frecuencia cardiaca.
- Cefaleas.
- Piel seca y enrojecida.
- Confusión y/o mareo.

6) Prevención

La prevención de la emesis es el pilar fundamental para que dicha RAM no afecte en gran medida la calidad de vida de los pacientes. Cuando esta no se controla puede provocar:

- Cambio o suspensión de terapias potencialmente útiles y/o curativas.
- Desequilibrio metabólico grave.
- Deshidratación.
- Deterioro del estado físico y/o mental.

En pacientes con esquemas de potencial emético >10% se sugiere una prevención no farmacológica que incluye:

- Comer varias porciones pequeñas de comida al día (evitando las tres comidas grandes).
- Masticar bien la comida.
- Las mentitas (dulces) o el té de menta pueden ayudar al manejo de las náuseas.
- Tomar bebestibles de manera lenta y pausada.
- Evitar alcohol.
- Evitar altos volúmenes de café.
- Evitar comer o preparar alimentos si se siente enfermo.
- Evitar alimentos fritos y con olor fuerte.

- Evitar comer alimentos muy fríos o muy calientes.

Estas medidas no farmacológicas pueden ir variando en base a la adquisición de autoconocimiento por parte del paciente.
La profilaxis y el control óptimo en la fase aguda (primeras 24 hrs post QT) es fundamental para prevenir la emesis en fase tardía (24–72 hrs post QT). Dicha profilaxis debe basarse en el fármaco administrado que presente mayor riesgo emético.

Puesto que los esquemas de profilaxis se emplean para prevenir y tratar la emesis, estos se encuentran en la sección "manejo y tratamiento" descrita más adelante.

7) Evaluación y diagnóstico

Es común asumir que la emesis de un paciente que ha recibido quimioterapia y/o radioterapia con potencial emético relevante es resultado del tratamiento. Sin embargo, existen distintas causas fisiopatológicas que producen emesis y se presentan de manera común en pacientes con cáncer, por lo tanto, debe realizarse un diagnóstico diferencial descartando:

- Estreñimiento.
- Obstrucción intestinal.
- Gastroparesis.
- Ascitis maligna.
- Ansiedad.
- Desequilibrio de líquidos y electrolitos.
- Uremia.
- Metástasis o sitio del tumor que afecta el tracto GI, el hígado o el sistema nervioso central (SNC).
- Presión intracraneal elevada.
- Úlcera péptica.
- Disfunción vestibular.

Además, se sugiere tener en cuenta el uso de analgésicos opiáceos y/o ciertos antibióticos (ej. eritromicina) que puedan causar emesis.

Para realizar el diagnóstico de emesis por QT y/o RT, se debe evaluar:

- Historial y cumplimiento de profilaxis antiemética.
- Frecuencia (nº episodios en 24 hrs), intensidad, aparición y duración de los vómitos.
- Uso concomitante de medicamentos con potencial emético (ej. opioides).
- Estado de hidratación.
- Ingesta nutricional.
- Determinación de pérdida/aumento de peso.
- Acidez/dispepsia.
- Hematemesis.
- Prueba de sangre:
    - Hemograma completo (evaluación de neutropenia y/o anemia).
    - Perfil metabólico completo (evaluación desequilibrio electrolítico).

8) Manejo y tratamiento

El manejo del CINV es un escenario difícil, por lo general, es mucho más fácil prevenir la emesis que tratarla por lo que su manejo y tratamiento se basa en una profilaxis adecuada.

En este documento se sugiere que todos los antieméticos orales y endovenosos (EV) se administren 60 minutos Y 30 minutos antes de la QT, respectivamente, por lo que se omite esta variable en las tablas asociadas.

En ciertos casos la selección del antiemético puede variar (según costo, disponibilidad, acceso u otros), no obstante, se debe sustituir por otro fármaco que tenga el mismo mecanismo de acción. Se especificará aquellos casos donde no es recomendable una sustitución del agente antiemético.

I. Profilaxis o terapia antiemética asociada a quimioterapia (QT):

a) Profilaxis antiemética recomendada para QT con **potencial emético alto**[*1*]**:**

Clasificación medicamento	P.A. recomendado	Dosis	Frecuencia	Día del ciclo	Vía de adm	Sustituible por:
Antagonista del receptor NK–1	Aprepitant	125 mg	–	1	VO	Netupitant[*3*]
		80 mg	c/d	2 y 3[*2*]		
Antagonista del receptor 5HT–3[*4*]	Ondasetrón[*5*]	8 mg	–	1	VO	Palonosetrón
		16 mg	–		EV	
Corticoide	Dexametasona	20 mg	–	1	EV o VO	No sustituible
		12 mg [*6*]				
		8 mg	c/d[*7*]	2 y 3		
			c/12hrs[*8*]			
Antipsicótico atípico[*9*]	Olanzapina[*10*]	10 mg	c/d	1 al 4	VO	No sustituible

Adm=administración; d=día; VO=vía oral; EV=endovenoso; hrs=horas.

[*1*] En esta categoría se contempla la quimioradiación concomitante y QT de dosis altas previo a TPH.
[*2*] Se ha validado la terapia con administración de aprepitant 165 mg/d solo el día 1.
[*3*] En caso de emplear netupitant se debe administrar junto a palonosetrón (y viceversa).
[*4*] En dosis equivalentes para la prevención de la emesis aguda, los antagonistas de 5HT–3 tienen la misma eficacia.
[*5*] Administración EV en ≥15 min.
[*6*] La dosis de 12mg es la única dosis evaluada (ensayos clínicos) en concomitancia con aprepitant y netupitant.
[*1*] En concomitancia con un antagonista del receptor NK–1.
[*8*] Frecuencia de administración cuando **no** se administra un antagonista del receptor NK–1.
[*9*] No considerar en esquemas que contienen CARBOplatino.
[*10*] Se recomienda como parte del esquema antiemético para agentes de riesgo moderado y alto.

Consideraciones para un uso seguro de medicamentos:

- Cambios en intervalos del ECG y arritmias cardiacas pueden ser causadas por los antagonistas del receptor 5HT–3 de primera generación (ej. ondasetrón). Estas suelen presentarse 1–2 hrs luego de la administración del fármaco y regresar a valores iniciales en <24 hrs, pese a que suelen ser cambios clínicamente insignificantes se han notificado arritmias potencialmente mortales. Debe evaluarse su seguridad en pacientes con prolongación del QT u otras enfermedades cardiovasculares.
- Evaluar omisión de dexametasona en caso de:
  - Esquemas que contemplen la administración de un corticoide.
  - Premedicación que incluye un corticoide.
  - Pacientes con tratamiento de corticoides con dosis equivalentes a la dexametasona requerida (dexametasona 1mg ~ hidrocortinosa 27 mg ~ metilprednisolona 5 mg ~ prednisolona 7 mg).
- Se deben considerar las posibles interacciones fármaco–fármaco entre todos los medicamentos administrados al paciente (tratamientos hospitalarios y ambulatorios).
- Para los pacientes resulta difícil diferenciar entre náuseas y dispepsia, se sugiere evaluar diagnóstico.
- Los pacientes con dispepsia pueden beneficiarse con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) (ej. omeprazol) o un antagonista H2 (ej. ranitidina).

Caso especial: Para los pacientes que reciben QT EV de dosis alta para un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se sugiere emplear la profilaxis antiemética recomendada para QT con potencial emético alto.

b) Profilaxis antiemética recomendada para QT con **potencial emético moderado**:

Clasificación medicamento	P.A. recomendado	Dosis	Frecuencia	Día del ciclo	Vía de adm.	Sustituible por
Antagonista del receptor 5HT-3[*1*]	Ondasetrón[*2*]	8 mg	–	1	EV	Palonosetrón[*3*]
		8 mg	c/12hrs		VO	
Corticoide[*4*]	Dexametasona	8 mg	–	1	EV o VO	NO sustituible
		8 mg	c/d	2-4		
		4 mg	c/12hrs			

Adm=administración; d=día; VO=vía oral; EV=endovenoso; hrs=horas.

[*1*] En dosis equivalentes para la prevención de la emesis aguda, los antagonistas de 5HT–3 tienen la misma eficacia.
[*2*] Administración EV en ≥15 min.
[*3*] Según MASCC/ESMO el palonosetrón es el antagonista del receptor 5HT–3 preferido en los regímenes antieméticos que no contienen un antagonista del receptor NK–1.
[*4*] Las dosis para emesis tardía suelen considerarse en los esquemas que contienen ciclofosfamida y DOXOrrubicina.

Consideraciones para un uso seguro de medicamentos:

- Cambios en intervalos del ECG y arritmias cardiacas pueden ser causadas por los antagonistas del receptor 5HT–3 de primera generación (ej. ondasetrón). Estas suelen presentarse 1–2 hrs luego de la administración del fármaco y regresar a valores iniciales en <24 hrs, pese a que suelen ser cambios clínicamente insignificantes se han notificado arritmias potencialmente mortales. Debe evaluarse su seguridad en pacientes con prolongación del QT u otras enfermedades cardiovasculares.
- Evaluar omisión de dexametasona en caso de:
  - Criterio médico según riesgo de emesis tardía (días 2–3).
  - Esquemas que contemplen la administración de un corticoide.
  - Premedicación que incluye un corticoide.
  - Pacientes con tratamiento de corticoides con dosis equivalentes a la dexametasona requerida (dexametasona 1mg ~ hidrocortinosa 27 mg ~ metilprednisolona 5 mg ~ prednisolona 7 mg).
- Se deben considerar las posibles interacciones fármaco–fármaco entre todos los medicamentos administrados al paciente (tratamientos hospitalarios y ambulatorios).
- Para los pacientes resulta difícil diferenciar entre náuseas y dispepsia, se sugiere evaluar diagnóstico.
- Los pacientes con dispepsia pueden beneficiarse con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) (ej. omeprazol) o un antagonista H2 (ej. ranitidina).

c) Opciones de profilaxis antiemética recomendadas para QT con **potencial emético bajo**:

Opción (Nº)	Clasificación fármaco	P.A. recomendado	Dosis	Frecuencia	Día del ciclo[*1*]	Vía de adm	Sustituible por:
1	Antagonista del receptor 5HT-3	Ondasetrón	8 mg	–	1	EV[*2*]	NSS
			8 mg	c/12hrs		VO	
2	Corticoide	Dexametasona[*3*]	4–8 mg	–	1	EV o VO	NO sustituible
3	Antagonista de los receptores de dopamina	Metoclopramida	10–30 mg[*4*]	–	1	VO	NSS
			10 mg	–	1	IM o EV [*5*]	

Adm=administración; VO=vía oral; EV=endovenoso; IM=intramuscular; hrs=horas; NSS=no se sugiere sustitución.

[*1*] Los antieméticos para profilaxis de emesis tardía (administración desde día 2) no se requieren de forma rutinaria, pero la administración se puede extender según criterio médico.
[*2*] Administración EV en ≥15 min.
[*3*] Estudios indican que la mejor opción de corticoide en monoterapia es la dexametasona.
[*4*] Según necesidad con máximo de 30 mg/d.
[*5*] Sea IM o EV, la administración debe realizarse lentamente en ≥3 minutos.

Las fenotiazinas (ej. haloperidol) podrían usarse como una alternativa a la dexametasona en quimioterapias de potencial emético cuando esta se encuentra contraindicada.

d) Profilaxis antiemética recomendada para QT con **potencial emético mínimo**:

No se realiza profilaxis con antieméticos de forma rutinaria en pacientes sin antecedentes de náuseas y vómitos. Bajo criterio médico y según necesidad se puede considerar el tratamiento con una de las opciones contempladas en quimioterapias con potencial emético bajo.

e) Profilaxis antiemética recomendada para pacientes con riesgo de **emesis anticipatoria**:

La mejor manera de prevenir la emesis anticipatoria es que se emplee una profilaxis adecuada de la emesis aguda y tardía. Se puede asociar el uso de benzodiacepinas (ej. lorazepam) para reducir su aparición, esta debe ser administrada la noche anterior y/o la mañana del día de tratamiento.
También se sugiere implementar otras medidas no farmacológicas como técnicas conductuales (entrenamientos de relajación progresiva, hipnosis, otras) y psicológicas.

f) Terapia antiemética recomendada para **emesis explosiva/repentina**:

Clasificación fármaco	P.A. recomendado	Dosis	Frecuencia	Día del ciclo	Vía de adm	Sustituible por:
Antipsicótico atípico	Olanzapina[*1*]	10 mg	c/24hrs	1–3	VO	No sustituible

Adm=administración; VO=vía oral; hrs=horas.

[*1*]Se debe destacar que la sedación moderada por olanzapina se vuelve un potencial problema en adultos mayores.

Si se mantienen las náuseas y vómitos, se puede considerar:

- Interacción de antiemético con fármacos, alimentos y/o hierbas.
- Evaluación diagnóstica de dispepsia[*1*] u otra patología pro emética.
- Escalación de la terapia antiemética (ej. de un regimen para potencial emético moderado a uno de potencial emético alto).

[*1*] La dispepsia se ve beneficiada por la adición de un inhibidor de la bomba de protones (ej. omeprazol) o un antagonista de los receptores H2 (ej. ranitidina) al esquema antiemético.

g) Terapia recomendada para **emesis refractaria**:

Pese a que presenten náuseas y vómitos, la mayoría de los pacientes han obtenido algún beneficio del régimen antiemético adecuado. La ocurrencia de uno o dos episodios de emesis con quimioterapias de potencial emético elevado, pese a que no es lo ideal, refleja una eficacia antiemética relevante. Por esto, generalmente se sugiere la mantención del régimen antiémetico inicial.

Se debe asegurar que el paciente reciba la profilaxis antiemética apropiada según su historial clínico y los agentes potencialmente eméticos presentes en la terapia.
Si el paciente no responde adecuadamente a la profilaxis se sugiere probar con una de las siguientes opciones:

- Evaluar un cambio de antagonista del receptor 5HT–3 (ej. ondasetrón por palonosetrón).
- Probar con un agente de una clase diferente a la que se implementó como profilaxis (ej. metoclopramida por ondasetrón).
- Complementar terapia con olanzapina (si no se administró inicialmente).
- Escalar el régimen antiemético (ej. de un régimen para potencial emético bajo a uno de potencial emético moderado).

II. Profilaxis o terapia antiemética asociada a Radioterapia (RT):

a) Profilaxis antiemética recomendada para RT con **potencial emético alto:**

Clasificación fármaco	P.A. recomendado	Dosis	Frecuencia	Administración	Vía de adm	Sustituible por:
Antagonista del receptor 5HT–3	Ondasetrón	8 mg	–	c/ciclo	EV*1*	NSS
		8 mg	c/12hrs		VO	
Corticoide*2*	Dexametasona	4–8 mg	–	c/ciclo	EV o VO	NO sustituible

Adm=administración; VO=vía oral; EV=endovenoso; hrs=horas; NSS=no se sugiere sustitución.

1 Administración EV en ≥15 min.
2 Puede ser omitido según criterio médico.

b) Profilaxis antiemética recomendada para RT con **potencial emético moderado:**

Clasificación fármaco	P.A. recomendado	Dosis	Frecuencia	Administración	Vía de adm	Sustituible por:
Antagonista del receptor 5HT–3	Ondasetrón	8 mg	–	c/ciclo	EV*1*	NSS
		8 mg	c/12hrs		VO	
Corticoide	Dexametasona	4–8 mg	–	Fracciones 1 a 5	EV o VO	NO sustituible

Adm=administración; VO=vía oral; EV=endovenoso; hrs=hora; NSS=no se sugiere sustitución.

1 Administración EV en ≥15 min.

c) Opciones de profilaxis/rescate antiemético recomendados para RT con **potencial emético bajo o mínimo:**

Opción (Nº)	Clasificación fármaco	P.A. recomendado	Dosis	Frecuencia	Día de adm	Vía de adm	Sustituible por:
1	Corticoide	Dexametasona	4–8 mg	–	c/ciclo	EV o VO	NSS
2	Antagonista receptores 5HT–3	Ondasetrón	8 mg	–	c/ciclo	EV[*1*]	NSS
			8 mg	c/12hrs		VO	
3	Antagonista receptores dopamina	Metoclopramida	10–30 mg[*2*]	–	c/ciclo	VO	Haloperidol
			10 mg	–		IM o EV[*3*]	

Adm=administración; VO=vía oral; EV=endovenoso; IM=intramuscular; hrs=horas; NSS=no se sugiere sustitución.

[*1*] Administración IV en ≥15 min.
[*2*] Dosis máxima 30 mg/d.
[*3*] Sea IM o EV, la administración debe realizarse lentamente en ≥3 minutos.

9) Suspensión de la terapia

Se debe evitar la suspensión de una terapia eficaz en todos los casos donde existan otras medidas que se puedan aplicar como prolongar el tiempo de infusión de los fármacos eméticos, probar un nuevo esquema antiemético o sustituir parte de la terapia por un agente menos emético siempre y cuando no se comprometa la actividad antitumoral.

La suspensión de un agente que cause emesis importante y refractaria, independiente de su potencial, es una situación que debe ser evaluada por el comité oncológico del centro de salud.

10) Seguimiento y monitorización

Durante la administración de quimioterapia, se recomienda la monitorización cardiaca mediante electrocardiograma (ECG) en los pacientes que reciben un antagonista de los receptores 5HT–3 de primera generación (ej. ondasetrón) y presentan al menos una de las siguientes condiciones:

- Hipokalemia.
- Hipomagnesemia.
- Insuficiencia cardiaca (IC).
- Arritmias.
- Patologías cardiacas de importancia clínica.
- Concomitancia con fármacos que aumentan el riesgo de prolongación del QT.

Siempre que sea posible las condiciones deben ser corregidas y estabilizadas antes del ciclo.

Para monitorizar la eficacia del tratamiento se debe realizar una evaluación médica periódica. La efectividad de la terapia se basa principalmente en la frecuencia de los vómitos, intensidad,

momento de aparición y duración de estos. También se debe evaluar el estado de hidratación, ingesta nutricional, pérdida o aumento de peso y la presencia de acidez o dispepsia.

11.1.7. Neuropatía periférica

La neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN por sus siglas en inglés) es una afección que se desarrolla por una inflamación, lesión o degeneración en porciones periféricas del tejido nervioso, generando síntomas neurosensoriales simétricos y distales (principalmente en dedos, pies, tobillos, manos y/o antebrazos) como las hipoestesias, hiperestesias, disestesias y en menor proporción, compromiso de la sensibilidad vibratoria, cambios en la percepción de la temperatura, sensibilidad discriminatoria y propioceptiva. Esto se traduce en manifestaciones clínicas que incluyen dolores desmesurados, prolongados o referidos los que cambian en número e intensidad durante el tiempo, causando el retraso/suspensión de las terapias.

Nota: La siguiente información se encuentra basada en los agentes antineoplásicos incluidos en los esquemas de primera línea de tratamiento (ABVD y R–CHOP). Se ha nombrado la radioterapia y los antineoplásicos incluidos en esquemas de rescate, no obstante, puede requerir información adicional para su tratamiento.

1) Agentes antineoplásicos que producen neuropatía periférica presentes en la guía

CARBOplatino	Oxaliplatino	VinCRIStina
CISplatino	VinBLAStina	–

2) Incidencia

La incidencia de la CIPN varía según el agente quimioterapéutico, la dosis, la duración de la exposición y el método de diagnóstico. Esta última variable dificulta la comparación de los datos obtenidos en distintos estudios, pues no existe un *gold standard* para evaluar la neuropatía, no obstante, al menos un 20% de los pacientes que reciben vinBLAStina y un 30–40% de los que reciben vinCRIStina tienen algún grado de neuropatía periférica.

3) Inicio/duración

La aparición suele estar relacionada con la dosis acumulada del antineoplásico y se desarrolla luego de varias semanas de terapia, aunque también puede ocurrir después del primer ciclo de QT. Incluso, los síntomas pueden aparecer post terapia y progresar por varios meses antes de resolverse.

Se ha informado que la neuropatía ocasionada por alcaloides de la vinca (ej. vinCRIStina, vinBLAStina) es en gran parte reversible donde los síntomas leves se resuelven en 2 meses.

No todas las neuropatías son reversibles y es importante consultar la información apropiada según el cuadro clínico para obtener recomendaciones sobre la reducción de dosis, retraso o suspensión del tratamiento.

4) Factores de riesgo

Asociados al paciente:

- Alcoholismo.
- Tabaquismo.
- Edad avanzada (≥60 años).
- Antecedente familiar de neuropatías hereditarias.

Asociados a la terapia:

- Dosis de vinCRIStina 2–6 mg/m^2.
- Dosis acumulada de vinCRIStina ≥30 mg.
- Tratamiento previo con otros fármacos neurotóxicos.
- Combinación de agentes quimioterapéuticos neurotóxicos en esquema.
- Irradiación previa en nervios periféricos.
- Concomitancia con fármacos inhibidores del CYP3A4[*1*], en especial antifúngicos azoles (ej. clotrimazol, fluconazol).

[*1*] Enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4): Enzima involucrada en la metabolización de múltiples fármacos, entre ellos la vinCRIStina.

Condiciones neurológicas:

- Neuropatía periférica pre-existente.

Condiciones no neurológicas:

- Deficiencias nutricionales (ej. vitamina B).
- Diabetes Mellitus.
- Síndrome caquéctico.

5) Signos y síntomas

Además de los síntomas sensoriales, también se destacan las neuropatías motoras y autónomas.

Los síntomas incluyen:
- Parestesia en una distribución de “guante y calcetín” (manos y pies).
- Disestesia.
- Interrupción de la propiocepción y el sentido vibratorio (poco común).
- Debilidad de las extremidades y mialgia transitoria.
- Reflejos tendinosos profundos reducidos o ausentes.
- Pérdida de la función motora (astenia o incapacidad para realizar movimientos motores finos).
- Constipación.[*1*]
- Calambres en manos y pies.

[*1*] Especialmente relacionado con vinCRIStina por causar neuropatía autónoma.

Se debe educar al paciente para que sea consciente de informar de inmediato cualquiera de los siguientes síntomas:

- Hormigueo.
- Entumecimiento, dolor y/o mayor malestar con ciertas sensaciones, especialmente en extremidades.
- Debilidad muscular.
- Incapacidad para realizar actividades normales (ej. abrocharse la camisa, recoger una moneda).
- Constipación.
- Mareos al ponerse de pie.

6) Prevención

- Farmacológica: No se recomienda.

- No farmacológica:
  - Ejercicio moderado.[*1*]

[*1*] Aunque aún se requiera literatura robusta y fiable, dado los innumerables beneficios asociados al ejercicio, incluido el potencial para mitigar la CIPN, es razonable sugerir a los pacientes con esquemas potencialmente neurotóxicos que se ejerciten habitualmente.

7) Evaluación y diagnóstico

La detección e intervención precoz de la neuropatía periférica se asocia con una mejor calidad de vida y mejores resultados para los pacientes, es por esto que, se sugiere realizar previo al inicio de la QT neurotóxica y antes de cada ciclo:

- Evaluación de la función sensorial y motora.
- Evaluar tránsito intestinal.
- Identificar factores de riesgo.

8) Manejo y tratamiento

En base a la gravedad de los signos y síntomas el equipo tratante debe mantener o modificar el régimen quimioterapéutico con una reducción de la dosis, interrupción temporal y/o cese de la terapia para prevenir una progresión de la neurotoxicidad.

- Manejo no farmacológico (opcional):

  - Masajes.
  - Acupuntura.[*1*]

- Manejo farmacológico:

  - Duloxetina (dosis sugerida: 40–120 mg/d).
  - Laxantes (en caso de constipación).

Se recomienda considerar la derivación a terapeuta ocupacional para mejorar el control y el equilibrio postural, elementos esenciales para prevenir caídas.

Aunque aún se requieran ensayos robustos, con la potencia adecuada y una evaluación rigurosa de la neurotoxicidad, dado los innumerables beneficios asociados al ejercicio, se recomienda un ejercicio de intensidad moderada para reducir los síntomas.

1 Dado el bajo potencial de daño, una prueba de acupuntura es razonable para los pacientes que la deseen; sin embargo, el tratamiento debe finalizar después de algunas sesiones, a menos que haya un beneficio demostrable. Cuando esté disponible, una prueba de la terapia codificadora es razonable para los pacientes que la deseen.

9) Suspensión

En general, los pacientes con CIPN leve pueden seguir recibiendo dosis completas; sin embargo, si los síntomas aumentan en severidad o la neuropatía interfiere con la función, el riesgo de neurotoxicidad potencialmente incapacitante debe sopesarse con el beneficio del tratamiento continuado. Para los pacientes que desarrollan CIPN más graves durante el tratamiento activo, los médicos deben evaluar y discutir con los pacientes la conveniencia de reducir, retrasar, suspender la dosis o utilizar programas de tratamiento intermitentes. Los retrasos en el tratamiento o la reducción de la dosis pueden mejorar los síntomas en algunos casos.

10) Seguimiento y monitorización

Antes de cada ciclo se debe realizar una evaluación que considere los posibles cambios en:

- Función sensorial y motora.
- Estado de tránsito intestinal.
- Factores de riesgo.

Mientras se encuentren presentes los síntomas y signos de la neuropatía periférica es relevante al paciente sobre estrategias de autocuidado:

- Mantener seguridad al caminar y levantarse (ej. habitación iluminada, evitar pisos resbaladizos, quitar o asegurar alfombras).
- Si no detecta la temperatura del agua, tener cuidado en actividades como bañarse o lavar loza.
- Tener precaución mientras cocina (ej. usar guantes o agarradera para ollas).
- Preferir zapatos cerrados o botas y guantes.
- Evite los zapatos ajustados.
- Proteger extremidades en climas fríos.
- Reconocer estado de estreñimiento y tomar medicamentos según lo prescrito.
- Evitar consumo excesivo de alcohol.

11.1.8. Neutropenia febril (NF)

La toxicidad hematológica se presenta con diversos cuadros clínicos en función a las células sanguíneas que se ven afectadas. Dada la fisiopatología del Linfoma de Hodgkin y la toxicidad de las terapias antineoplásicas en general, es común que los pacientes desarrollen anemia, leucopenia, neutropenia, neutropenia fébril, trombocitopenia y/o pancitopenia.

En particular, la leucopenia o leucocitopenia es un recuento de leucocitos (glóbulos blancos) en sangre <4.000 leucocitos/mm^3. Los tipos de leucocitos son los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos), los monocitos y los linfocitos (células T y células B).

Pese a que existe una variabilidad interinstitucional en las definiciones de neutropenia, neutropenia febril y agranulocitosis este documento establece las definiciones en base a las recomendaciones para la interpretación del hemograma elaborado por el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) y las directrices otorgadas por el Ministerio de Salud (MINSAL).

Existe una diferencia literal en los términos neutropenia severa y agranulocitosis, no obstante, esta es poco relevante y los términos suelen emplearse indistintamente.

La neutropenia consta de un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) con una disminución del 50%[*1*] en comparación al valor basal o un recuento <2.500 neutrófilos/µL. Esta puede clasificarse según el valor crítico (RAN) y evaluarse según estado febril.

[*1*] Considerar solamente los porcentajes de los diferentes leucocitos puede conducir a errores de interpretación.

Clasificación según valor crítico (RAN):

- Leve: 1000–1.499 neutrófilos/µL.
- Moderada: 500–999 neutrófilos/µL.
- Severa: <500 neutrófilos/µL.

La agranulocitosis significa literalmente la ausencia de granulocitos en sangre, lo que se traduce en un RAN = 0 neutrófilos/µL. Sin embargo, el término suele emplearse en grados severos de neutropenia (RAN <100, <200 o incluso <500 neutrófilos/µL).

Clasificación según estado febril:

- Neutropenia: Disminución de la respuesta inflamatoria a las infecciones y diseminación de bacterias (RAN <2.500 neutrófilos/µL) sin sospecha de infección.
- Neutropenia febril (NF): Asociación de fiebre >38 ºC (≥2 mediciones en 1 hr.) y RAN <500 neutrófilos/µL o una disminución esperada por debajo de este valor en <48 hrs. Este estado presenta un alto riesgo o presencia de infección o sepsis.

La NF se considera una urgencia médica que requiere atención inmediata por ser potencialmente letal. No retrasar la administración de antibióticos (ATB) empíricos para realizar hemocultivos.

La neutropenia (común) y la neutropenia febril (poco común) son reacciones adversas a medicamentos que se encuentran potenciadas por la fisiopatología de la neoplasia hematológica, por lo que siempre debe evaluarse una sospecha de infección de manera inmediata.

De acuerdo a lo planteado y la importancia del cuadro clínico, en los siguientes tópicos se abordará específicamente la neutropenia febril (NF).

Nota: La siguiente información se encuentra basada en los agentes antineoplásicos incluidos en los esquemas de primera línea de tratamiento (ABVD y R–CHOP). Se ha nombrado la radioterapia y los antineoplásicos incluidos en esquemas de rescate, no obstante, puede requerir información adicional para su tratamiento.

1) Agentes terapéuticos que producen neutropenia febril (NF) presentes en la guía

Ciclofosfamida (raro)	Citarabina Dosis ≥1 g/m^2	Ifosfamida Dosis ≥9 g/m^2
CISplatino Dosis ≥100 mg/m^2	Etopósido Dosis ≥500 mg/m^2	RiTUXimab

2) Inicio/duración

Los signos y síntomas de NF suelen comenzar post ciclo QT. El tiempo para el cese de la fiebre en la mayoría de los pacientes con neoplasias hematológicas es de 5 días.

3) Factores de riesgo

Asociados al paciente:

- Edad >60 años.
- Bajo *Performance Status* (PS).*1*

1 El PS de un paciente se define como el nivel de actividad que puede realizar y su capacidad para autocuidado. Este se mide a través de escalas que contemplan actividad física, autocuidado y capacidad de realizar trabajos livianos, entre otros.

Asociados a la terapia:

- Profilaxis antibiótica.
- Administración de rituximab.
- Nadir persistente por 7–10 días (mayor riesgo de gravedad).

1 Nadir: Periodo (días) con el recuento hematológico (leucocitos, eritrocitos y plaquetas) más bajo luego de un ciclo de quimioterapia (QT). Suele ocurrir entre 7–14 días post QT donde existe mayor riesgo de infección.

Asociados a condiciones o enfermedades:

- Neoplasia hematológica.
- Mucositis.
- Historial clínico de:
  - Neutropenia febril.
  - Procedimientos invasivos.
  - Cirugías.
  - Infecciones previas.

4) Incidencia

La mayoría de los esquemas antineoplásicos en dosis estándar se asocian con 6–8 días de neutropenia. Según literatura internacional, al menos el 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas desarrolla neutropenia febril en ≥1 ciclo de QT.

La incidencia de neutropenia febril de aparición tardía ocasionada por riTUXimab varía según literatura, pero se ha reportado entre el 8% y el 27% en pacientes con cáncer que han sido tratados con riTUXimab.

5) Signos y síntomas

- Fiebre >38,0 ºC persistente (mínimo 2 mediciones) por >1 hora.[*1*]
- RAN <500 neutrófilos/µL o una disminución esperada por debajo de este valor en <48 hrs.
- Signos y síntomas específicos para infección como dolor, exudado purulento de herida o zona de inserción de catéter, entre otros.
- Hipotensión.
- Tos.
- Hipoxia.
- Alteración estado mental.

[*1*] Frecuentemente la única manifestación es la fiebre ya que no se puede montar una buena respuesta inmune, no obstante, algunos pacientes con sepsis neutropénica pueden presentar compromiso hemodinámico sin fiebre (ej. ancianos).

6) Prevención

- Farmacológica: No se recomienda.

- No farmacológica:
  - Buena higiene de manos por parte del personal y familiares/convivientes.
  - Cuidados en la instalación y mantención del CVC.
  - Habitación individual (hospitalizados).
  - Alimentos cocidos.
  - Educación a familiares/convivientes respecto a transmisión de infecciones.
  - Estrategias para minimizar polvo (ej. trapear>barrer).
  - Políticas institucionales de prevención y control de IAAS.
  - Ambiente protegido[*1*] (hospitalizados) en caso de neutropenia severa (RAN <100 neutrófilos/µL).

[*1*] Habitación individual, presión positiva respecto al exterior, filtros HEPA, flujo de aire dirigido, ventilación ≥12 renovaciones de aire por hora, habitaciones selladas.

Es importante educar al paciente ambulatorio y/o a su cuidador respecto a los signos y síntomas **(ej. fiebre)** y la importancia de asistir a urgencias por esta condición la cual es potencialmente mortal.

7) Evaluación y diagnóstico

- Anamnesis clínica.
- Examen físico orientado a signos y síntomas de infección (respiratoria, gastrointestinal, cutánea, genitourinaria, orofaríngea y/o del sistema nervioso central).[*1*]
- Hemograma completo.
- Perfil bioquímico (evaluar función renal y hepática).
- Cultivos o exámenes orientados a pesquisar foco infeccioso
  - Obligatorios:
    - Radiografía de tórax.
    - Hemocultivo (2 periféricos; en presencia de CVC se añade 1 hemocultivo central).
    - Urocultivo.
  - Según cuadro clínico:
    - Coprocultivo.
    - Cultivo de expectoración.
    - Otros.

[*1*] Los signos y síntomas de infección en pacientes neutropénicos pueden ser mínimos, particularmente en aquellos que reciben corticoides y/o son ancianos.
La *Multinational Association for supportive Care in Cancer* (MASCC) ha desarrollado un sistema de puntuación para medir el riesgo de complicaciones y mortalidad en pacientes con cáncer que presentan neutropenia febril.

Tabla Nº10. Factores y puntajes MASCC para medir índice de riesgo

Factor	Puntaje
Carga sintomática nula o leve por NF.[*1*]	5
Carga sintomática moderada por NF.[*1*]	3
Carga sintomática grave por NF.[*1*]	0
Ausencia hipotensión (PAS >90 mmHg).	5
Ausencia EPOC.[*2*]	4
Tumor maligno sólido o hematológico sin infección fúngica previa.[*3*]	4
Ausencia de deshidratación que requiera fluidos EV.	3
Síntomas moderados asociados a NF.	3
Paciente ambulatorio (al inicio de la NF).	3
Edad <60 años.	2

NF=neutropenia febril; PAS=presión arterial sistólica; EPOC=enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EV=endovenoso.

[*1*] Los puntos atribuidos a la variable carga sintomática no son acumulativos.
[*2*]Refiere a bronquitis crónica activa, enfisema, disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1), necesidad de oxigenoterapia, corticoides y/o broncodilatadores.
[*3*] Infección fúngica demostrada o tratamiento empírico por sospecha de esta.

Interpretación de resultados (considerar como puntaje máximo 26 puntos):

- Puntaje ≥21: Bajo riesgo de complicaciones y mortalidad.
- Puntaje <21: Alto riesgo de complicaciones y mortalidad.

La GPC de neutropenia febril elaborada por IDSA recomienda utilizar el índice de riesgo MASCC en asociación a los siguientes criterios clínicos para determinar el riesgo de un paciente:

Paciente de bajo riesgo	Paciente de alto riesgo

Todos los siguientes factores:
- Índice de riesgo MASCC ≥21 puntos.
- Neutropenia con duración estimada a <7 días.
- Sin comorbilidades.
- Función hepática y renal conservada.
- Red de apoyo.
	≥1 de los siguientes factores:
	- Índice de riesgo MASCC <21 puntos.
	- RAN <100 neutrófilos/µL.
	- Neutropenia con duración estimada ≥7 días.
	- Comorbilidades, signos y síntomas:
	  ○ Inestabilidad hemodinámica.
	  ○ Mucositis que impida deglución
	  ○ Diarrea severa.
	  ○ Síntomas neurológicos.
	  ○ Infección de cateter.
	  ○ Infiltrados pulmonares/EPOC/hipoxemia.
	  ○ Insuficiencia hepática o renal.

Clasificar a los pacientes en base al riesgo de presentar complicaciones determina el tipo de esquema antibiótico empírico, vía de administración (EV y/o VO), lugar de tratamiento (ambulatorio u hospitalizado) y la duración de la terapia.

- Pacientes con **bajo** riesgo: Se recomienda evaluación, monitorización (al menos 24 hrs) y terapia VO (paciente ambulatorio).
- Pacientes con **alto** riesgo: Se recomienda evaluación, monitorización y terapia EV (paciente hospitalizado).

8) Manejo y tratamiento

Es crucial comprender que los centros de salud presentan distintos patrones de frecuencia de patógenos infecciosos. Por consiguiente, se sugiere asociar/modificar los siguientes tratamientos según la realidad epidemiológica del centro de salud.

1. Manejo y tratamiento en paciente con cuadro de NF post ciclo de QT

Todos los pacientes que presenten fiebre después de la QT deben tratarse como neutropénicos y recibir antibióticos empíricos hasta que se demuestre lo contrario. El tratamiento puede modificarse posteriormente si se determina que el recuento y la función de neutrófilos son adecuados.

En ningún caso se debe esperar el resultado de los cultivos para iniciar terapia antibiótica ya que un retraso puede provocar un aumento de la morbilidad y mortalidad.

1.1. Pacientes con **NF de bajo riesgo**:

Manejo:

- Toma de cultivos antes del inicio de terapia antibiótica empírica.
- Administración de ATB <1 hora desde presentación de signos y/o síntomas.
- No se recomienda terapia antifúngica empírica.
- Modificaciones en el tratamiento deben guiarse por datos clínicos y microbiológicos.
- En pacientes estables con fiebre persistente sin explicación no suele requerirse modificación del tratamiento.

Terapia antibiótica empírica recomendada:

Opción	Tratamiento ATB	Dosis	Frecuencia y vía de adm
ASOCIAR	Ciprofloxacino	750 mg	c/12 hrs; VO
	Amoxicilina/ácido clavulánico*1*	500/125 mg	c/8 hrs; VO
		875/125 mg	c/12 hrs; VO

ATB=antibiótico; adm=administración; hrs=horas; VO=vía oral.

*1*Clindamicina en aquellos con alergia a penicilina.

Evaluar hospitalización y cambio de terapia en pacientes ambulatorios con NF de bajo riesgo en los siguientes casos:

- Recurrencia de fiebre luego de periodo afebril.
- Nuevos signos y/o síntomas de infección.
- Terapia vía oral imposibilitada o no tolerable.
- Observación de nuevos patógenos infecciosos (ausentes en los cultivos iniciales).
- Identificación de especies no susceptibles al tratamiento ATB inicial.

1.2. Pacientes con **NF de alto riesgo:**

Manejo:

- Toma de cultivos antes (preferible) o después del inicio de terapia antibiótica empírica.
- Administración de ATB <30 minutos desde presentación de signos y/o síntomas.
- Hospitalización para monitorización y tratamiento.
- Si se confirma bajo riesgo luego de 24–48 hrs se debe cambiar a manejo ambulatorio según NF de bajo riesgo.
- La terapia antifúngica empírica inicial no presenta beneficios en pacientes con linfoma.
- Modificaciones en el tratamiento deben guiarse por datos clínicos y microbiológicos.
- En pacientes estables con fiebre persistente sin explicación no suele requerirse modificación del tratamiento.

Terapia antibiótica empírica recomendada según cuadro clínico:

a. NF sin foco clínico definido:

Opción	Tratamiento ATB	Dosis	Frecuencia y vía de adm
Nº1	Ceftazidima	2 g	c/8 hrs; EV
	Amikacina	15 mg/kg/d	c/24 hrs; EV
Nº2	Piperacilina/tazobactam	4,5 g	c/6 hrs; EV
Nº3	Imipenem	500 mg	c/6 hrs; EV
Nº4	Meropenem	1 g	c/8 hrs; EV

ATB=antibiótico; adm=administración; d=día; hrs=horas; EV=endovenoso.

b. NF con presencia de foco pulmonar:

Opción	Tratamiento ATB	Dosis	Frecuencia y vía de adm
ASOCIAR	piperacilina/tazobactam	4,5 g	c/6 hrs; EV
	Claritromicina	500 mg	c/12 hrs; VO
	Oseltamivir	75 mg	c/12 hrs; VO

ATB=antibiótico; adm=administración; hrs=horas; EV=endovenoso; VO=vía oral.

c. NF con presencia de foco cutáneo o de tejidos blandos:

Opción	Tratamiento ATB	Dosis	Frecuencia y vía de adm
Nº1	Ceftazidima	2 g	c/8 hrs; EV
	Amikacina	15 mg/kg/d	c/24 hrs; EV
Nº2	Piperacilina/tazobactam	4,5 g	c/6 hrs; EV
Nº3	Imipenem	500 mg	c/6 hrs; EV
Nº4	Meropenem	1 g	c/8 hrs; EV
ASOCIAR	Vancomicina	1 g	c/12 hrs; EV

ATB=antibiótico; adm=administración; hrs=horas; EV=endovenoso.

d. NF con presencia de foco abdominal (ej. colitis neutropénica) o perianal:

Opción	Tratamiento ATB	Dosis	Frecuencia y vía de adm
ASOCIAR	Ceftazidima	2 g	c/8 hrs; EV
	Amikacina	15 mg/kg/d	c/24 hrs; EV
	Metronidazol	500 mg	c/8 hrs; EV

ATB=antibiótico; adm=administración; d=día; hrs=horas; EV=endovenoso.

e. NF con presencia de úlceras orales y/o disfagia:

Opción	Tratamiento ATB	Dosis	Frecuencia y vía de adm
Nº1	Ceftazidima	2g	c/8 hrs; EV
	Amikacina	15 mg/kg/d	c/24 hrs; EV
Nº2	Piperacilina/tazobactam	4,5 g	c/6 hrs; EV
Nº3	Imipenem	500 mg	c/6 hrs; EV
Nº4	Meropenem	1 g	c/8 hrs; EV
ASOCIAR	Fluconazol	200 mg	c/24 hrs; VO o EV
ASOCIAR	Aciclovir[*1*]	400 mg	5 veces por día VO
		5 mg/kg	c/8 hrs; EV

ATB=antibiótico; adm=administración; d=día; hrs=horas EV=endovenoso; VO=vía oral.

[*1*]Se debe preferir solo una vía de administración según estado clínico del paciente.

NO se recomienda vancomicina u otros agentes contra bacterias gram (+) aerobias como parte del tratamiento inicial. Solo deben considerarse para indicaciones clínicas específicas como:

- Inestabilidad hemodinámica.
- Sepsis severa.
- Infección relacionada con catéter.
- Cultivos con presencia de bacterias gram (+).
- Infección cutánea o de tejidos blandos.
- Colonización por MRSA.
- Mucositis severa en pacientes tratados con fluoroquinolonas como profilaxis.

1.3. Pacientes con **NF persistente** tras 4–7 días de tratamiento antibiótico

Terapia antifúngica pre-emptive:

Indicación de antifúngicos ante evidencia de infección fúngica invasora por marcadores séricos como galactomanano y β-D-Glucano e/o imágenes sospechosas de infección.

En ausencia o escacez de recursos imageneológicos y marcadores séricos se recomienda comenzar terapia empírica.

Terapia antifúngica empírica recomendada según cuadro clínico:

f. NF persistente **sin** uso previo de fluconazol

Opción	Tratamiento antifúngico	Dosis	Frecuencia y vía de adm
Nº1	Fluconazol	Carga: 12 mg/kg (máx. 800 mg)	Primera dosis; EV
		Mantención: 6 mg/kg (máx. 400 mg)	Desde segunda dosis (segundo día) c/24 hrs; EV

Adm=administración; máx=máximo; hrs=horas; EV=endovenoso.

g. NF persistente **con** uso previo de fluconazol

Opción	Tratamiento antifúngico	Dosis	Frecuencia y vía de adm
Nº1	Anidalafungina	Carga: 200 mg	Primera dosis; EV
		Mantención: 100 mg	Desde segunda dosis (segundo día) c/24 hrs; EV
Nº2	Voriconazol	Carga: 6 mg/kg	Primera dosis; EV
		Mantención: 4 mg/kg	Desde segunda dosis c/12 hrs; EV

Adm=administración; máx=máximo; EV=endovenoso.

h. NF persistente con sospecha de hongo filamentoso

Opción	Tratamiento antifúngico	Dosis	Frecuencia y vía de adm
Nº1	Voriconazol	Carga: 6 mg/kg	Primera dosis; EV
		Mantención: 4 mg/kg	Desde segunda dosis c/12 hrs; EV
Nº2	Anfotericina liposomal	3-5 mg/kg	c/24 hrs; EV

Adm=administración; máx=máximo; hrs=horas; EV=endovenoso.

2. Duración de tratamiento en pacientes con NF post ciclo de QT

- El tratamiento debe mantenerse hasta la recuperación de RAN ≥500 neutrófilos/µL o por más tiempo si el cuadro infeccioso lo requiere.
- En fiebres inexplicadas, el tratamiento de ATB debe mantenerse hasta al menos un RAN ≥500 neutrófilos/µL.
- En el paciente con síntomas y signos infecciosos resueltos pero con neutropenia perseverante se puede evaluar el cambio a terapia profiláctica con ciprofloxacino VO.

9) Suspensión de la terapia

La suspensión, retraso o continuidad del tratamiento antineoplásico dependerá, primordialmente, del grado de neutropenia que presente el paciente previo al siguiente ciclo y su estado infeccioso.

La interrupción del tratamiento citotóxico afecta la respuesta de los pacientes oncológicos y su calidad de vida, por lo que debe evitarse con un manejo adecuado de estos cuadros clínicos.

10) Seguimiento y monitorización

La neutropenia febril es un cuadro usualmente limitado y responde adecuadamente al tratamiento antibiótico y (en algunos casos) antifúngico.

Aquellos pacientes con bajo riesgo se deben mantener con profilaxis antibiótica, en observación (≥24 hrs) y luego considerar manejo ambulatorio según evolución. En cambio, los pacientes con alto riesgo deben mantenerse con profilaxis antibiótica y hospitalizados hasta presentar una evolución que permita el manejo ambulatorio.

Dada la condición de neoplasia hematológica es obligatorio un hemograma completo previo a cada ciclo QT donde se evalúa, entre otros parámetros, el nivel de neutrófilos en sangre.

11.1.9. Toxicidad pulmonar

La toxicidad pulmonar resulta ante la exposición a agentes que causan daño a los pulmones, vías respiratorias, pleura y/o circulación pulmonar. Aquella que es inducida por medicamentos antineoplásicos puede tener desde una severidad mínima hasta convertirse en un riesgo para la vida.

La reacción adversa más común asociada a estos antineoplásicos es la enfermedad pulmonar intersticial (EPI). Dicha enfermedad refiere a un grupo de trastornos pulmonares en los cuales los tejidos pulmonares presentan una inflamación que progresa a un daño.

Para algunos agentes antineoplásicos como la **bleomicina** la toxicidad pulmonar es un limitante de dosis.

Nota: La siguiente información se encuentra basada en los agentes antineoplásicos incluidos en los esquemas de primera línea de tratamiento (ABVD y R–CHOP). Se ha nombrado la radioterapia y los antineoplásicos incluidos en esquemas de rescate, no obstante, puede requerir información adicional para su tratamiento.

1) Agentes antineoplásicos que producen toxicidad pulmonar presentes en la guía

Bleomicina	Ifosfamida (raro)
Ciclofosfamida	Gemcitabina

2) Incidencia

La incidencia bibliográfica de toxicidad pulmonar inducida por fármacos antineoplásicos se ha informado de hasta un 20%, dependiendo del medicamento, no obstante, esta toxicidad es poco común (para la mayoría de los antineoplásicos) en el área clínica. En particular, la ciclofosfamida presenta una toxicidad <1% que puede verse incrementado en presencia de factores de riesgo.

Dentro de los agentes citotóxicos incluidos en esta guía el que cuenta con mayor incidencia reportada de toxicidad pulmonar es la **bleomicina** donde su mortalidad global por neumonitis alcanza el 60%.

3) Inicio/duración

El tiempo de aparición puede variar desde el término del primer ciclo quimioterapéutico hasta varios meses o años después de finalizado el tratamiento, no obstante, usualmente ocurre de manera subaguda entre uno y seis meses luego del tratamiento con bleomicina y de manera tardía (>6 meses) desde la primera dosis de ciclofosfamida. La reacción adversa más común ocurre meses a años después de la terapia y es la fibrosis pulmonar, patología que puede ser causada por una enfermedad pulmonar intersticial (EPI).

4) Factores de riesgo

Asociados al paciente:

- Edad[*1*]
- Historia de tabaquismo.[*2*]

Asociados a la terapia:

- Dosis acumulada total de bleomicina.[*3*]
- Medicamentos concomitantes con toxicidad pulmonar conocida.
- Radioterapia previa o concomitante.
- Administración concomitante de factores estimulantes de colonias cuando se emplea ciclofosfamida y/o bleomicina.[*4*]
- Inyección intravenosa en bolo de bleomicina.

Condiciones no pulmonares:

- Función renal disminuida.

Condiciones pulmonares:

- Enfermedad pulmonar pre existente.
- Exposición a altas concentraciones de oxígeno (FiO_2), incluso cuando la exposición a **bleomicina** haya sido bastante tiempo atrás (años).[*5*]

[*1*] El riesgo de toxicidad pulmonar por bleomicina parece aumentar en pacientes con >40 años.
[*2*] Existe información sugerente que el tabaquismo aumenta el riesgo de toxicidad pulmonar inducida por bleomicina.
[*3*] Dosis acumuladas de bleomicina >300 UI han sido asociadas con mayores tasas de toxicidad pulmonar. Sin embargo, la toxicidad pulmonar puede ocurrir con dosis acumuladas de bleomicina <50 UI.
[*4*] La información disponible es contradictoria y no ha sido confirmado en ensayos clínicos aleatorizados.
[*5*]La administración de O_2 en dosis que se consideran normalmente seguras durante alguna cirugía y/o procedimiento podría incrementar el riesgo de toxicidad pulmonar inducida por **bleomicina**. En particular, la neumonitis potenciada por la administración de O_2 puede presentarse hasta un año después del tratamiento con bleomicina.

La toxicidad pulmonar puede ser impredecible, se ha observado su aparición en pacientes jóvenes y/o en aquellos con dosis bajas.

5) Signos y síntomas

Su presentación clínica suele ser variable, impredecible y poco específica. Un número importante de pacientes suele presentar una infiltración pulmonar asintomática o con al menos uno de los siguientes signos y síntomas:

- Disnea y disminución de la tolerancia al ejercicio.
- Tos no productiva.
- Fiebre.
- Hemoptisis.
- Mayor producción de esputo.
- Pérdida de peso.
- Hipoxemia.
- Taquicardia.
- Dolor torácico pleurítico o subesternal.
- Crepitaciones finas (inspiratorias).
- Insuficiencia respiratoria aguda (IRA).
- Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).
- Neumonía intersticial crónica y progresiva.
- Fibrosis pulmonar.

6) Prevención

La bleomicina es uno de los medicamentos antineoplásicos más reconocidos por causar toxicidad pulmonar y la prevención debe realizarse de acuerdo al protocolo de tratamiento individual, la cual puede incluir:

- Evitar o usar con precaución en pacientes con factores de riesgo presentes.
- Verificar la dosis acumulada de bleomicina antes de cada ciclo QT.
- No sobrepasar la dosis máxima acumulada de bleomicina de **400 UI.**
- Realizar una evaluación clínica inicial con radiografía de tórax y pruebas de función pulmonar en pacientes >70 años que reciban la terapia ABVD y/o con alguna enfermedad pulmonar pre-existente. Se deben repetir si hay signos y/o síntomas clínicos de toxicidad como enfermedad pulmonar intersticial (EPI).
- Realizar pruebas de función pulmonar cada dos o cuatro ciclos en pacientes >70 años que reciban la terapia ABVD y/o tengan enfermedad pulmonar pre-existente.
- La FDA recomienda que si se emplea el DLCO para detectar la toxicidad pulmonar este debe ser realizado de manera mensual mientras dure el tratamimento.
- En ausencia de síntomas pero con una caída significativa o severa de la DLCO (≥15% desde el valor previo al inicio del tratamiento) se recomienda investigar con TC de tórax de alta resolución.
- Control adecuado del *clearence* de creatinina (Cl Cr) y considerar modificación de dosis según el protocolo de tratamiento individual.
- Cese del tabaquismo.

Si bien la toxicidad pulmonar inducida por fármacos antineoplásicos (en especial la bleomicina) se encuentra bien reconocida en la literatura, existe información limitada respecto a su prevención. Los métodos mejor establecidos para la prevención primaria y secundarias son las precauciones en pacientes con alto riesgo de toxicidad pulmonar como la monitorización de signos y síntomas además de no superar la dosis máxima acumulada (bleomicina).

7) Evaluación y diagnóstico

El screening con radiografías de tórax, TC de tórax y pruebas de función pulmonar en la detección precoz de la toxicidad pulmonar inducida por agentes antineoplásicos no está claro y sigue siendo inconsistente en la práctica clínica.

La toxicidad pulmonar inducida por fármacos antineoplásicos es un diagnóstico de exclusión y no existe una única herramienta de diagnóstico que determine la presencia de esta RAM.

Se puede realizar una broncoscopía con lavado broncoalveolar para descartar infección y una biopsia pulmonar para descartar diagnósticos diferenciales como infección, progresión tumoral y otras enfermedades pulmonares.

Luego de excluir otras causas el diagnóstico se basa en:

- la historia clínica del paciente.
- Presentación clínica.
- Disminución de ≥25% del DLCO.
- Radiografía de tórax.
- Tomografía computarizada (TAC) de alta resolución de tórax.
- Pruebas de función pulmonar.

Las anomalías radiográficas incluyen:

- Patrón reticulonodular difuso (particularmente en pacientes que desarrollan fibrosis pulmonar progresiva).
- Infiltrados acinares o reticulares bilaterales que pueden desaparecer rápidamente.
- Efusiones.

No obstante, la radiografía de tórax podría no presentar hallazgos clínicamente relevantes.

La prueba de función pulmonar puede revelar:

- Disminución en la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO).
- Patrón restrictivo:
    - Capacidad pulmonar total reducida.
    - Capacidad vital forzada reducida.

El diagnóstico diferencial de toxicidad pulmonar inducida por agentes antineoplásicos incluye:

- Neumonía infecciosa.
- Lesión pulmonar inducida por radioterapia.
- Edema pulmonar cardiogénico.
- Embolia pulmonar.
- Hemorragia pulmonar.
- Linfangitis.
- Enfermedad metastásica.
- Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*[*1*].

[*1*] Este es un diagnóstico diferencial importante que se presenta comúnmente con fiebre, infiltrados pulmonares difusos en la radiografía de tórax, hipoxemia y difusión anormal en las pruebas de función pulmonar.

8) Manejo y tratamiento

No se ha establecido una terapia estándar para el manejo de la toxicidad pulmonar inducida por fármacos antineoplásicos y su tratamiento suele ser más empírico que basado en la evidencia. Dentro de los principales componentes se destaca la suspensión inmediata del fármaco en todos los pacientes, tratamiento de apoyo y el uso de corticoides se suele reservar para pacientes con toxicidad pulmonar sintomática.

El tratamiento de apoyo puede incluir:

- Oxigenoterapia (evitar cuando se ha administrado bleomicina).
- Medicamentos broncodilatadores (cuando existe evidencia de broncoconstricción).
- Rehabilitación pulmonar en pacientes seleccionados.

Se desconoce la dosis óptima de corticoides, por lo que, en base a la experiencia clínica se emplea:

- Prednisona 0,71 mg/kg (o equivalente) con un máximo de 100 mg/d por 4–6 semanas y luego una reducción de dosis gradual.
- Prednisona 60 mg/d (o equivalente) con disminución gradual según tolerancia.

Si la respuesta clínica lo permite, se puede realizar una reducción gradual de los glucocorticoides orales durante uno o dos meses.

a) Toxicidad pulmonar sintomática inducida por **bleomicina** y/o evidencia de deterioro en pruebas de función pulmonar:

    - Suspensión inmediata de bleomicina.
    - Se recomienda iniciar tratamiento con glucocorticoides sistémicos.

b) Toxicidad leve inducida por **bleomicina** (ej. asintomáticos, sin requerimiento de oxigenoterapia, disminución de DLCO como única manifestación, anomalías radiográficas mínimas o nulas):

- Suspensión inmediata de **bleomicina**.
- Monitorización de síntomas: En caso de empeoramiento de síntomas y/o una nueva disminución de la DLCO (ajustada por hemoglobina) se sugiere iniciar la terapia con corticoides.

c) Neumonitis y/o fibrosis de inicio tardío asociado con el uso prolongado de **ciclofosfamida:**

- Tratamiento de apoyo.
- Considerar trasplante de pulmón.*1*

1 El uso de corticoides y suspensión del fármaco no suelen ser efectivos por lo que es común que se presente una insuficiencia respiratoria terminal ante una enfermedad irreversible y crónicamente progresiva.

d) Neumonitis de aparición precoz por uso de **ciclofosfamida:**

- Suspensión inmediata de ciclofosfamida.
- Se recomienda iniciar tratamiento con glucocorticoides sistémicos.*1*

1 El uso de corticoides en este cuadro aún no está claro, pues los estudios disponibles realizan la suspensión del antineoplásico en conjunto a la administración del corticoide.

e) Toxicidad pulmonar grave (disnea en reposo, saturación de O_2 <90% o disminución de ≥5% con respecto al valor inicial, empeoramiento clínico) de aparición aguda o subaguda:

- Suspensión inmediata del agente tóxico.
- Se recomienda iniciar tratamiento con glucocorticoides sistémicos. *1*

1 Los corticoides EV pueden emplearse inicialmente en pacientes que tienen una insuficiencia respiratoria inminente.

9) <u>Suspensión de la terapia</u>

Cuando exista evidencia clínica de toxicidad pulmonar (tos, disnea, crepitación basal, otros) se debe **suspender** el medicamento sospechoso de manera inmediata y permanente. El comité hemato oncológico debe evaluar el empleo de un tratamiento alternativo y efectivo.

No existe un consenso sobre el umbral de disminución de la DLCO que debería impulsar la interrupción de la bleomicina, no obstante, se sugiere descontinuar el medicamento cuando existe un descenso de ≥25 % en el examen de DLCO (ajustado según hemoglobina) respecto al valor inicial (pre tratamiento), incluso en pacientes asintomáticos.

10) Seguimiento y monitorización

Para Linfoma de Hodgkin se recomienda una evaluación íntegra de la función pulmonar previo al inicio del tratamiento con **bleomicina** y luego monitorizar según sea clínicamente apropiado. En caso de presentarse una reducción significativa o severa de la función pulmonar en la evaluación inicial el comité oncológico del centro debe reconsiderar el uso de bleomicina.

La FDA recomienda una radiografía de tórax cada 1 o 2 semanas y monitorización mensual (opcional) de DLCO, no obstante, esto no suele realizarse de manera rutinaria.

Se recomienda la monitorización periodica de signos vitales, pruebas de función pulmonar y realización de una radiografía de tórax en todos los pacientes sintomáticos y en los pacientes que recibieron una exposición significativa al agente que presenta riesgo de toxicidad pulmonar con la finalidad de seguir la evolución clínica de los pacientes y determinar medidas de tratamiento en caso de ser necesarias.

11.2. Interacciones

La actividad o efecto de un agente antineoplásico puede verse alterado por la ingesta de alimentos y/o bebestibles, fitoterapia complementaria y por incompatibilidades fármaco–fármaco, entre otros. Esta concomitancia puede causar un fracaso terapéutico, producir una toxicidad que requiera monitorización y/o tratamiento e incluso poner en peligro la vida del paciente por lo que es necesario reconocer aquellas interacciones clínicamente relevantes.
Se emplea la escala de riesgo de *Lexicomp*® para clasificar, en base al nivel de urgencia y las acciones a realizar, las posibles interacciones de los agentes antineoplásicos utilizados en Linfoma Hodgkin.

Tabla Nº11. Escala de riesgo por interacción de Lexicomp

Clasificación	Designación	Acción	Explicación
X	Contraindicado	Evitar asociación	Contraindicados para uso simultáneo.
D	Mayor	Considerar modificación de terapia	La interacción puede poner en peligro la vida y/o requerir atención médica. Se debe intervenir para minimizar o prevenir efectos adversos graves.
C	Moderado	Monitorizar terapia	La interacción puede resultar en una exacerbación de la condición y/o requerir un cambio en la terapia.
B	Menor	No requiere acción	La interacción tendría efectos clínicos limitados. En general, no requieren cambios importantes en la terapia.
A	Desconocido	-	Desconocido

Nota: Las interacciones clínicamente relevantes (tipo C–D–X) se encuentran detalladas por cada antineoplásico incluido en los esquemas de primera línea de tratamiento (ABVD y R–CHOP) y por esquema. Se han omitido las interacciones con otros agentes antineoplásicos y medicamentos antirretrovirales dada la complejidad intrínseca y variabilidad de dichos tratamientos.

11.2.1. Interacciones según agente antineoplásico

1. Bleomicina

Agente o familia terapéutica, alimento/bebestible	Clasf.	Efecto potencial	Recomendaciones
Clozapina	C	Agranulocitosis	Monitorizar parámetros sanguíneos.
Digoxina	C	↓ eficacia digoxina	Monitorizar eficacia y niveles séricos de digoxina.
Factores estimulantes de colonias de granulocitos (G–CSF): - Filgrastim - Lipegfilgrastim - Pegfilgrastim	D	Toxicidad pulmonar	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, evite el uso de G–CSF 24 hrs antes y después de la dosis de bleomicina (14 días en caso de pegfilgrastim). Monitorizar función respiratoria.
Fenitoína	C	↓ eficacia fenitoína	Monitorizar eficacia y niveles séricos de fenitoína. Ajustar dosis de fenitoína en casos documentados.
O_2 (operatorio)	C	Toxicidad pulmonar	Reducir concentración de O_2 inspirado durante y post operación.

Clasf.=clasificación.

Nota: Se han omitido las interacciones con otros agentes antineoplásicos, fármacos antirretrovirales y aquellos medicamentos que no cuenten con un registro sanitario vigente otorgado por el ISP.

2. Ciclofosfamida

Agente o familia terapéutica, alimento/bebestible	Clasf.	Efecto potencial	Recomendaciones
Alopurinol	C	↑ mielosupresión ↑ inmunosupresión	Monitorizar parámetros sanguíneos y respuesta inmune.
Amiodarona	C	Toxicidad pulmonar (fibrosis pulmonar)	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar función respiratoria.
Anfotericina B	C	Nefrotoxicidad	Monitorizar función renal.
Antifúngicos (ej. Fluconazol)	C	↑ bilirrubina sérica ↑ creatinina sérica ↑ concentración ciclofosfamida	Monitorizar función renal y hepática. Monitorizar posible toxicidad por ciclofosfamida.
Azatioprina	C	Hepatotoxicidad	Monitorizar función hepática.
Baricitinib	D	↑ inmunosupresión	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta inmune.
Bupivacaína	C	Metahemoglobinemia	Monitorizar parámetros sanguíneos y saturación arterial de oxígeno (oximetría de pulso).
Ciclosporina (sistémica)	C	↓ eficacia ciclosporina	Monitorizar eficacia ciclosporina.
Ciprofloxacino	C	↓ eficacia ciclofosfamida ↓ eficacia ciprofloxacino	Monitorizar eficacia de ambos fármacos.
Cladribina	X	↑ inmunosupresión ↑ mielosupresión	Terapia contraindicada. No asociar.
Cloranfenicol (oftálmico/sistémico)	C	↑ mielosupresión	Monitorizar parámetros sanguíneos.
Clozapina	C	Agranulocitosis	Monitorizar parámetros sanguíneos.
Diuréticos tiazídicos Ej. hidroclorotiazida	C	↑ mielosupresión	Monitorizar parámetros sanguíneos.
Denosumab	C	↑ inmunosupresión Infecciones severas	Monitorizar respuesta inmune.
Digoxina	C	↓ eficacia digoxina	Monitorizar eficacia y niveles séricos de digoxina.
Dipirona	X	↑ mielosupresión	Terapia contraindicada. No asociar.
Echinacea/Equinacea	D	↓ eficacia ciclofosfamida	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, controlar eficacia reducida de ciclofosfamida.

Clasf.=clasificación.

Nota: Se han omitido las interacciones con otros agentes antineoplásicos, fármacos antirretrovirales y aquellos medicamentos que no cuenten con un registro sanitario vigente otorgado por el ISP.

Ciclofosfamida (cont.)

Agente o familia terapéutica, alimento/bebestible	Clasf.	Efecto potencial	Recomendaciones
Etanercept	X	Neoplasia (tumores malignos sólidos)	Terapia contraindicada. No asociar.
Fenitoína	C	↑ concentración ciclofosfamida	Monitorizar posible toxicidad por ciclofosfamida.
Fingolimod	D	↑ inmunosupresión	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta inmune.
Glimepirida	C	Hipoglicemia	Monitorizar glicemia antes, durante y al término de la QT.
Hierba de San Juan	D	↓ eficacia ciclofosfamida	Evitar asociación. Buscar alternativas a la hierba siempre que sea posible.
inhibidores de la calcineurina(tópicos): - Tacrolimus - Pimecrolimus	X	↑ inmunosupresión	Terapia contraindicada. No asociar.
Leflunomida	D	↑ mielosupresión	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, evite dosis de carga de leflunomida. Monitorizar parámetros sanguíneos.
Lipegfilgrastim (G–CSF)	D	Toxicidad pulmonar	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, preferir filgrastim. Evite el uso de G–CSF 24 hrs antes y después de la QT. Monitorizar función respiratoria.
Mesalazina	C	↑ mielosupresión	Monitorizar parámetros sanguíneos.
Mivacurio	C	Parálisis muscular profunda y prolongada	Monitorizar efectos neuromusculares.
Natalizumab	X	↑ inmunosupresión	Terapia contraindicada. No asociar.
Ocrelizumab	C	↑ inmunosupresión	Monitorizar respuesta inmune.
Pomelo (jugo natural o fruta)	D	↓ eficacia ciclofosfamida	Evitar asociación.
Roflumilast	D	↑ inmunosupresión	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta inmune.
Siponimod	C	↑ inmunosupresión	Monitorizar respuesta inmune.

Clasf.=clasificación.

Nota: Se han omitido las interacciones con otros agentes antineoplásicos, fármacos antirretrovirales y aquellos medicamentos que no cuenten con un registro sanitario vigente otorgado por el ISP.

Ciclofosfamida (cont.)

Agente o familia terapéutica, alimento/bebestible	Clasf.	Efecto potencial	Recomendaciones
Suxametonio	D	Parálisis muscular profunda y prolongada	Considerar cambio de terapia en pacientes que han recibido ciclofosfamida en los últimos 10 días. Si se asocia, monitorizar efectos neuromusculares.
Tofacitinib	D	↑ inmunosupresión	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta inmune.
Upadacitinib	X	↑ inmunosupresión	Terapia contraindicada. No asociar.
Warfarina	C	↑ INR Sangrado/ hemorragias	Monitorizar signos/ síntomas de hemorragia durante y después de la QT. Ajustar dosis de warfarina según variaciones en INR.

Clasf.=clasificación.

Nota: Se han omitido las interacciones con otros agentes antineoplásicos, fármacos antirretrovirales y aquellos medicamentos que no cuenten con un registro sanitario vigente otorgado por el ISP.

3. Dacarbazina

Agente o familia terapéutica, alimento/bebestible	Clasf.	Efecto potencial	Recomendaciones
Baricitinib	D	↑ inmunosupresión	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta inmune.
Cladribina	X	↑ inmunosupresión ↑ mielosupresión	Terapia contraindicada. No asociar.
Cloranfenicol (oftálmico/sistémico)	C	↑ mielosupresión	Monitorizar parámetros sanguíneos.
Clozapina	C	Agranulocitosis	Monitorizar parámetros sanguíneos.
Denosumab	C	↑ inmunosupresión Infecciones severas	Monitorizar respuesta inmune.
Dipirona	X	↑ mielosupresión	Terapia contraindicada. No asociar.
Echinacea/Equinacea	D	↓ eficacia dacarbazina	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, controlar eficacia reducida de dacarbazina.
Lipegfilgrastim (G–CSF)	D	↓ eficacia lipegfilgrastim	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, evite el uso de lipegfilgrastim 24 hrs antes y después de la QT.
Fenitoína	C	↓ eficacia dacarbazina	Monitorizar respuesta antineoplásica.
Fingolimod	D	↑ inmunosupresión	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta inmune.
inhibidores de la calcineurina(tópicos): - Tacrolimus - Pimecrolimus	X	↑ inmunosupresión	Terapia contraindicada. No asociar.
Leflunomida	D	↑ mielosupresión	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, evite dosis de carga de leflunomida. Monitorizar parámetros sanguíneos.
Levodopa	C	↓ eficacia levodopa	Monitorizar eficacia levodopa. Ajustar dosis de levodopa en casos seleccionados.
Mesalazina	C	↑ mielosupresión	Monitorizar parámetros sanguíneos.
Natalizumab	X	leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	Terapia contraindicada. No asociar.

Clasf.=clasificación.

Nota: Se han omitido las interacciones con otros agentes antineoplásicos, fármacos antirretrovirales y aquellos medicamentos que no cuenten con un registro sanitario vigente otorgado por el ISP.

Dacarbazina (cont.)

Agente o familia terapéutica, alimento/bebestible	Clasf.	Efecto potencial	Recomendaciones
Ocrelizumab	C	↑ inmunosupresión	Monitorizar respuesta inmune.
Roflumilast	D	↑ inmunosupresión	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta inmune.
Siponimod	C	↑ inmunosupresión	Monitorizar respuesta inmune.
Tofacitinib	D	↑ inmunosupresión	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta inmune.
Upadacitinib	X	↑ inmunosupresión	Terapia contraindicada. No asociar.

Clasf.=clasificación.

Nota: Se han omitido las interacciones con otros agentes antineoplásicos, fármacos antirretrovirales y aquellos medicamentos que no cuenten con un registro sanitario vigente otorgado por el ISP.

4. DOXOrrubicina

Agente o familia terapéutica, alimento/bebestible	Clasf.	Efecto potencial	Recomendaciones
Antifúngicos (ej. Fluconazol)	D	↑ concentración doxorrubicina Cardiotoxicidad	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, considere reducir dosis. Monitorizar posible toxicidad por doxorrubicina.
Baricitinib	D	↑ inmunosupresión	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta inmune.
Ciclosporina (sistémica)	D	↑ concentración doxorrubicina Cardiotoxicidad	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, considere reducir dosis de doxorrubicina. Monitorizar posible toxicidad por doxorrubicina.
Ciprofloxacino	C	↓ eficacia ciprofloxacino	Monitorizar respuesta antibiótica.
Cladribina	X	↑ inmunosupresión ↑ mielosupresión	Terapia contraindicada. No asociar.
Cloranfenicol (oftálmico/sistémico)	C	↑ mielosupresión	Monitorizar parámetros sanguíneos.
Clozapina	C	Agranulocitosis	Monitorizar parámetros sanguíneos.
Deferasirox	C	↑ concentración doxorrubicina Cardiotoxicidad	Monitorizar posible toxicidad por doxorrubicina.
Denosumab	C	↑ inmunosupresión Infecciones severas	Monitorizar respuesta inmune.
Dexrazoxano	D	↓ eficacia doxorrubicina	Considerar cambio de terapia. No administre dexrazoxano para cardioprotección al **inicio** de la QT pero puede evaluarse su uso durante el tratamiento (ej. en caso de extravasación).
Digoxina	C	↓ eficacia digoxina	Monitorizar eficacia y niveles séricos de digoxina.
Dipirona	X	↑ mielosupresión	Terapia contraindicada. No asociar.
Echinacea/Equinacea	D	↓ eficacia doxorrubicina	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, controlar eficacia reducida de doxorrubicina.

Clasf.=clasificación.

Nota: Se han omitido las interacciones con otros agentes antineoplásicos, fármacos antirretrovirales y aquellos medicamentos que no cuenten con un registro sanitario vigente otorgado por el ISP.

DOXOrrubicina (cont.)

Agente o familia terapéutica, alimento/bebestible	Clasf.	Efecto potencial	Recomendaciones
Fingolimod	D	↑ inmunosupresión	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta inmune.
Fenitoína	D	↓ eficacia doxorrubicina ↓ eficacia fenitoína	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar eficacia de ambos fármacos. Ajustar dosis de fenitoína en casos documentados.
Fenobarbital	D	↓ eficacia doxorrubicina	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta antineoplásica.
Hierba de San Juan	D	↑ concentración doxorrubicina Cardiotoxicidad	Evitar asociación. Busque alternativas a la hierba siempre que sea posible.
Inhibidores de la calcineurina(tópicos): - Tacrolimus - Pimecrolimus	X	↑ inmunosupresión	Terapia contraindicada. No asociar.
Leflunomida	D	↑ mielosupresión	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, evite dosis de carga de leflunomida. Monitorizar parámetros sanguíneos.
Lipegfilgrastim (G–CSF)	D	↓ eficacia lipegfilgrastim	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, evite el uso de lipegfilgrastim 24 hrs antes y después de la QT.
Macrólidos: - Claritromicina - Eritromicina	D	↑ concentración doxorrubicina Cardiotoxicidad	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar posible toxicidad.
Mercaptopurina	C	Hepatotoxicidad	Monitorizar función hepática.
Mesalazina	C	↑ mielosupresión	Monitorizar parámetros sanguíneos.
Mifepristona	D	↑ concentración doxorrubicina Cardiotoxicidad	Considere cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar concentración y posible toxicidad por doxorrubicina durante y 2 semanas post término de mifepristona.
Natalizumab	X	↑ inmunosupresión	Terapia contraindicada. No asociar.

Clasf.=clasificación.

Nota: Se han omitido las interacciones con otros agentes antineoplásicos, fármacos antirretrovirales y aquellos medicamentos que no cuenten con un registro sanitario vigente otorgado por el ISP.

DOXOrrubicina (cont.)

Agente o familia terapéutica, alimento/bebestible	Clasf.	Efecto potencial	Recomendaciones
Ocrelizumab	C	↑ inmunosupresión	Monitorizar respuesta inmune.
Pomelo (jugo natural o fruta)	D	↑ concentración doxorrubicina Cardiotoxicidad	Evitar asociación.
Rifampicina	C	↓ eficacia doxorrubicina	Monitorizar respuesta antineoplásica.
Roflumilast	D	↑ inmunosupresión	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta inmune.
Siponimod	C	↑ inmunosupresión	Monitorizar respuesta inmune.
Tofacitinib	D	↑ inmunosupresión	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta inmune.
Upadacitinib	X	↑ inmunosupresión	Terapia contraindicada. No asociar.
Verapamilo	D	↑ concentración doxorrubicina Cardiotoxicidad	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar posible toxicidad por doxorrubicina.
Warfarina	C	↑ INR sangrado/ hemorragias	Monitorizar signos/síntomas de hemorragia durante QT. Ajustar dosis de warfarina según variaciones de INR.

Clasf.=clasificación.

Nota: Se han omitido las interacciones con otros agentes antineoplásicos, fármacos antirretrovirales y aquellos medicamentos que no cuenten con un registro sanitario vigente otorgado por el ISP.

5. Prednisona

Agente o familia terapéutica, alimento/bebestible	Clasf.	Efecto potencial	Recomendaciones
Alcohol (bebestibles)	D	Gastrolesividad	Evitar asociación.
Alfalfa (Medicago sativa)	C	↓ eficacia prednisona	Monitorizar respuesta antineoplásica.
Anfotericina B	C	Hipokalemia	Monitorizar función renal y evaluar potasio sérico.
Antagonistas vitamina K (Ej. warfarina)	C	↑ INR Sangrado/ hemorragias	Monitorizar signos/síntomas de hemorragia. Ajustar dosis de warfarina según variaciones en INR.
Antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) sistémicos y tópicos	C	Gastrolesividad	Monitorizar sistema digestivo.
Antiácidos	D	↓ absorción/eficacia prednisona	Considere cambio de terapia. Si se asocia, separar administraciones por ≥2 hrs. Monitorizar respuesta antineoplásica.
Anticonceptivos orales	C	↑ concentración prednisona	Preferir métodos anticonceptivos de barrera. Monitorizar posible toxicidad por prednisona (ej. edemas).
Baricitinib	D	↑ inmunosupresión	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta inmune.
Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes (ej. vecuronio)	D	Neurotoxicidad	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, utilizar la dosis más baja durante el menor tiempo posible. Monitorizar estado neuromuscular.
Calcitriol	C	↓ eficacia calcitriol	Monitorizar eficacia calcitriol.
Ciclosporina (sistémica)	C	↓ eficacia ciclosporina ↑ concentración prednisona	Monitorizar respuesta inmune. Monitorizar posible toxicidad por prednisona (ej. edemas).
Cladribina	X	↑ inmunosupresión ↑ mielosupresión	Terapia contraindicada. No asociar.
Colestiramina	C	↓ absorción/eficacia prednisona	Monitorizar respuesta antineoplásica.
Deferasirox	C	Gastrolesividad	Monitorizar sistema digestivo.

Clasf.=clasificación.

Nota: Se han omitido las interacciones con otros agentes antineoplásicos, fármacos antirretrovirales y aquellos medicamentos que no cuenten con un registro sanitario vigente otorgado por el ISP.

Prednisona (cont.)

Agente o familia terapéutica, alimento/bebestible	Clasf.	Efecto potencial	Recomendaciones
Denosumab	C	↑ inmunosupresión Infecciones severas	Monitorizar respuesta inmune.
Desmopresina	X	Hiponatremia	Terapia contraindicada. No asociar.
Diuréticos de asa (ej. Furosemida)	C	Hipokalemia	Monitorizar función renal y potasio sérico.
Echinacea/Equinacea	D	↓ eficacia prednisona	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, controlar eficacia reducida de prednisona.
Fenobarbital	C	↓ eficacia prednisona	Monitorizar respuesta antineoplásica.
Fentanilo	C	↓ eficacia fentanilo	Monitorizar respuesta analgésica.
Fingolimod	D	↑ inmunosupresión	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta inmune.
Fluconazol	C	↑ concentración prednisona	Monitorizar posible toxicidad por prednisona (ej. edemas).
inhibidores de la calcineurina(tópicos): - Tacrolimus - Pimecrolimus	X	↑ inmunosupresión	Terapia contraindicada. No asociar.
Isoniacida	C	↓ eficacia isoniacida	Monitorizar respuesta antituberculosa.
Hipoglicemiantes	C	↓ eficacia hipoglicemiantes	Monitorizar glicemia.
Inhibidores de la colinesterasa: - Donepezilo - Rivastigmina - Galantamina	C	Debilidad muscular	Monitorizar tono muscular.
Leflunomida	D	↑ mielosupresión	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, evite dosis de carga de leflunomida. Monitorizar parámetros sanguíneos.
Metformina	C	↓ eficacia metformina	Monitorizar glicemia.
Mifepristona	X	↓ eficacia prednisona	Terapia contraindicada. No asociar.
Natalizumab	X	↑ inmunosupresión	Terapia contraindicada. No asociar.

Clasf.=clasificación.

Nota: Se han omitido las interacciones con otros agentes antineoplásicos, fármacos antirretrovirales y aquellos medicamentos que no cuenten con un registro sanitario vigente otorgado por el ISP.

Prednisona (cont.)

Agente o familia terapéutica, alimento/bebestible	Clasf.	Efecto potencial	Recomendaciones
Nifedipino	C	↑ presión arterial	Monitorizar presión arterial.
Ocrelizumab	C	↑ inmunosupresión	Monitorizar respuesta inmune.
Quinolonas	C	Tendinopatías	Monitorizar estado general y musculoesquelético. Realizar estudio de imágenes (ej. radiografía) en caso de sospecha de tendinopatía.
Rifampicina	C	↓ eficacia prednisona	Monitorizar respuesta antineoplásica.
Roflumilast	D	↑ inmunosupresión	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta inmune.
Siponimod	C	↑ inmunosupresión	Monitorizar respuesta inmune.
Salicilatos (ej. ácido acetilsalicílico/ aspirina)	C	Gastrolesividad ↓ eficacia salicilatos	Monitorizar y eficacia de salicilatos y sistema digestivo. La abstinencia de prednisona puede ocasionar toxicidad por salicilatos.
Tiazidas y diuréticos tiazídicos (ej. Hidroclorotiazida)	C	Hipokalemia	Monitorizar función renal y potasio sérico.
Tofacitinib	D	↑ inmunosupresión	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta inmune.
Upadacitinib	C	↑ inmunosupresión	Monitorizar respuesta inmune.

Clasf.=clasificación.

Nota: Se han omitido las interacciones con otros agentes antineoplásicos, fármacos antirretrovirales y aquellos medicamentos que no cuenten con un registro sanitario vigente otorgado por el ISP.

6. RiTUXimab

Agente o familia terapéutica, alimento/bebestible	Clasf.	Efecto potencial	Recomendaciones
Antihipertensivos	C	Hipotensión transitoria	Suspender terapia antihipertensiva al menos 12 hrs antes de la administración de rituximab.
Belimumab	X	↑ mielosupresión	Terapia contraindicada. No asociar.
Cladribina	X	↑ inmunosupresión ↑ mielosupresión	Terapia contraindicada. No asociar.
Cloranfenicol (oftálmico/ sistémico)	C	↑ mielosupresión	Monitorizar parámetros sanguíneos.
Clozapina	C	Agranulocitosis	Monitorizar parámetros sanguíneos.
Denosumab	C	↑ inmunosupresión Infecciones severas	Monitorizar respuesta inmune.
Dipirona	X	↑ mielosupresión	Terapia contraindicada. No asociar.
Echinacea/Equinacea	D	↓ eficacia rituximab	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, controlar eficacia reducida de rituximab.
Fingolimod	D	↑ inmunosupresión	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta inmune.
inhibidores de la calcineurina(tópicos): - Tacrolimus - Pimecrolimus	X	↑ inmunosupresión	Terapia contraindicada. No asociar.
Leflunomida	D	↑ mielosupresión	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, evite dosis de carga de leflunomida. Monitorizar parámetros sanguíneos.
Mesalazina	C	↑ mielosupresión	Monitorizar parámetros sanguíneos.
Natalizumab	X	↑ inmunosupresión	Terapia contraindicada. No asociar.
Ocrelizumab	C	↑ inmunosupresión	Monitorizar respuesta inmune.
Roflumilast	D	↑ inmunosupresión	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta inmune.
Siponimod	C	↑ inmunosupresión	Monitorizar respuesta inmune.

Clasf.=clasificación.

Nota: Se han omitido las interacciones con otros agentes antineoplásicos, fármacos antirretrovirales y aquellos medicamentos que no cuenten con un registro sanitario vigente otorgado por el ISP.

7. VinBLAStina

Agente o familia terapéutica, alimento/bebestible	Clasf.	Efecto potencial	Recomendaciones
Antifúngicos (ej. Fluconazol)	D	Neurotoxicidad Íleo paralítico	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, considere ajustar dosis de vinblastina. Monitorizar estado neuromuscular.
Aprepitant	C	↑ concentración vinblastina	Monitorizar posible toxicidad por vinblastina.
Baricitinib	D	↑ inmunosupresión	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta inmune.
Cladribina	X	↑ inmunosupresión ↑ mielosupresión	Terapia contraindicada. No asociar.
Macrólidos: - Claritromicina - Eritromicina	D	↑ concentración vinblastina	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar posible toxicidad por vinblastina.
Cloranfenicol (oftálmico/sistémico)	C	↑ mielosupresión	Monitorizar parámetros sanguíneos.
Clozapina	C	Agranulocitosis	Monitorizar parámetros sanguíneos.
Denosumab	C	↑ inmunosupresión Infecciones severas	Monitorizar respuesta inmune.
Dipirona	X	↑ mielosupresión	Terapia contraindicada. No asociar.
Echinacea/Equinacea	D	↓ eficacia vinblastina	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, controlar eficacia reducida de vinblastina.
Fenitoína	C	↓ eficacia fenitoína	Monitorizar niveles séricos de fenitoína. Ajustar dosis de fenitoína en casos documentados.
Fingolimod	D	↑ inmunosupresión	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta inmune.
inhibidores de la calcineurina(tópicos): - Tacrolimus - Pimecrolimus	X	↑ inmunosupresión	Terapia contraindicada. No asociar.

Clasf.=clasificación.

Nota: Se han omitido las interacciones con otros agentes antineoplásicos, fármacos antirretrovirales y aquellos medicamentos que no cuenten con un registro sanitario vigente otorgado por el ISP.

VinBLAStina (cont.)

Agente o familia terapéutica, alimento/bebestible	Clasf.	Efecto potencial	Recomendaciones
Leflunomida	D	↑ mielosupresión	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, evite dosis de carga de leflunomida. Monitorizar parámetros sanguíneos.
Lipegfilgrastim (G–CSF)	D	↓ eficacia lipegfilgrastim	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, evite el uso de lipegfilgrastim 24 hrs antes y después de la QT.
Mifepristona	D	↑ concentración vinblastina	Considere cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar posible toxicidad por vinblastina durante y 2 semanas post término de mifepristona.
Mesalazina	C	↑ mielosupresión	Monitorizar parámetros sanguíneos.
Natalizumab	X	↑ inmunosupresión	Terapia contraindicada. No asociar.
Ocrelizumab	C	↑ inmunosupresión	Monitorizar respuesta inmune.
Pomelo (jugo natural o fruta)	D	↑ concentración vinblastina Neurotoxicidad	Evitar asociación.
Roflumilast	D	↑ inmunosupresión	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta inmune.
Siponimod	C	↑ inmunosupresión	Monitorizar respuesta inmune.
Tofacitinib	D	↑ inmunosupresión	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta inmune.
Upadacitinib	X	↑ inmunosupresión	Terapia contraindicada. No asociar.

Clasf.=clasificación.

Nota: Se han omitido las interacciones con otros agentes antineoplásicos, fármacos antirretrovirales y aquellos medicamentos que no cuenten con un registro sanitario vigente otorgado por el ISP.

8. VinCRIStina

Agente o familia terapéutica, alimento/bebestible	Clasf.	Efecto potencial	Recomendaciones
Aminoglucósidos	C	Ototoxicidad	Monitorizar estado auditivo.
Antifúngicos (ej. fluconazol)	C	↑ concentración vincristina Neurotoxicidad	Monitorizar estado neuromuscular.
Antagonistas NK-1: - Aprepitant - Netupitant	C	↑ concentración vincristina	Monitorizar posible toxicidad por vincristina.
Ciprofloxacino	C	↓ eficacia ciprofloxacino	Monitorizar respuesta antibiótica.
Digoxina	C	↓ eficacia digoxina	Monitorizar eficacia y niveles séricos de digoxina.
Fenitoína	C	↓ eficacia vincristina ↓ eficacia fenitoína	Monitorizar eficacia de ambos fármacos.
Hierba de San Juan	D	↓ eficacia vincristina	Evitar asociación. Busque alternativas a la hierba siempre que sea posible.
Isoniacida	C	Neurotoxicidad	Monitorizar estado neuromuscular.
Lipegfilgrastim (G–CSF)	D	Neuropatía periférica severa ↓ eficacia lipegfilgrastim	Considerar cambio de terapia. Si se asocia, evite el uso de G –CSF 24 hrs antes y después de la QT. Monitorizar aparición de signos y síntomas neuropatía periférica.
Macrólidos: - Claritromicina - Eritromicina	C	↑ concentración vinblastina	Preferir azitromicina. Monitorizar posible toxicidad por vincristina.
Mifepristona	D	↑ concentración vincristina	Considere cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar concentración y toxicidad de vinblastina durante y 2 semanas post término de mifepristona.
Nifedipino	C	↑ concentración vincristina	Monitorizar posible toxicidad por vincristina.
Pomelo (jugo natural o fruta)	D	↑ concentración vincristina	Evitar asociación.
Warfarina	C	↑ INR Sangrado/ hemorragias	Monitorizar signos y síntomas de hemorragia durante QT. Ajustar dosis de warfarina según variaciones en INR.

Clasf.=clasificación.

Nota: Se han omitido las interacciones con otros agentes antineoplásicos, fármacos antirretrovirales y aquellos medicamentos que no cuenten con un registro sanitario vigente otorgado por el ISP.

11.2.2. Interacciones según esquema antineoplásico

1. Esquema ABVD (DOXOrrubicina – Bleomicina – VinBLAStina – Dacarbazina)

Agente o familia terapéutica, alimento/bebestible	Antineoplásico involucrado	Clasf.	Efecto potencial y recomendaciones
Antifúngicos: - Fluconazol - Itraconazol - Voriconazol	Doxorrubicina Vinblastina	D	↑ concentración doxorrubicina – Cardiotoxicidad – Íleo paralítico – Neurotoxicidad Considerar cambio de terapia. Si se asocia, considere ajustar dosis de ambos antineoplásicos. Monitorizar estado neuromuscular y posible toxicidad por doxorrubicina.
Baricitinib	Dacarbazina Doxorrubicina Vinblastina	D	↑ inmunosupresión Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta inmune.
Cladribina	Dacarbazina Doxorrubicina Vinblastina	X	↑ inmunosupresión – ↑ mielosupresión Terapia contraindicada. No asociar.
Ciclosporina (sistémica)	Doxorrubicina	D	↑ concentración doxorrubicina – Cardiotoxicidad Considerar cambio de terapia. Si se asocia, considere reducir dosis de doxorrubicina. Monitorizar posible toxicidad por doxorrubicina.
Dexrazoxano	Doxorrubicina	D	↓ eficacia doxorrubicina Considerar cambio de terapia. No administre dexrazoxano para cardioprotección al **inicio** de la QT pero puede evaluarse su uso durante el tratamiento (ej. en caso de extravasación).
Dipirona	Dacarbazina Doxorrubicina Vinblastina	X	↑ mielosupresión Terapia contraindicada. No asociar.

Clasf.=clasificación.

Nota: Se han omitido las interacciones con otros agentes antineoplásicos, fármacos antirretrovirales y aquellos medicamentos que no cuenten con un registro sanitario vigente otorgado por el ISP.

Esquema ABVD (DOXOrrubicina – Bleomicina – VinBLAStina – Dacarbazina) (cont.)

Agente o familia terapéutica, alimento/bebestible	Antineoplásico involucrado	Clasf.	Efecto potencial y recomendaciones
Echinacea/Equinacea	Dacarbazina Doxorrubicina Vinblastina	D	↓ eficacia antineoplásicos involucrados Considerar cambio de terapia. Si se asocia, controlar eficacia reducida de los antineoplásicos.
Fenitoína	Doxorrubicina	D	↓ eficacia doxorrubicina – ↓ eficacia fenitoína Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar eficacia de ambos fármacos. Ajustar dosis de fenitoína en casos documentados.
Fenobarbital	Doxorrubicina	D	↓ eficacia doxorrubicina Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta antineoplásica.
Fingolimod	Dacarbazina Doxorrubicina Vinblastina	D	↑ inmunosupresión Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta inmune.
G–CSF: - Filgrastim* - Lipegfilgrastim - Pegfilgrastim* *Solo con bleomicina	Bleomicina Dacarbazina Doxorrubicina	D	↓ eficacia lipegfilgrastim – Toxicidad pulmonar Considerar cambio de terapia. Si se asocia, evite el uso de G–CSF 24 hrs antes y después de la dosis de bleomicina (14 días en caso de pegfilgrastim). Monitorizar función respiratoria y eficacia del G–CSF.
Hierba de San Juan	Doxorrubicina Vinblastina	D	↑ concentración antineoplásicos – Cardiotoxicidad Evitar asociación. Busque alternativas a la hierba siempre que sea posible.
inhibidores de la calcineurina (tópicos): - Tacrolimus - Pimecrolimus	Dacarbazina Doxorrubicina Vinblastina	X	↑ inmunosupresión Terapia contraindicada. No asociar.

Clasf.=clasificación.

Nota: Se han omitido las interacciones con otros agentes antineoplásicos, fármacos antirretrovirales y aquellos medicamentos que no cuenten con un registro sanitario vigente otorgado por el ISP.

Esquema ABVD (DOXOrrubicina – Bleomicina – VinBLAStina – Dacarbazina) (cont.)

Agente o familia terapéutica, alimento/bebestible	Antineoplásico involucrado	Clasf.	Efecto potencial y recomendaciones
Leflunomida	Dacarbazina Doxorrubicina Vinblastina	D	↑ mielosupresión Considerar cambio de terapia. Si se asocia, evite dosis de carga de leflunomida. Monitorizar parámetros sanguíneos.
Macrólidos: - Claritromicina - Eritromicina	Doxorrubicina Vinblastina	D	↑ concentración antineoplásicos Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar posible toxicidad por vinblastina y/o doxorrubicina.
Mifepristona	Doxorrubicina Vinblastina	D	↑ concentración antineoplásicos Considere cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar concentración y posible toxicidad durante y 2 semanas post término de mifepristona.
Natalizumab	Dacarbazina Doxorrubicina Vinblastina	X	↑ inmunosupresión – leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) Terapia contraindicada. No asociar.
Pomelo (jugo natural o fruta)	Doxorrubicina Vinblastina	D	↑ concentración antineoplásicos Evitar asociación.
Roflumilast	Dacarbazina Doxorrubicina Vinblastina	D	↑ inmunosupresión Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta inmune.
Tofacitinib	Dacarbazina Doxorrubicina Vinblastina	D	↑ inmunosupresión Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta inmune.
Upadacitinib	Dacarbazina Doxorrubicina Vinblastina	X	↑ inmunosupresión Terapia contraindicada. No asociar.
Verapamilo	Doxorrubicina	D	↑ concentración doxorrubicina – Cardiotoxicidad Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar posible toxicidad por doxorrubicina.

Clasf.=clasificación.

Nota: Se han omitido las interacciones con otros agentes antineoplásicos, fármacos antirretrovirales y aquellos medicamentos que no cuenten con un registro sanitario vigente otorgado por el ISP.

2. Esquema R–CHOP (RiTUXimab – Ciclofosfamida – VinCRIStina – DOXOrrubicina – Prednisona)

Agente o familia terapéutica, alimento/bebestible	Antineoplásico involucrado	Clasf.	Efecto potencial y recomendaciones
Alcohol (bebestibles)	Prednisona	D	Gastrolesividad Evitar asociación.
Antiácidos	Prednisona	D	↓ absorción/eficacia prednisona Considere cambio de terapia. Si se asocia, separar administraciones por ≥2 hrs. Monitorizar respuesta antineoplásica.
Antifúngicos: - Fluconazol - Itraconazol - Voriconazol	Doxorrubicina Vincristina	D	↑ concentración doxorrubicina – Cardiotoxicidad – Íleo paralítico – Neurotoxicidad Considerar cambio de terapia. Si se asocia, considere ajustar dosis de ambos antineoplásicos. Monitorizar estado neuromuscular y posible toxicidad por doxorrubicina.
Baricitinib	Ciclofosfamida Doxorrubicina Prednisona	D	↑ inmunosupresión Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta inmune.
Belimumab	Rituximab	X	↑ mielosupresión Terapia contraindicada. No asociar.
Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes [BNMND] (ej. vecuronio)	Prednisona	D	Neurotoxicidad Considerar cambio de terapia. Si se asocia, utilizar la dosis más baja del BNMND durante el menor tiempo posible. Monitorizar estado/cambio neuromuscular.
Cladribina	Ciclofosfamida Doxorrubicina Rituximab Prednisona	X	↑ inmunosupresión – ↑ mielosupresión Terapia contraindicada. No asociar.

Clasf.=clasificación.

Nota: Se han omitido las interacciones con otros agentes antineoplásicos, fármacos antirretrovirales y aquellos medicamentos que no cuenten con un registro sanitario vigente otorgado por el ISP.

Esquema R–CHOP (RiTUXimab – Ciclofosfamida – VinCRIStina – DOXOrrubicina – Prednisona) (cont.)

Agente o familia terapéutica, alimento/bebestible	Antineoplásico involucrado	Clasf.	Efecto potencial y recomendaciones
Ciclosporina (sistémica)	Doxorrubicina	D	↑ concentración doxorrubicina Cardiotoxicidad Considerar cambio de terapia. Si se asocia, considere reducir dosis. Monitorizar posible toxicidad por doxorrubicina.
Desmopresina	Prednisona	X	Hiponatremia Terapia contraindicada. No asociar.
Dexrazoxano	Doxorrubicina	D	↓ eficacia doxorrubicina Considerar cambio de terapia. No administre dexrazoxano para cardioprotección al **inicio** de la QT pero puede evaluarse su uso durante el tratamiento (ej. en caso de extravasación).
Dipirona	Ciclofosfamida Doxorrubicina Rituximab	X	↑ mielosupresión Terapia contraindicada. No asociar.
Echinacea/Equinacea	Ciclofosfamida Doxorrubicina Prednisona Rituximab	D	↓ eficacia antineoplásicos involucrados Considerar cambio de terapia. Si se asocia, controlar eficacia reducida de los antineoplásicos.
Etanercept	Ciclofosfamida	X	Neoplasia (tumores malignos sólidos) Terapia contraindicada. No asociar.
Fenitoína	Doxorrubicina	D	↓ eficacia doxorrubicina – ↓ eficacia fenitoína Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar eficacia de ambos fármacos. Ajustar dosis de fenitoína en casos documentados.

Clasf.=clasificación.

Nota: Se han omitido las interacciones con otros agentes antineoplásicos, fármacos antirretrovirales y aquellos medicamentos que no cuenten con un registro sanitario vigente otorgado por el ISP.

Esquema R–CHOP (RiTUXimab – Ciclofosfamida – VinCRIStina – DOXOrrubicina – Prednisona) (cont.)

Agente o familia terapéutica, alimento/bebestible	Antineoplásico involucrado	Clasf.	Efecto potencial y recomendaciones
Fenobarbital	Doxorrubicina	D	↓ eficacia doxorrubicina Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta antineoplásica.
Fingolimod	Ciclofosfamida Doxorrubicina Prednisona Rituximab	D	↑ inmunosupresión Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta inmune.
Lipegfilgrastim (G–CSF)	Ciclofosfamida Doxorrubicina Vincristina	D	Toxicidad pulmonar Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar función respiratoria.
Hierba de San Juan	Ciclofosfamida Doxorrubicina Vincristina	D	↑ concentración antineoplásicos – Cardiotoxicidad Evitar asociación. Busque alternativas a la hierba siempre que sea posible.
inhibidores de la calcineurina (tópicos): - Tacrolimus - Pimecrolimus	Ciclofosfamida Doxorrubicina Prednisona Rituximab	X	↑ inmunosupresión Terapia contraindicada. No asociar.
Leflunomida	Ciclofosfamida Doxorrubicina Prednisona Rituximab	D	↑ mielosupresión Considerar cambio de terapia. Si se asocia, evite dosis de carga de leflunomida. Monitorizar parámetros sanguíneos.
Macrólidos: - Claritromicina - Eritromicina	Doxorrubicina	D	↑ concentración doxorrubicina – Cardiotoxicidad Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar posible toxicidad.
Mifepristona	Doxorrubicina Prednisona Vincristina	X	↑ concentración antineoplásicos Considere cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar concentración y posible toxicidad durante y 2 semanas post término de mifepristona.

Clasf.=clasificación.

Nota: Se han omitido las interacciones con otros agentes antineoplásicos, fármacos antirretrovirales y aquellos medicamentos que no cuenten con un registro sanitario vigente otorgado por el ISP.

Esquema R–CHOP (RiTUXimab – Ciclofosfamida – VinCRIStina – DOXOrrubicina – Prednisona) (cont.)

Agente o familia terapéutica, alimento/bebestible	Antineoplásico involucrado	Clasf.	Efecto potencial y recomendaciones
Natalizumab	Ciclofosfamida Doxorrubicina Prednisona Rituximab	X	↑ inmunosupresión – Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) Terapia contraindicada. No asociar.
Pomelo (jugo natural o fruta)	Ciclofosfamida Doxorrubicina Vincristina	D	↑ concentración antineoplásicos Evitar asociación.
Roflumilast	Ciclofosfamida Doxorrubicina Prednisona Rituximab	D	↑ inmunosupresión Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta inmune.
Suxametonio	Ciclofosfamida	D	Parálisis muscular profunda y prolongada Considerar cambio de terapia en pacientes que han recibido ciclofosfamida en los últimos 10 días. Si se asocia, monitorizar efectos neuromusculares.
Tofacitinib	Ciclofosfamida Doxorrubicina Vincristina	D	↑ inmunosupresión Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar respuesta inmune.
Upadacitinib	Ciclofosfamida Doxorrubicina	X	↑ inmunosupresión Terapia contraindicada. No asociar.
Verapamilo	Doxorrubicina	D	↑ concentración doxorrubicina – Cardiotoxicidad Considerar cambio de terapia. Si se asocia, monitorizar posible toxicidad de doxorrubicina.

Clasf.=clasificación.

Nota: Se han omitido las interacciones con otros agentes antineoplásicos, fármacos antirretrovirales y aquellos medicamentos que no cuenten con un registro sanitario vigente otorgado por el ISP.

11.2.3. Caso especial: interacción de antineoplásicos con vacunas

El cáncer hematológico disminuye la capacidad de producir una respuesta inmune suficiente para considerar que el paciente está protegido luego de una inmunización activa (sea reciente o antigua). El tratamiento con quimioterapia (QT) y/o radioterapia (RT) potencia esta falta de respuesta inmune completa, es por esto que, no se recomienda la administración de vacunas durante dicho periodo. La única excepción que se realiza es la inoculación con la **vacuna contra la influenza** la cual se puede administrar cada año en cualquier etapa del cáncer/tratamiento.

Tipo vacuna	Clasf.	Efecto potencial y recomendaciones
COVID–19 (vector de adenovirus, virus inactivado o mRNA)	C	↓ eficacia vacuna Monitorizar eficacia vacuna.
Inactivada (ej. antirrábica)	D	↓ eficacia vacuna Evitar vacunación.[*1*] En caso de vacunación 2 semanas antes o durante la QT se debe revacunar al menos 3 meses después de suspender los inmunosupresores. La postergación se basa en lograr una mejor respuesta inmune a las vacunas y no en problemas relacionados con su seguridad.
Toxoide (ej. antitetánica)		
Biosintética (ej. anti hepatitis B)		
Virus vivo/atenuado (ej. Bacillus Calmette Guerin [BCG])	X	↓ eficacia vacuna infección por los microorganismos vivos Terapia contraindicada. No asociar. No se deben administrar vacunas vivas atenuadas durante 3 meses (mínimo) post inmunosupresión.

Clasf.=clasificación.

[*1*] Exceptuando la vacuna contra la influenza.

11.3. Notificación de sospecha de reacción adversa a medicamentos

¿Por qué se debe notificar?

Hasta el momento de la comercialización de un medicamento, se ha comprobado la eficacia y seguridad del medicamento en un periodo limitado y en un reducido número de personas seleccionadas. Aquella información no es suficiente para predecir lo que ocurrirá en la práctica clínica habitual en cuanto a la aparición de reacciones adversas poco frecuentes, de lento desarrollo o las que se dan en condiciones especiales (variabilidad genética, patologías o medicamentos concomitantes, entre otros). Es por esto que existe la necesidad de evaluar de manera continua el perfil de seguridad de los medicamentos, siendo la notificación la forma seleccionada por el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) para que se les informe la sospecha de RAM y así desarrollar programas de farmacovigilancia para evaluar, prevenir y/o reducir los efectos nocivos de los medicamentos en el paciente y mejorar la Salud Pública.

Notificación espontánea de RAM

La notificación espontánea de RAM corresponde al método de farmacovigilancia (FV) pasiva que utiliza y recomienda el Programa Nacional de Farmacovigilancia. Esta notificación consiste en la comunicación, mediante un formulario estandarizado, por parte de un profesional de la salud u otra entidad (centros de salud, laboratorios farmacéuticos, centros toxicológicos, otros) sobre la sospecha de una RAM al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) sin haber realizado una búsqueda sistemática de casos.
Se vuelve necesario destacar que la definición de medicamento indicada por el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) es “cualquier sustancia ya sea natural, sintética o mezcla de ambas, y que son utilizados en prevención, tratamiento, diagnóstico, curación o atenuación de las enfermedades o sus síntomas, para modificar sistemas fisiológicos o el estado mental en beneficio del usuario. Los productos farmacéuticos pueden ser materias primas activas o principios activos, especialidades farmacéuticas o medicamentos herbarios tradicionales (…)”, por lo tanto, este término general también incluye **vacunas, productos biológicos, biotecnológicos, radiofármacos, fitofármacos, productos homeopáticos y gases medicinales.**

¿Qué se debe notificar?

Se debe notificar **toda sospecha** de reacción adversa asociada a medicamentos de la que se tome conocimiento, dando prioridad a aquellas que son graves o inesperadas y las que contemplen medicamentos de reciente comercialización en el país (≤5 años de su introducción en Chile).

También se recomienda notificar:

- Reportes relacionados con el mal uso, errores de medicación e interacciones, en caso de que estos estén asociados a sospechas de reacciones adversas.
- Situaciones de abuso o dependencia, cuando presenten un efecto no conocido previamente, o cumpla algún criterio para ser calificado como **grave**[*1*]**.**
- Casos de intoxicación aguda o crónica.
- Falta de eficacia de los siguientes medicamentos:

- Aquellos pertenecientes a grupos farmacológicos expuestos a un potencial desarrollo de resistencia: antimaláricos, antituberculosos, antirretrovirales, entre otros.
- **Aquellos cuya falta de eficacia represente un alto riesgo de daño para el paciente: quimioterapéuticos**, anticonvulsivantes, inmunomoduladores, entre otros.
- Aquellos de impacto en la opinión pública: vacunas, anticonceptivos, entre otros.
- Medicamentos biotecnológicos.
- Aquellos que determine la agencia reguladora (ISP).

[*1*] RAM grave/seria es cualquier reacción adversa a medicamentos que cumpla con al menos una de las siguientes condiciones: **pone en peligro la vida o es mortal, implica incapacidad o invalidez grave y/o causa o prolonga una hospitalización.**

¿Quién puede notificar una sospecha de RAM en un paciente con Linfoma?

- Cualquier profesional de la salud que sea parte de la atención al paciente hemato-oncológico: químicos farmacéuticos, médicos, enfermeros, matronas, odontólogos, kinesiólogos, entre otros.[*1*] En el caso de aquellos profesionales de salud que se desempeñan al interior de un establecimiento, estos deben canalizar sus sospechas a través del encargado de farmacovigilancia de su establecimiento.
- Directores técnicos de los centros asistenciales, quienes pueden delegar sus funciones a un encargado de farmacovigilancia y cuyos datos de contacto deberán ser informados al CNFV.

[*1*] La notificación puede ser realizada en base a una sospecha propia del profesional de salud o por la comunicación del paciente (incluyendo representante y cuidador) respecto a un efecto indeseable y que, en su opinión como afectado, ha sido provocado o agravado por el uso de un medicamento.

¿Cuál es el tiempo establecido para realizar una notificación ante el CNFV?

- Sospecha de RAM grave/seria[*1*]: Se debe comunicar al CNFV en **≤72 hrs** desde que se toma conocimiento del hecho.
- Otro tipo de sospecha debe ser notificada dentro de un plazo de **30 días** desde que se toma conocimiento del hecho.

[*1*] RAM grave/seria es cualquier reacción adversa a medicamentos que cumpla con al menos una de las siguientes condiciones: **pone en peligro la vida o es mortal, implica incapacidad o invalidez grave y/o causa o prolonga una hospitalización.**

¿Cómo enviar una notificación de sospecha de RAM?

Existen dos formatos y vías de realizar una notificación:

- Formulario electrónico disponible en el Sistema de Notificación en Línea RED–RAM (dependiendo de la disponibilidad de acceso a *http://sistemaredram.ispch.gob.cl/farmacovigilancia/login.aspx*).
- Formulario descargable de notificación de Reacciones Adversas elaborado por el ISP.

1. Formulario electrónico mediante Sistema de Notificación en Línea RED–RAM.

Aquellos establecimientos que cuenten con acceso al sistema RED–RAM deberán notificar a través del formulario electrónico en el sitio web:
http://sistemaredram.ispch.gob.cl/farmacovigilancia/Login.aspx

Si no cuentan con el acceso, pueden solicitar su registro en el sistema siguiendo las instrucciones que se encuentran en el siguiente enlace:
http://sistemared-ram.ispch.gob.cl/farmacovigilancia/Registrarse.aspx

2. Formulario descargable de notificación de Reacciones Adversas elaborado por el ISP.

Las notificaciones realizadas utilizando el formulario descargable en formato Word podrán ser enviadas por **uno** de los siguientes medios:

- Correo electrónico: como archivo adjunto al mail cenimef@ispch.cl
- Oficina de partes: enviar documento a Avenida Marathon #1000, Ñuñoa, Santiago. Dirigido al Subdepartamento de Farmacovigilancia.

Punto de buena práctica:
Los profesionales de salud que se desempeñen al interior de un establecimiento deben canalizar sus sospechas de RAM a través del encargado de farmacovigilancia de su institución.

¿Qué información considera el formulario para notificar sospecha de RAM?

Como profesional de la salud o encargado de farmacovigilancia se debe velar que existan los requerimientos **mínimos** para notificar la sospecha:

- Paciente individualizable.
- Identificación de medicamento sospechoso con fecha de inicio y de término (si corresponde).
- Descripción de la sospecha de RAM con fecha de inicio.
- Información del notificador.

Contando con aquellos requerimientos mínimos, en el formulario se solicita:

a) Respecto al reporte:

- Indicar si el reporte es **espontáneo** (común en el ámbito hospitalario), de estudio (común en los estudios clínicos, farmacoeconómicos, farmacoepidemiológicos, entre otros), otro o desconocido.
- Determinar si es una notificación inicial o seguimiento.
    - Para notificar un seguimiento, este debe ser enviado por la misma vía que el reporte inicial.

b) Respecto a los datos del paciente:

- Identificación del paciente (su identidad es **absolutamente confidencial**).
- Número de ficha.
- Edad.
- Grupo etario.
- Peso.
  - Si desconoce el peso exacto se debe poner un peso aproximado y colocar entre paréntesis "aprox.".
- Talla/estatura.
  - Particularmente importante en las sospechas que involucran **fármacos oncológicos dependientes del área de superficie corporal** (BSA por sus siglas en inglés).
- Unidad/Servicio en la que el paciente se encontraba al momento de detectar la RAM.
- Pueblo indígena declarado.

c) Respecto a el/los fármaco/s sospechoso/s y concomitante/s:

- Señalar marca comercial®.
  - Si la desconoce, señale el nombre genérico, el laboratorio y, si es posible, el número de serie o lote.
- En caso de que el fármaco sospechoso sea un producto biológico, debe hacer todo lo posible para señalar el número de serie o lote.
- Indicar todos los fármacos (incluyendo analgésicos, vitaminas, "productos naturales" y hierbas) recetados o automedicados y que hayan sido consumidos por el paciente durante el periodo concerniente a la RAM con sus **respectivas dosis, frecuencia, vías de administración, razón de uso o motivo de prescripción (enfermedad o molestia), fecha de inicio y término del tratamiento.**
- En caso de que el paciente no esté consumiendo otros fármacos debe indicarlo explícitamente.
- Indicar si el fármaco sospechoso fue suspendido después de detectar la RAM, haya sido por esta causa o no.
- Señalar si la RAM desapareció o disminuyó en intensidad luego de suspender o reducir la dosis del fármaco sospechoso.
- En caso de haber suspendido el fármaco sospechoso, indicar si este fue readministrado.
  - Si fue readministrado, indicar si hubo reaparición de la RAM y describir el resultado de esta en el apartado "comentarios".
- En caso de desconocer alguno de estos datos debe indicarlo explícitamente.

d) Respecto a la reacción adversa asociada a medicamentos (RAM):

- Descripción.
  - Se debe usar el término que describa de mejor forma el conjunto de síntomas del paciente.
  - Destacar de forma resumida toda la información clínica relevante.
  - Si piensa que hay más de un evento, descríbalos separadamente en la misma notificación.
- Duración de la RAM.
  - Si no conoce el dato debe colocar "desconocido".
- Fecha de inicio y término (si aplica).
  - Este dato es relevante para que el CNFV evalúe la causalidad[*1*].

  - Si no se cuenta con fecha exacta se puede señalar mes y año de ocurrencia de la RAM o una referencia cronológica que permita la claridad entre la toma de medicamento y la aparición de reacción adversa.
- Tratamiento de la RAM.
  - Toda medida adoptada para resolver el evento adverso. La suspensión del fármaco sospechoso también se considera como tratamiento.
- Resultado.
  - Se vuelve relevante saber si al momento del reporte el paciente está recuperado, no recuperado o si se sospecha que la reacción adversa ha causado la muerte del paciente.
  - En caso que el paciente haya fallecido, señalar causa de muerte (si se ha determinado) y la fecha (si dispone de ella).
- Consecuencia.
  - Es importante saber si la RAM originó una hospitalización, si prolongó la estadía de un paciente ya hospitalizado o si provocó secuelas en el paciente.
  - En caso que haya generado secuelas se debe señalar cuál(es).

1 Causalidad: Relación de asociación entre el medicamento administrado y el evento adverso observado.

e) Respecto a los datos del informante:

- Indicar nombre, profesión, ciudad y establecimiento al que pertenece.
- Señalar medios de contacto: teléfono y correo electrónico.
  - Es de importancia en caso de que sea necesario obtener información adicional sobre el caso.

f) Respecto a otro tipo de antecedente clínico relevante:

- Se presenta una sección de **"comentarios"** donde puede indicar:
  - Patologías de base, alergias previas, enfermedades concomitantes, datos de análisis de laboratorio, entre otros antecedentes, para complementar el caso.
  - Otras situaciones que pudieran constituir causas alternativas de la sintomatología que presenta el paciente.
  - Detallar, como se mencionó anteriormente, el resultado de la suspensión y/o readministración del fármaco.
- Puede añadir hoja anexa en caso de requerir más espacio.

Para más información puede consultar al encargado de farmacovigilancia de su institución o bien revisar la página web del ISP en la sección de farmacovigilancia:
https://www.ispch.cl/anamed/farmacovigilancia/

12. Bibliografía

- Ruiz GJ, Ruiz GJ. Fundamentos de hematología. 5ª Ed. Editorial medica Panamericana S.A. 2014 [citado nov 2019]. 394p.
- Lara-Torres C, Ortiz-Hildago C. Diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico del linfoma Hodgkin y su diagnóstico diferencial. Patología [Internet]. 2009 [citado nov 2019]. 47 (1): 35-45. Disponible desde: https://www.medigraphic.com/pdfs/patrevlat/rlp-2009/rlp091g.pdf
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. BLOOD [Internet]. 2016 [citado nov 2019]. 127 (20): 2375-7. Disponible en: https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569
- Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores, División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud. Protocolo Clínico Linfoma de Hodgkin. [Internet]. 2019 [citado nov 2019]. Disponible desde: https://www.sochihem.cl/site/docs/PROTOCOLO_MINSAL3.pdf
- División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud de Chile. Guías Clínica Linfoma en Personas de 15 años y más. Santiago; 2013 [citado nov 2019]. 5-29. Disponible desde: http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Linfoma-en-personas-de-15-a%C3%B1os-y-m%C3%A1s.pdf
- Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin Lymphoma: A Review and Update on Recent Progress. CA CANCER J CLIN. 2018 [citado nov 2019]; 68 (2): 116-32. Disponible desde: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29194581/
- Gobbi PG, Cavalli C, Gendarini A, et al. Reevaluation of prognostic significance of symptoms in Hodgkin's disease. Cancer [Internet]. 1985 [citado nov 2019]; 56 (12): 2874-80. Disponible desde: https://doi.org/10.1002/1097-0142(19851215)56:12<2874::aid-cncr2820561227>3.0.co;2-2
- Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, et al. Hodgkin Lymphoma. J natl Compr Canc Ntew. [Internet]. 2020 [citado nov 2019]; 18 (6): 755-81. Disponible desde: https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0026
- Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud, Ministerio de Salud y Protección Social, Gobierno de Colombia; Instituto Nacional de Cancerología ESE. Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de linfoma Hodgkin y no Hodgkin en población mayor de 18 años [Internet]. 2017 [citado dic 2019]; 163-74. Disponible desde: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/gpc-linfomas-hodgkin-no-hodgkin-poblacion-mayor-18-anos.pdf
- Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento: Linfomas. [Internet]. 2017 [citado dic 2019]. 553-62. Disponible desde: http://sah.org.ar/docs/2017/009-Linfomas.pdf
- Landgren O, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Autoimmunity and susceptibility to Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study in Scandinavia. J Natl Cancer Inst. [Internet]. 2006 [citado dic 2019]; 98(18): 1321-30. Disponible desde: https://doi.org/10.1093/jnci/djj361
- Sarmiento M, Torres V, Aránguiz N, et al. Guías Prácticas Clínicas: Para diagnóstico y tratamiento de Linfoma Hodgkin [Internet]. Santiago: SOCHIHEM; 2016 [citado dic 2019]: 22p. Disponible desde: https://www.sochihem.cl/bases/arch1722.pdf
- Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. N Engl J Med. [Internet]. 2003 [citado dic 2019]; 349 (14): 1324-32. Disponible desde: https://doi.org/10.1056/NEJMoa023141

- Maggioncalda A, Malik N, Shenoy P, et al. Clinical, Molecular, and Environmental Risk Factors for Hodgkin Lymphoma. Adv Hematol. [Internet]. 2010 [citado dic 2019]; 2011: 1-8. Disponible desde: https://doi.org/10.1155/2011/736261
- Hjalgrim H, Ekström K, Rostgaard K, et al. Infectious mononucleosis, childhood social environment, and risk of Hodgkin lymphoma. Cancer Res [Internet]. 2007 [citado ene 2020]; 67 (5): 2382-8. Disponible desde: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3566
- Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, et al. Abeloff's Clinical Oncology [Internet]. Filadelfia: Elsevier Inc; 2014. Capítulo 105, Hodgkin Lymphoma; [citado ene 2020]; 2018-28.
- Larsson S, Wolk A. Body mass index and risk of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of prospective studies. EJC [Internet]. 2011 [citado ene 2020]; 47 (16): 2422-30. Disponible desde: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.029
- Mack TM, Cozen W, Shibata DK, et al. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. N Engl J Med. [internet]. 1995 [citado ene 2020]; 332 (7): 413-8. Disponible desde: https://doi.org/10.1056/NEJM199502163320701
- División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud. Guías Clínica Linfoma en Personas de 15 años y más. 2013 [citado ene 2020]. 5-29. Disponible desde: http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Linfoma-en-personas-de-15-a%C3%B1os-y-m%C3%A1s.pdf
- Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento: Linfomas. [Internet]. Argentina: SAH; 2017 [citado feb 2020]. 553-62. Disponible desde: http://sah.org.ar/docs/2017/009-Linfomas.pdf
- Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores, División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud. Protocolo Clínico Linfoma de Hodgkin. [Internet]. Santiago: MINSAL; 2019 [citado feb 2020]. 32p. Disponible desde: https://www.sochihem.cl/site/docs/PROTOCOLO_MINSAL3.pdf
- Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, et al. Hodgkin Lymphoma. J natl Compr Canc Ntew. [Internet]. 2020 [citado feb 2020]; 18 (6): 755-81. Disponible desde: https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0026
- Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin Lymphoma: A Review and Update on Recent Progress. CA CANCER J CLIN. 2018 [citado feb 2020]. 68 (2): 116-32. Disponible desde: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29194581/
- Eichenauer D, Aleman B, André M, et al. Hodgkin Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [Internet]. 2018 [citado feb 2020]. 29 (Supplement 4). iv19-iv29. Disponible desde: https://doi.org/10.1093/annonc/mdy080
- Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud, Ministerio de Salud y Protección Social, Gobierno de Colombia; Instituto Nacional de Cancerología ESE. Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de linfoma Hodgkin y no Hodgkin en población mayor de 18 años [Internet]. 2017 [citado feb 2020]; 163-74. Disponible desde: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/gpc-linfomas-hodgkin-no-hodgkin-poblacion-mayor-18-anos.pdf
- Asociación Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia. Guía de Linfomas 2017. [Internet]. España: Doing Soluciones Gráficas S.A; 2017 [citado feb 2020]: 108-15. Disponible desde:https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2017/11/13/GUIA_DE_LINFOMAS_CyL_2017.pdf

- Sarmiento M, Torres V, Aránguiz N, et al. Guías Prácticas Clínicas: Para diagnóstico y tratamiento de Linfoma Hodgkin [Internet]. Santiago: SOCHIHEM; 2016 [citado feb 2020]: 1-22. Disponible desde: https://www.sochihem.cl/bases/arch1722.pdf
- Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. Blood [Internet]. 2007 [citado feb 2020]; 110 (10): 3507-16. Disponible desde: https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-097238
- Pérez-Zuñiga JM, Aguilar-Andrade, Álvarez-Vera JL, et al. Generalidades sobre linfomas. Rev Hematol Mex. [Internet]. 2018 [citado feb 2020]; 19 (4): 174-88. Disponible desde: https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2018/re184c.pdf
- Unidad de atención médica, Dirección de Prestaciones Médicas, Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y tratamiento Linfomas de Hodgkin en población de 16 años o más en ambos sexos en el segundo y tercer nivel de atención [Internet]. México: Coordinación Técnica de Excelencia Clínica; 2016 [citado feb 2020]. 73p. Disponible desde https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/285GER.pdf
- Ministerio de salud. AUGE 85 [Internet]. Listado específico de prestaciones para Linfomas en personas de 15 años y más. [citado feb 2020]. Disponible desde: https://auge.minsal.cl/problemasdesalud/lep/17
- Klimm B, Goergen H, Fuchs M, et al. Impact of risk factors on outcomes in early-stage Hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions. Ann. Oncol. [Internet]. 2013 [citado mar 2020]; 24 (12): 3070-5. Disponible desde: https://doi.org/10.1093/annonc/mdt413.
- Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med. [Internet]. 1998 [citado mar 2020]; 339 (21): 1506-14. Disponible desde: https://doi.org/10.1056/NEJM199811193392104
- Ministerio de Salud. #YoMeVacuno [Internet]. Problema de salud AUGE N° 17: Linfoma de Hodgkin en personas de 15 años y más: Recomendación – T1 / Juicio del Panel y Evidencia. [citado mar 2020]. Disponible desde: https://diprece.minsal.cl/garantias-explicitas-en-salud-auge-o-ges/guias-de-practica-clinica/linfoma-de-hodgkin-en-personas-de-15-anos-y-mas/recomendacion-t1-juicio-del-panel-y-evidencia/
- Herrera R, Alesso L, et al. Farmacovigilancia hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos [Internet]. 1ª ed. Argentina: Raquel Herrera Comoglio Ediciones; 2012 [citado abr 2020]. 342p. Disponible desde: http://lildbi.fcm.unc.edu.ar/lildbi/tesis/Farmacovigilancia_ISBN_978_987_28104_0_5.pdf
- Programa de Acción sobre Medicamentos, Organización Mundial de la Salud. Guía de la Buena Prescripción [Internet]. Suiza; 1994 [citado abr 2020]. 116p. Disponible desde: https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/Guia-de-la-buena-prescripcion-OMS.pdf
- Papale RM, Schiaffino S, García MG. Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, Edición Latinoamericana [Internet]. Argentina: Ediciones Farmacológicas; 2018 [citado abr 2020]. 790p. Disponible desde: https://isoponline.org/wp-content/uploads/2018/10/FVG_II_digital_con-Hipervinculos.pdf
- Departamento Políticas farmacéuticas y profesiones médicas, División de políticas Públicas Saludables y Promoción, Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud de Chile. Guía para Las Buenas Prácticas de Prescripción, Metodología para la Prescripción Racional de Medicamentos [Internet]. 1ª ed. Chile: MINSAL; 2010 [citado abr 2020]. 50p. Disponible desde: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/2CD_GUIA-PARA-LAS-BUENAS.pdf
- Ministerio de Salud. Norma General Técnica Nº140. Sobre Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Productos Farmacéuticos de Uso Humano [Internet]. Santiago; 2012

[citado abr 2020]. 10p. Disponible desde: https://www.ispch.cl/sites/default/files/u53/normatecnica_140.pdf

- Organización Panamericana de la Salud. Propuesta Regional para la Implementación de una Estrategia Nacional de Uso Racional de Medicamentos [Internet]. Argentina; 2010 [citado abr 2020]. 48p. Disponible desde: https://www.paho.org/es/documentos/propuesta-regional-para-implementacion-estrategia-nacional-uso-racional-medicamentos-1
- Oficina Regional Para las Américas, Organización Mundial de la Salud. Señales en Farmacovigilancia para las Américas [Internet]. Estados Unidos; 2016 [citado abr 2020]. 40p. Disponible desde: https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/senales-farmacovigilancia-10-16.pdf
- Roldán J. Metodología de Farmacovigilancia pasiva y activa [presentación visual]. Santiago: ISP; 2015. [citado abr 2020]. Disponible desde: https://www.ispch.cl/sites/default/files/Metodolog%C3%ADa%20de%20Farmacovigilancia%20pasiva%20y%20activa_Juan%20Roldan.pdf
- Departamento Políticas farmacéuticas y profesiones médicas, División de políticas Públicas Saludables y Promoción, Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud de Chile. Uso Racional de Medicamentos: Una Tarea de Todos [Internet]. 1ª Ed. Chile; 2010 [citado abr 2020]. 36p. Disponible desde: https://www.minsal.cl/portal/url/item/8da19e5eac7b8164e04001011e012993.pdf
- Roldán JA, Mena JD. Programa nacional de farmacovigilancia: presente y futuro. Rev. Inst. Salud Pública Chile [Internet]. 2020 [citado abr 2020]; 4 (1): 20-33. Disponible desde: https://doi.org/10.34052/rispch.v4i1.93
- Departamento Registros y Asuntos Regulatorios, Laboratorio Recalcine S.A. Folleto de Información al Profesional: Reditux concentrado para solución para infusión 10 mg/mL [Internet]. 2010 [citado abr 2020]: 1-18. Disponible desde: https://www.ispch.cl/sites/default/files/u7/B-2142-10.pdf.
- Sandoz. Folleto de Información al Profesional: Rixathon concentrado para solución para perfusión 100 mg/10 mL [Internet]. 2019 [citado abr 2020]: 1-42. Disponible desde: https://www.ispch.cl/sites/default/files/monografias/diciembre2019/B-2783-19.pdf
- Saval Corp. Folleto de Información al Profesional: Truxima concentrado para solución para infusión 100 mg/10 mL [Internet]. 2019 [citado abr 2020]: 1-46. Disponible desde: https://www.ispch.cl/sites/default/files/truxima_100mg.pdf
- Roche. Folleto de Información al Profesional: Mabthera solución inyectable 10 mg/mL [Internet]. 2013 [citado abr 2020]: Disponible desde: https://www.ispch.cl/sites/default/files/mabthera_solucion_inyectable.pdf
- Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital. Citarabina [Internet]. 1ª Ed. Argentina; 2021 [citado abr 2020]. 10p. Disponible desde: https://aafh.org.ar/upload1/Citarabina%20PDF.pdf
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Brentuximab Vedotin en linfomas. [Informe de respuesta rápida Nº 463]. Argentina; 2016 [citado abr 2020]. Disponible desde: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/04/1152190/iecs-irr-463-v21.pdf
- Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. Blood [Internet]. 2001 [citado may 2020]; 97 (3): 616-23. Disponible desde: https://doi.org/10.1182/blood.V97.3.616
- Abali H, Urün Y, Oksüzoğlu B, et al. Comparison of ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) versus DHAP (cytosine arabinoside-cisplatin-dexamethasone) as salvage chemotherapy in patients

with relapsed or refractory lymphoma. Cancer Invest. [Internet]. 2008 [citado may 2020]; 26 (4): 401-6. Disponible desde: https://doi.org/10.1080/07357900701788098

- Velásquez CA, González M, Berrouet MC, et al. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. Rev Col Cardiol. [Internet]. 2016 [citado may 2020]; 23 (2): 104-11. Disponible desde: https://doi.org/10.1016/j.rccar.2015.10.002
- Cajaraville G, Carreras MJ, Massó J, Tamés MJ. 14.Oncología. En: Gamundi C. Farmacia Hospitalaria Tomo II [Internet]. 3ª Ed. España: Fundación Española de Farmacia Hospitalaria; 2002 [citado may 2020]. 1171-219. Disponible desde: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP14.pdf
- Al-Benna S, O'Boyle C, Holley J. Extravasation Injuries in Adults. ISRN Dermatol. [Internet]. 2013 [citado may 2020]; 2013: 1-8. Disponible desde: https://doi.org/10.1155/2013/856541
- Moore DC. Drug-Induced Neutropenia: A Focus on Rituximab-Induced Late-Onset Neutropenia. P&T [Internet]. 2016 [citado may 2020]; 41 (12): 765-8. Disponible desde: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5132417/
- Sobrevilla Calvo PJ, Sobrevilla N, Ochoa FJ. Neutropenia inducida por quimioterapia: el punto de vista del oncólogo. Gac. Mex. de Oncol. [Internet]. 2016 [citado may 2020]; 15 (6): 344-9. Disponible desde: http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.08.006
- Lucendo AJ, Noci J. Prevención y tratamiento de las extravasaciones de quimioterapia intravenosa. Enferm Clin [Internet]. 2004 [citado may 2020]; 14 (2): 122-6. Disponible desde: https://doi.org/10.1016/S1130-8621(04)73869-3.
- Torrens M. Interpretación Clínica del Hemograma. Rev. Med. Clin. Condes [Internet]. 2015 [citado may 2020]; 26 (6): 713-25. Disponible desde: http://www.enfermeriaaps.com/portal/wp-content/uploads/2016/04/interpretacion-clinica-del-hemograma.pdf
- Velasco del Castillo M, Mesa D. Nuevas técnicas de imagen cardiaca en la detección precoz de cardiotoxicidad secundaria a tratamientos oncológicos. Sociedad Española de Cardiología [Internet]. 2018 [citado may 2020]. Disponible desde: https://secardiologia.es/cientifico/grupos-de-trabajo/cardio-oncologia/formacion/bibliografia/9285-nuevas-tecnicas-de-imagen-cardiaca-en-la-deteccion-precoz-de-cardiotoxicidad-secundaria-a-tratamientos-oncologicos
- Ettinger DS, Berger MJ, Anand S, et al. Antiemesis. National Comprehensive Cancer Network [Internet]. 2020 [citado may 2020]. 71p. Disponible desde: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
- Registro Sanitario [Internet]. Chile. Sistema de Consulta de Productos Registrados (medicamentos, cosméticos, plaguicidas, desinfectantes y sanitizantes). [citado may 2020]. Disponible desde: https://registrosanitario.ispch.gob.cl/
- ISMP Institute for Safe Medication Practices, An ECRI Affiliate [Internet]. Estados Unidos: RECOMMENDATIONS: Look-Alike Drug Names with Recommended Tall Man Letters; 2016 [citado jun 2020]. Disponible desde: https://www.ismp.org/recommendations/tall-man-letters-list
- Roldán J. Estadísticas del Centro Nacional de Farmacovigilancia, Año 2016 [Internet]. Boletín Nº10. Santiago: Unidad de comunicaciones ISP; 2017 [citado jun 2020]. 7p. Disponible desde: https://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/10/images/parte02.pdf
- Manual Merck para el profesional [Internet]. Estados Unidos: Merck and Co. Linfoma de Hodgkin; 2020 [citado jun 2020]. Disponible desde: https://www.merckmanuals.com/es-us/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/linfomas/linfoma-de-hodgkin

- División de Planificación Sanitaria, División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud de Chile. Resumen Ejecutivo Guía de Práctica Clínica de Linfoma de Hodgkin en personas de 15 años y más – 2018. [Internet]. Santiago: MINSAL; 2018 [citado jun 2020]: 17p. Disponible desde: https://diprece.minsal.cl/garantias-explicitas-en-salud-auge-o-ges/guias-de-practica-clinica/linfoma-de-hodgkin-en-personas-de-15-anos-y-mas/resumen-ejecutivo/
- CINV Risk Assessment. CINV Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting. [base de datos en línea]. Suiza: Helsinn Healthcare SA; c-2021 [2021; 2020-21]. Disponible desde: http://www.riskcinv.org/
- Cancer Institute NSW. EviQ [base de datos en línea]. Suiza: Cancer Institute NSW; 2004, [2021; 2020-21]. Disponible desde: https://www.eviq.org.au/
- IBM Watson Health. IBM Micromedex ® [Base de datos en línea]. Estados Unidos: IBM Watson Health; c-2021 [2021; 2020-21]. Disponible desde: https://www.micromedexsolutions.com/
- Wolters Kluwer. UpToDate® [Base de datos en línea]. Países Bajos: Wolters Kluwer Health; c-2021[2021; 2020-21]. Disponible desde: https://www.uptodate.com/
- British Columbia Cancer. BC Cancer Agency Cancer Drug Manual© [Base de datos en línea]. Canadá: Provincial Health Services Authority; c-2021 [2021; 2020-21]. Disponible desde: http://www.bccancer.bc.ca/
- World Health Organization. Cancer Today [Base de datos en línea]. Francia: International Agency for Research on Cancer; c-2020 [2021; 2020-21]. Disponible desde: https://gco.iarc.fr/today
- Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, Instituto de Salud Pública. Instructivo para la Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos 2020 [Internet]. 6ª Ed. Chile: MINSAL; 2020 [citado jun 2020]. 13p. Disponible desde: https://www.ispch.cl/sites/default/files/INSTRUCTIVO_PARA_LA_NOTIFICACION_DE_SOSPECHAS_DE_REACCIONES_ADVERSAS_A_MEDICAMENTOS_2020.pdf.pdf
- Cerón I, Rabagliati R, Langhaus J, et al. Características clínicas, diagnósticas y pronósticas de pacientes con neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en individuos infectados por virus de inmunodeficiencia humana e individuos inmunocomprometidos por otra etiología. Rev Chilena Infectol. [Internet]. 2014 [citado jun 2020]; 31 (4): 417-24. Disponible desde: http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000400007
- Pérez JA, García L, Cervantes A, et al. Management of chemotherapy extravasation: ESMO–EONS Clinical Practice Guidelines. Ann. Oncol. [Internet]. 2012 [citado jun 2020]; 23 (suppl 27): vii167-vii173. Disponible desde: https://doi.org/10.1093/annonc/mds294
- Goolsby TV, Lombardo FA. Extravasation of Chemotherapeutic Agents: Prevention and Treatment. Semin Oncol. [Internet]. 2006 [citado jul 2020]; 33 (1): 139-43. Disponible desde: https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2005.11.007
- Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia. Linfoma de Hodgkin Clásico: Actualización en abordaje diagnóstico y terapéutico de paciente adulto [Internet]. 1ª Ed. España: GRANEL; 2019 [citado jul 2020]. 70p. Disponible desde: https://www.sehh.es/en/documents/guides-and-documents/123253-guia-de-practica-clinica-linfoma-de-hodgkin-clasico-actualizacion-en-abordaje-diagnostico-y-terapeutico-de-paciente-adulto
- Kalin M, Yngvi S, Cherif H, et al. Fatal pneumocystis jiroveci pneumonia in ABVD-treated Hodgkin lymphoma patients. Ann Hematol [Internet]. 2010 [citado jul 2020]; 89 : 523-5. Disponible desde: https://doi.org/10.1007/s00277-009-0833-4
- Díaz-Carrasco MS, Almanchel-Rivadeneyra M, Tomás-Luiz A, et al. Estudio observacional sobre interacciones farmacológicas en pacientes oncológicos ingresados. Farm Hosp. [Internet]. 2018 [citado jul 2020]; 42 (1): 10-5. Disponible desde: https://dx.doi.org/10.7399/fh.10857.

- Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud de Chile. Segundo Régimen de Garantías Explicitas en Salud [Internet]. Chile: MINSAL; 2006 [citado jul 2020]. 258p. Disponible desde: https://www.supersalud.gob.cl/normativa/668/articles-837_recurso_1.pdf
- Vergara N. Terminologías de codificación y su rol en la farmacovigilancia [Internet]. Boletín Nº10. Santiago: Unidad de comunicaciones ISP; 2017 [citado jul 2020]. 7p. Disponible desde: https://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/10/images/parte05.pdf
- Moskowitz AJ, Hamlin PA, Perales MA, et al. Phase II Study of Bendamustine in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. J. Clin. Oncol. [Internet]. 2013 [citado jul 2020]; 31 (4): 456-60. Disponible desde: https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.3308
- Ferreiro J, García JL, Barceló R, Rubio I. Quimioterapia: efectos secundarios. Gac Med Bilbao [Internet]. 2003 [citado jul 2020]; 100 (2): 69-74. Disponible desde: https://doi.org/10.1016/S0304-4858(03)74432-1
- Syrigou E, Triantafyllou O, Makrilia N, et al. Acute hypersensitivity reactions to chemotherapy agents: an overview. Inflamm Allergy Drug Targets [Internet]. 2010 [citado jul 2020]; 9 (3): 206-13: Disponible desde: https://doi.org/10.2174/187152810792231887