

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

## Análisis de las dosificaciones en los esquemas de citostáticos en el cáncer de mama

Maritza Ramos Fernández,<sup>1</sup> Ma. Antonieta Arbesú Michelena,<sup>1</sup> Caridad Sedeño Argilagos<sup>2</sup> y Sol A. Fernández Monaga<sup>3</sup>

### Resumen

Se realizó un estudio retrospectivo entre enero y junio de 2003, en el que se revisaron las órdenes médicas y las historias clínicas respectivas de 183 pacientes con cáncer de mama, atendidas en el Instituto de Oncología y Radiobiología, las cuales incluyeron en sus tratamientos esquemas de mezclas intravenosas de citostáticos. Para el análisis realizado se tuvieron en cuenta variables como edad, peso, talla, antecedentes patológicos, esquemas de tratamientos citostáticos prescritos y posología, lo cual permitió establecer la selección adecuada de los tratamientos y definir la dosificación correcta que debía recibir cada paciente. En la muestra objeto de estudio predominaron las pacientes comprendidas en edades entre 40-59 años; 67 pacientes presentaron antecedentes patológicos, y se observó la mayor frecuencia en edades superiores a los 50 años. Las mezclas de citostáticos más utilizadas correspondieron a los fármacos ciclofosfamida-metotrexate-5-fluourouracilo (CMF) y ciclofosfamida-adriamicina-5-fluoracilo (CAF). Se detectaron 61 errores de medicación, que representó el 33,3 % del total de la muestra analizada; de ellos 40 pacientes (22 %) por subdosificación, 20 pacientes (11 %) por sobredosificación y 1 paciente que por sus antecedentes patológicos, tenía contraindicado el uso de adriamicina. Se demostró que es necesario la incorporación del profesional farmacéutico en el equipo multidisciplinario de quimioterapia oncológica, para brindar un servicio asistencial de mayor calidad y evitar riesgos potenciales o reales por el uso inadecuado de los agentes citostáticos.

**Palabras clave:** Citostáticos, errores de medicación, sobredosificación, subdosificación.

El cáncer de mama tiene una incidencia internacional de alrededor de 70 mil mujeres por año<sup>1</sup> y constituye la causa de mayor mortalidad en Cuba en ese grupo social.<sup>2</sup>

El empleo de los agentes citotóxicos de forma adecuada requiere algo más que conocer su farmacología.<sup>1</sup> Con la incorporación del farmacéutico al equipo multifactorial de quimioterapia oncológica se contribuye a mejorar el empleo de estos fármacos en cuanto a calidad apropiada, seguimiento de estos y administración de las dosis correctas.<sup>3</sup>

Los citostáticos están diseñados para originar la muerte celular, sin diferenciar entre células sanas y cancerosas. Teniendo en cuenta su gran toxicidad y sus mecanismos de acción a nivel celular, las dosis de estas sustancias citotóxicas se deben calcular basándose en los metros cuadrado de superficie corporal ( $m^2sc$ ) del paciente sujeto a la quimioterapia, por la cantidad de miligramos a administrar de cada fármaco preestablecido en las normativas (Real N. Calidad técnica, clínica y económica de un servicio de quimioterapia. Tesis para optar por el título de Master en Farmacia Clínica, IFAL, Universidad de la Habana, 2002).

El presente estudio tuvo como objetivos, con la incorporación del farmacéutico al equipo multidisciplinario del servicio de quimioterapia oncológica, evaluar el uso correcto de las mezclas intravenosas (MIV) de citostáticos mediante el análisis de las dosis y los factores de riesgo del paciente, así como determinar la frecuencia de errores de medicación.

## Métodos

Entre enero y junio de 2003, se revisaron 183 órdenes médicas y las historias clínicas respectivas de pacientes con cáncer de mama, mayores de 16 años edad y del sexo femenino.

Las variables analizadas fueron grupos de edades, antecedentes patológicos personales, esquemas de MIV de citostáticos prescritos y posología de los citostáticos indicados (dosis correcta, sobredosificación y subdosificación), lo cual permitió establecer un rango de  $\pm 5$  mg en cada fármaco de la mezcla citostática correspondiente.

El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante el programa SPSS para Windows, versión 8.0, con el empleo de las frecuencias absolutas y relativas para la caracterización de la muestra y el análisis del comportamiento de las diferentes variables analizadas. Como índice de asociación entre 2 variables medidas en escala nominal u ordinal, fue utilizado el coeficiente de correlación de Spearman.

A cada paciente se le solicitó el consentimiento informado para ser incluido en el estudio.

## Resultados

Los grupos de edades de la muestra estudiada se describen en la figura 1. Se observa el predominio de los pacientes comprendidos en los grupos de 40-49 años y 50-59 años en 61 y 59 pacientes respectivamente, lo que representó el 65 % del total.

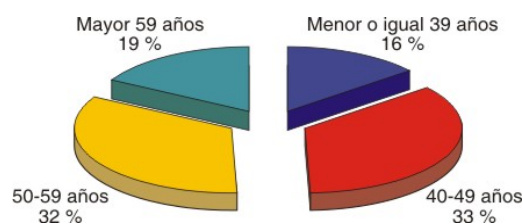


FIG. 1. Distribución por grupos de edades.

En la tabla 1 se establece la relación entre antecedentes patológicos y la edad; se observa que de los 67 pacientes con antecedentes patológicos, 47 (70 %) se encontraron en los grupos de edades mayores de 50 años, y aunque no existió correlación estadística entre esas variables, si constituyen factores de riesgo en la agudización de efectos indeseables.

TABLA1. Relación entre los antecedentes patológicos y la edad

Antecedentes patológicos	Grupo de edades									
	≤ 39		40-49		50-59		> 59		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Asma	3	75,0	2	12,5	0	0,0	0	0,0	5	7,5
DM	0	0,0	1	6,3	1	3,8	1	4,8	3	4,5
HTA	1	25,0	7	43,8	14	53,8	12	57,1	34	50,7
CI	0	0,0	0	0,0	2	7,7	1	4,8	3	4,5
TGI	0	0,0	1	6,3	3	11,5	1	4,8	5	7,5
SNC	0	0,0	4	25,0	3	11,5	2	9,5	9	13,4
Tiroides	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	4,8	1	1,5
Más de uno	0	0,0	1	6,3	2	7,7	3	14,3	6	9,0
Más de dos	0	0,0	0	0,0	1	3,8	0	0,0	1	1,5
Total	4	100,0	16	100,0	26	100,0	21	100,0	67	100,0

DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; CI: cardiopatía isquémica; TGI: trastornos gastrointestinales; SNC: sistema nervioso central.

La tabla 2 muestra los esquemas poliquimioterapéuticos que recibieron los pacientes, con un predominio

de la MIV de los citostáticos ciclofosfamida, metotrexate, y 5-fluorouracilo (CMF) en 67 pacientes. En el caso de la MIV de los citostáticos ciclofosfamida, adriamicina y 5-fluorouracilo (CAF) se destaca que aunque su uso en el tratamiento del cáncer de mama se encuentra aprobado en la literatura mundial, no aparece declarado en las normas que se aplican en el Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR).

TABLA 2. Relación entre esquema de citostáticos empleados por paciente

Esquemas citostáticos	No. pacientes	%
CMF	67	36,60
A-CMF	33	18,00
CAF	27	14,75
A	26	14,20
AC	23	12,56
AC-CMF	7	3,80
Total	183	100

C: ciclofosfamida; M: metotrexate; F: 5-Fluorouracilo; A: adriamicina.

La figura 2 representa los resultados de los análisis de las dosis prescritas considerando los  $m^2sc$  y las dosis de los esquemas establecidos. Se observa que a 123 pacientes (67 %) se le indicó la dosis correcta, en 40 pacientes (22 %) el cálculo de la dosis administrada fue inferior a la requerida por el paciente, (subdosificación) y a 20 pacientes (11 %) se le indicó más dosis que la necesaria (sobredosificación), por lo que se considera que existió errores de administración en 60 pacientes (32,7 %).

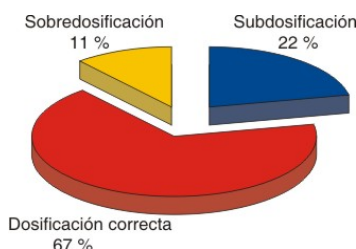


FIG. 2. Posología total.

Al analizar la posología de la adriamicina y los antecedentes patológicos, se detectó otro error de medicación ya que esta fue indicada a una paciente con cardiopatía isquémica, lo cual está contraindicado.

Los errores de medicación detectados fueron 61; se consideró la subdosificación y sobredosificación y la paciente con cardiopatía isquémica que se le indicó la adriamicina, lo que representa el 33,3 % del total de la muestra.

## Discusión

Los grupos de edades de la muestra se corresponden con las tasas de incidencia para el cáncer de mama informadas por el Registro Nacional del Cáncer de 2000, en el cual prevalecieron los reportes de nuevos casos, en edades comprendidas entre 35 y 70 años.<sup>2</sup>

En relación con los antecedentes patológicos personales y los grupos de edades se observa que la hipertensión arterial presentó una alta incidencia, tanto en la muestra como en el país, tal como se demuestra en el Anuario Estadístico del MINSAP, 2003.<sup>4</sup> Es importante considerar que el deterioro polifuncional de los pacientes se aprecia en los grupos de edades más representados en la muestra, lo que puede constituir un agravante en la aparición de efectos adversos en los pacientes.<sup>1</sup>

Considerando los esquemas poliquimioterapéutico empleados, se puede afirmar que todos los esquemas poseen demostrada eficacia terapéutica, aunque es importante destacar que el esquema CAF no se encuentra aceptado por las Normas de Consenso informadas por el Grupo Nacional de Oncología.<sup>5-7</sup>

En los 60 pacientes donde fueron detectados errores de prescripción por subdosificación o sobredosificación, se debe tener en cuenta, que el hecho de sobredosificar puede traer como consecuencia que se presenten más efectos adversos o de mayor intensidad, y en el caso de la subdosificación, el efecto terapéutico esperado no va a ser el mismo, ya que puede que no exista reducción de la masa tumoral o la desaparición de la metástasis.<sup>8</sup>

En el caso de la administración de adriamicina y su relación con los antecedentes patológicos personales, se observa que aunque la dosis fue correcta, no se tuvo en cuenta que a la paciente con cardiopatía isquémica se le administró un fármaco cardiotóxico por excelencia, en vez de emplear otro esquema.<sup>9</sup>

Los errores de medicación representaron el 33,3 %, cifra muy superior a la aceptada por la literatura internacional para lograr la calidad de los servicios hospitalarios para este indicador, el cual debe ser menor del 1 %, <sup>10</sup> por lo que debe constituir este un objetivo de trabajo para el Departamento de Farmacia y los farmacéuticos hospitalarios del INOR.

Los resultados obtenidos permiten comprobar que existió una correcta elección de los esquemas

citostáticos utilizados en el tratamiento del cáncer de mama, y que la integración del profesional farmacéutico en el equipo multidisciplinario de poliquimioterapia oncológica permite la detección de errores de medicación potenciales o reales, lo cual contribuye a brindar un servicio asistencial de mayor calidad.

## Summary

### Analysis of the dosages in the antineoplastic agents schemes in breast cancer

A retrospective study was conducted between January and June, 2003 to review the medical indications and the medical histories of 183 patients with breast cancer that received attention at the Institute of Oncology and Radiobiology, and that were administered intravenous mixtures of antineoplastic agents as part of their treatment. Variables such as age, weight, height, pathological history, schemes of prescribed antineoplastic agents and posology were taken into account to make this analysis. This allowed to establish an adequate selection of the treatments and to define the right dosage for each patient. Patients aged 40-59 predominated in the studied sample. 67 patients presented pathological history and the highest frequency was observed at ages over 50. The most used mixtures of antineoplastic agents corresponded to cyclophosphamide-metotrexate-5-fluorouracil (CMF), and cyclophosphamide-doxorubicin-5-fluorouracil (CDF). 61 medication errors were detected, accounting for 33.3 % of the total of the sample. 20 of them (11 %) due to overdosage and 1 patient that had the use of doxorubicin contraindicated because of his pathological history. It was proved that the incorporation of the professional pharmacist to the multidisciplinary team of oncological drug therapy was necessary to provide an assistance with a better quality and to prevent potential or real risks produced by the inadequate use of antineoplastic agents.

**Key words:** Cytostatic agents, medication errors., overdosage, underdosage

## Referencias Bibliográficas

1. De Cecil. Tratado de Medicina Interna. Tomo II. Vol.1. parte XIX. La Habana: Editorial Pueblo y Educación; 1983. p. 2280-340.
2. Registro Nacional del Cáncer. La Habana: INOR, MINSAP; 2000.
3. Arbesú MA, Ramos M, Rodríguez K, González R. Hasta donde se conocen la actividad oncológica en Cuba. Rev Cub Farm. 2003;37:33-6.
4. Anuario Estadístico del MINSAP. La Habana, 2003.
5. Cáncer de mama: Tratamientos. Disponible en: <http://www.doc.pdq.aepxperowd.cáncergov>  
**FAOS**
6. Colectivo de autores. Normas de Consenso de poliquimioterapia en Cuba. La Habana: GNO, MINSAP; 2001.
7. Alfonso L. La quimioterapia de las enfermedades malignas. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 1976.
8. Adriamicina. Toxicidad. Disponible en: <http://www.antioxidantes.com.ar/12/art166.htm>

**38k,2002**

9. American Society of Hospital Pharmast's (ASHP) Guidelines on preventing medication. Errors in hospitals. Am J Hosp Pharm. 1993;50:305-14.

Recibido: 7 de febrero de 2005. Aprobado: 10 de marzo de 2005.

MC. *Maritza Ramos Fernández*. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). F y 29, El Vedado, municipio Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba.

<sup>1</sup> **Master en Ciencias. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR).**

<sup>2</sup> **Doctora en Ciencias. Profesora. Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL), Universidad de la Habana.**

<sup>3</sup> **Master en Ciencias. Profesora. FAL, Universidad de la Habana.**