

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA**  
**UNAN - MANAGUA.**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS.**



**Tesis para optar el título de**  
**Especialista en Medicina Interna.**

**Toxicidad aguda por 5- fluorouracilo durante el período**  
**de Abril a Diciembre del año 2016 en el Hospital Escuela**  
**Dr. Roberto Calderón Gutiérrez.**

Autora: Elieth María Díaz Cuadra.  
Residente III año.

Tutor:  
Dr. Dagoberto Cisneros Pravia.  
Especialista en Medicina Interna.  
Hemato- Oncólogo.

## OPINIÓN DEL TUTOR

Me es grato tutoriar a la Dra. Elieth María Díaz Cuadra en el presente trabajo “Toxicidad aguda por 5- fluorouracilo durante el período de Abril a Diciembre del año 2016 en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez”, el cual representa el inicio de estudios sobre este tópico en nuestro departamento.

Considero que el estudio refleja de manera directa los resultados que podrían extenderse a la población con cualquier diagnóstico de cáncer y por ende relacionada a cualquier fármaco quimioterapéutico.

Sirva pues este esfuerzo para sensibilizar tanto a las autoridades de salud como al personal médico y enfermería a tomar en cuenta los resultados como una alerta para prevenir la problemática de la toxicidad aguda en nuestros futuros pacientes.

Atentamente,

Dr. Dagoberto Cisneros Pravia.

Medicina Interna.

Subespecialista en Hemato-Oncología.

## DEDICATORIA

A Dios, por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el período de estudio.

A mi familia por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo. Todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos.

## AGRADECIMIENTO

Agradezco a:

- Dr. Dagoberto Cisneros gracias por su apoyo y motivación para la culminación de mis estudios profesionales y para la elaboración de esta tesis.
- Dr. Ulises López Fúnez por su apoyo ofrecido en este trabajo.
- Dr. José Antonio Delgado por el tiempo compartido y por impulsar el desarrollo de mi formación profesional.

## RESUMEN

En este estudio se muestra la Toxicidad aguda por 5- fluorouracilo durante el período de Abril a Diciembre del año 2016 en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez.

Se estudiaron 102 pacientes en los cuales el 78% fueron masculino y el 24% correspondiendo al sexo femenino. El grupo etáreo de mayor concentración fue el intervalo de los 30 años hasta los 50 años. El tipo de cáncer más común fue el cáncer gástrico en un 43% seguido de cáncer de colon en un 29%.

En el 66% el objetivo terapéutico era paliativo y en el 33.3% era con fines curativo.

Se administró el fármaco en bolo e infusión por vía endovenosa continua en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

Las reacciones adversas principales fueron: gastrointestinales en 80 de los pacientes, 20 pacientes desarrollaron mielosupresión y 12 pacientes presentaron toxicidad cardíaca; siendo el patrón de toxicidad dependiente de la velocidad de administración y la dosis diaria del fármaco en estudio. Ocurriendo con mayor frecuencia la toxicidad aguda en las primeras 72 horas en más de 90% de los casos.

Los regímenes terapéuticos se seleccionaron según el tipo de neoplasia, la estadificación, la tolerabilidad y los efectos sobre la calidad de vida.

## INDICE

|                                 | Páginas. |
|---------------------------------|----------|
| Introducción.....               | 6        |
| Antecedentes.....               | 7        |
| Justificación.....              | 9        |
| Planteamiento del problema..... | 10       |
| Objetivos.....                  | 11       |
| Marco teórico.....              | 12       |
| Diseño metodológico.....        | 24       |
| Resultados.....                 | 28       |
| Discusión.....                  | 56       |
| Conclusiones.....               | 58       |
| Recomendaciones.....            | 59       |
| <b>Anexos</b>                   |          |

## INTRODUCCIÓN

El 5-fluorouracilo (5-FU), derivado pirimidínico fluorinado ampliamente usado en el tratamiento de tumores gastrointestinales y de cabeza y cuello.

Tiene un perfil de toxicidad principalmente dirigido al aparato digestivo presentándose como estomatitis, náuseas, vómito, diarrea, entre otros síntomas; a la médula ósea manifestándose lo más frecuente como linfopenia y plaquetopenia; manifestaciones cutáneas como síndrome mano-pie, siendo mucho menos frecuentes la toxicidad cardiovascular y la neurológica.

La toxicidad y eficacia del 5-fluorouracilo depende de la forma de administración, siendo muy alta la variabilidad entre pacientes y la vía y forma de administración.

Se plantea en este estudio la toxicidad aguda relacionada al uso de 5-fluorouracilo en pacientes oncológicos ingresados en una unidad de referencia nacional de este tipo de pacientes.

## ANTECEDENTES

El 5-fluorouracilo es un antineoplásico del grupo de los antimetabólitos muy frecuentemente utilizado en oncología desde los años ´60. Sus efectos adversos a nivel de médula ósea, piel y mucosas son conocidos y característicos. Menos predecibles son sus efectos a nivel cardiovascular.<sup>1</sup>

Cristina Llorca Ferrándiz refleja que la toxicidad gastrointestinal inducida por el 5-fluorouracilo afecta predominantemente al tracto gastrointestinal superior e inferior. Concluyendo en su estudio que aunque el 5-fluorouracilo (5-FU) puede causar toxicidad severa en el intestino delgado, esto sólo se ha reportado en 6 pacientes con carcinoma de colon que reciben terapia basada en 5-FU.<sup>2</sup>

En el acta médica colombiana se publicaron casos de dos variedades clínicas relacionada a la toxicidad del 5-fluorouracilo en el sistema nervioso central. Siendo la toxicidad a este nivel un evento poco común, pero no por ello menos importante; donde el clínico debe aprender a reconocer y tratar: la encefalopatía aguda y la leucoencefalopatía subaguda.<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> Germán Fernández, Paula Citterio, Gonzalo Díaz Babio, Nicolás González, Rodolfo Pizarro, José Navarro Estrada. VASOESPASMO INDUCIDO POR 5-FLUOROURACILO Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA, Rep. Argentina. REVCONAREC 2012;NOV-DIC;28(117):390-393.

<sup>2</sup> Clinical and Translational Oncology September 2005, Volume 7, Issue 8, pp 356–357 Toxicidad en el intestino delgado inducida por 5-fluorouracilo en un paciente con carcinoma colorrectal.

Cristina Llorca Ferrándiz, Gaspar Esquerdo Galiana, José Manuel Cervera Grau, Hugo Claudio Briceño García, Juan Vicente Calduch Broseta y José del Pino Cuadrado Unidad de Oncología. Hospital General Elda. Alicante. España.

<sup>3</sup> Encefalopatía inducida por 5-fluorouracilo Un mismo agente, dos entidades diferentes. Juan Carlos Velásquez, Diego Mauricio González, Paola Andrea Pinilla, César Andrés Rodríguez, Ricardo Elías Brugés • Bogotá, D.C. (Colombia). (Acta Med Colomb 2015; 40: 338-344).

Germán Fernández y colaboradores describen acerca de vasoespasmo relacionado al uso de 5-fluorouracilo donde se evidenció que la presencia de angina es el efecto adverso cardiovascular más frecuente; planteándose que aunque la cardiopatía previa no es una condición necesaria, se encuentra mayor prevalencia de este cuadro en cardiópatas previos. Reporta que se presenta habitualmente durante la infusión de la droga, pero ocasionalmente se la puede observar hasta 18 horas posteriores a su suspensión. Demostrándose buena respuesta al tratamiento con nitroglicerina y antagonistas cálcicos.<sup>1</sup>

Existe en estudios internacionales un reporte de caso acerca de toxicidad grave por 5-fluorouracilo asociada a deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa reflejando que en general, la toxicidad relacionada con la administración de 5-FU incluye síntomas gastrointestinales, mielosupresión y excepcionalmente (< 1%) neurotoxicidad. En los sujetos con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa, la administración de 5-FU desencadena un cuadro similar al que tendría lugar en una situación de sobredosificación accidental, incluyendo fiebre (asociada a una marcada neutropenia), mucositis, estomatitis y diarrea. En los casos más graves aparecen complicaciones neurológicas tales como ataxia cerebelar, alteraciones de la función cognitiva y disminución del nivel de consciencia llegando a presentarse un estado comatoso e incluso la muerte.<sup>4</sup>

En nuestro país no existen registros acerca de la toxicidad aguda relacionada con quimioterapéuticos, incluido datos sobre el 5-fluorouracilo.

---

<sup>1</sup> Germán Fernández, Paula Citterio, Gonzalo Díaz Babio, Nicolás González, Rodolfo Pizarro, José Navarro Estrada. VASOESPASMO INDUCIDO POR 5-FLUOROURACILO Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA, Rep. Argentina. REVCONAREC 2012;NOV-DIC;28(117):390-393.

<sup>4</sup>Toxicidad grave por 5-fluorouracilo asociada a deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa. Farm Hosp. 2008; 32(1): 53-61 L. Ordóñez Fernández, M.L. Celemín Viñuela, C. Fernández Lisab, A. García Alonso, M. Fonolla Gil, E. Fernández Bustillo.

## **JUSTIFICACIÓN**

La toxicidad aguda por fármacos quimioterapéuticos impacta en la morbimortalidad de nuestra población, incrementando el riesgo de desarrollar complicaciones severas.

Debido a que en los pacientes atendidos por cáncer en quienes se aplicó 5-fluorouracilo presentaron toxicidad aguda decidí realizar este estudio para determinar la frecuencia y los factores determinantes en su aparición.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

**¿Cuál es la toxicidad aguda por 5- fluorouracilo durante el período de Abril a Diciembre del año 2016 en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez?**

---

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL:**

Determinar la toxicidad aguda por 5- fluorouracilo durante el período de Abril a Diciembre del año 2016 en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez.

### **ESPECÍFICOS:**

1. Identificar aspectos sociodemográficos de los pacientes en estudio.
2. Determinar la frecuencia de toxicidad aguda relacionada con el uso de 5-fluorouracilo.
3. Identificar condiciones de riesgo relacionados a la presencia de toxicidad inducida por 5-fluorouracilo.

## MARCO DE REFERENCIA

El fluorouracilo (5-FU) es una pirimidina fluorada que pertenece a la clase de los antimetabólitos antineoplásicos. Difiere del uracilo en un átomo de flúor añadido en la posición 5.

Desde hace muchos años, el 5-fluoruracilo se utiliza en combinación con otros fármacos en el tratamiento de muchos tumores sólidos, incluyendo los tumores de mama, cánceres colorectales y cáncer de cabeza y cuello. Siendo estos frecuentes entre la tercera y quinta década de vida. Predominando en sexos en ciertos de ellos.

### **Mecanismo de acción**

El fluorouracilo es un antimetabólito que inhibe la timidilato sintasa y, por lo tanto interfiere con la síntesis del RNA y del DNA.

Citotoxicidad es definida como evento que ocurre durante las primeras 24 horas de exposición al 5-fluoruracilo, se observa una citotoxicidad en la fase S del ciclo celular, probablemente debida a los efectos del fármaco sobre el DNA. A las 24 horas, la citotoxicidad tiene lugar en la fase G-1, probablemente a consecuencia de la incorporación del 5-FU en el RNA.

### **Farmacocinética**

El 5-fluorouracilo se puede administrar tópica o parenteralmente. Debido a su absorción digestiva muy baja y variable, este fármaco no se administra por vía oral.

El fármaco se distribuye ampliamente por todo el organismo, cruzando la barrera hematoencefálica y produciendo concentraciones significativas en el líquido cefalorraquídeo que se mantienen durante varias horas. También se distribuye en el líquido pleural y ascítico.

El 5-fluorouracilo exhibe una farmacocinética no lineal; a medida que aumentan las dosis intravenosas, disminuye la captación hepática, aumenta la biodisponibilidad y la AUC, y se reduce el aclaramiento.<sup>5</sup>

Este comportamiento es debido a una saturación de los procesos de metabolización del fármaco. Una pequeña cantidad de 5-fluoruracilo es transformada en metabolitos activos (fluoruridina trifosfato y fluorodeoxiuridina monofosfato) en los diferentes tejidos. El resto (un 85% aproximadamente) es catabolizado mediante la dihidropirimidina deshidrogenasa a una dihidropirimidina.

La dihidropirimidina deshidrogenasa está presente en todo el organismo, incluyendo el hígado, la mucosa intestinal y los leucocitos periféricos. Al exhibir un ritmo circadiano y estar presente de forma muy variable, ocasiona unos niveles plasmáticos de 5-fluoruracilo impredecibles. En algunos individuos, la ausencia o los bajos niveles de la dihidropirimidina deshidrogenasa, hace que el 5-fluoruracilo sea muy tóxico, incluso en dosis bajas.

Después de la administración intravenosa de 5-fluoruracilo, la semi-vida de eliminación es de 16 minutos (entre 8 y 20 minutos) y es dosis-dependiente. El fluoruracilo sin alterar y sus metabolitos son eliminados primariamente a través de la bilis y de la orina.

El 5-fluoruracilo se ha administrado intra-arterialmente mediante infusión en la vena hepática. En estas condiciones, el 19-50% de la dosis experimenta un metabolismo de primer paso y los niveles plasmáticos alcanzados son del 12 al 52% de los que se obtienen con la misma dosis por vía intravenosa.

También se puede administrar el 5-fluoruracilo por vía intraperitoneal. La ventaja de esta administración consiste en que el fármaco es absorbido primariamente a través de la circulación portal, pasando a través del hígado antes de alcanzar la circulación sistémica.

---

<sup>5</sup> Daniel B. Longley, D. Paul Harkin . 5 Fluoruracil: mechanisms of action and Clinical strategies. Nature Reviews Cancer 3, 330-338 (May 2003).

Los pacientes con insuficiencia renal y actividad normal de la dihidropirimidina deshidrogenasa no requiere ajustes de la dosis. En los pacientes con insuficiencia hepática puede ser conveniente una reducción de la dosis, en particular si los niveles séricos de bilirrubina son  $> 5\text{mg/dl}$ .

### **Contraindicaciones**

El 5-fluoruracilo está contraindicado en pacientes que muestren una grave supresión medular. Los pacientes que muestren una leucopenia de  $< 2000$  leucocitos/ $\text{mm}^3$  o una trombocitopenia de  $< 100000$  plaquetas/ $\text{mm}^3$  deberá posponer el tratamiento con 5-fluoruracilo hasta que hayan recuperado unos valores por encima de los anteriores.

Durante todo el tratamiento, se deberá vigilar estrechamente el estado hematológico del paciente. Los pacientes que hayan sido sometidos previamente a un tratamiento inmunosupresor tales como quimioterapia o radioterapia tienen un riesgo mayor de experimentar una supresión de la función medular.

El 5-fluoruracilo puede potenciar los efectos de la radioterapia y, por lo tanto, sólo deberá ser utilizado por oncólogos experimentados en el manejo de los quimioterapéuticos.

Los pacientes con alguna infección deberán esperar a que esta desaparezca antes de iniciar un tratamiento con 5-fluoruracilo. De igual forma, el 5-fluoruracilo deberá ser discontinuado o sus dosis reducidas si durante un tratamiento el paciente experimenta una infección. Los pacientes que hayan padecido la varicela herpes y otras viriasis herpéticas son más susceptibles a que se produzca una reactivación de la enfermedad.

En efecto, la acción mielosupresora del 5-fluoruracilo puede aumentar el riesgo de infección o de sangrado. Se recomienda postponer las intervenciones dentales hasta que el paciente recupere los valores hematológicos normales.

No se deben administrar inyecciones intramusculares durante un tratamiento con 5-fluoruracilo ya que podrían originar hemorragias, hematomas y cardenales.

La administración intratecal del 5-fluoruracilo está contraindicada debido a su intensa neurotoxicidad.

El 5-fluoruracilo se clasifica dentro de la categoría D de riesgo en el embarazo. Se desconoce si el 5-fluoruracilo se excreta en la leche materna. Sin embargo debido a los serios efectos adversos que el fármaco podría ocasionar al lactante, se debe evitar la lactancia durante los tratamientos con 5-fluoruracilo.

La deficiencia en dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es una enfermedad hereditaria rara, caracterizada por una alteración del metabolismo de las pirimidinas. La prevalencia de esta enfermedad es aproximadamente del 3-4% en los caucásicos. En estos sujetos, la administración de 5-fluoruracilo puede ocasionar serias complicaciones que pueden llegar a ser fatales. <sup>5</sup>

El aclaramiento del 5-fluoruracilo depende de la acción de la dihidropirimidina deshidrogenasa que cataliza la formación de dihidrofluoruracilo. Si la enzima está ausente total o parcialmente, la acumulación de 5-fluoruracilo ocasiona graves diarreas, estomatitis, mielosupresión, hemorragias rectales, depleción de volumen y anormalidades neurológicas (ataxia cerebelar, alteraciones de la función cognitiva, pérdida de la consciencia, etc.)

No existen pruebas para el diagnóstico de la deficiencia en dihidropirimidina deshidrogenasa, y en muchos casos, solo se diagnostica después de varias administraciones del 5-fluoruracilo.

Los pacientes con insuficiencia renal y baja actividad de la dihidropirimidina deshidrogenasa pueden experimentar una grave toxicidad después del 5-fluoruracilo y deberán reducir sus dosis. Los pacientes con insuficiencia renal pero sin deficiencia de la enzima no requieren un reajuste de la dosis.

En los pacientes con unos niveles de bilirrubina > 5 mg/dL se recomienda un reajuste de las dosis.

Los pacientes con enfermedades cardíacas, especialmente con enfermedad coronaria o con angina tienen un riesgo mayor de experimentar reacciones adversas cardíacas inducidas por el 5- fluoruracilo.

Los pacientes tratados con 5-fluoruracilo sistémico también pueden experimentar un aumento de la fotosensibilidad. Se debe evitar vacunación durante la quimioterapia o radioterapia ya que la respuesta antigénica no es la óptima. Se recomienda la vacunación al menos 2 semanas antes de iniciar la quimioterapia. Después de esta se recomienda esperar entre 3 meses y un año antes de proceder a la vacunación.

### **Interacciones medicamentosas**

Se ha descrito un aumento de la toxicidad de 5-fluoruracilo en un pequeño número de pacientes durante el tratamiento concurrente con metronidazol, sin un aumento paralelo de la eficacia del antineoplásico. La toxicidad se manifestó como granulocitopenia, úlceras orales, anemia, náuseas y vómitos. Se cree que esta interacción se debe a un aclaramiento reducido del 5-fluoruracilo.

La administración de cimetidina inhibe la acción de la dihidropirimidina deshidrogenasa reduciendo el aclaramiento del 5-fluoruracilo.

La hidroxiurea puede inhibir la formación de la desoxiuridina monofosfato una sustancia que ocasiona resistencias al 5-fluoruracilo. La disminución de los niveles de esta sustancia, puede aumentar la eficacia (y toxicidad) del 5-fluoruracilo.

Igualmente, el alopurinol puede interferir con la activación del 5-fluoruracilo; el alopurinol es metabolizado a oxipurinol ribonucleótido que inhibe la enzima orotidilato descarboxilada, y esta inhibición incrementa los niveles de ácido orótico. Los niveles elevados de ácido orótico bloquean la activación del 5-fluoruracilo.

El 5-fluoruracilo y el cisplatino pueden producir un efecto sinérgico, a través de un aumento de la producción de folatos reducidos debida a la citotoxicidad de la asociación, con un incremento de la producción del complejo monofosfato de

fluorodesoxiridina-timidilato. Adicionalmente, el 5-fluoruracilo puede interferir con la reparación del ADN atacado por el cisplatino.<sup>6</sup>

El metotrexato y el 5-fluoruracilo inhiben la formación de los monofosfatos y difosfatos de desoxitimidina a través de mecanismos diferentes. Cuando el metotrexato se administra 3 a 24 horas antes del 5-fluoruracilo, aumenta la formación de fluoruridina trifosfato con el los correspondientes aumentos de la citotoxicidad del fármaco. Además, el metotrexato inhibe la síntesis de novo de las purinas aumentando los niveles del fosforibosilpirofosfato. Al estar disponible en mayores concentraciones este piroribosilfosfato, se facilita la conversión del 5-fluoruracilo a 5-fluoruracilo monofosfato el cual se incorpora en mayor cantidad al RNA. También puede el pretratamiento con metotrexato disminuir los niveles de los folatos reducidos necesarios para que se fije el monofosfato de fluorodesoxiridina a la timidilato sintasa.

Cuando el 5-fluoruracilo se administra antes que el metotrexato (entre 0 y 4 horas) disminuye la citotoxicidad del metotrexato. En efecto, dado que el 5-fluoruracilo inhibe la timidilato sintasa, la conversión de folatos reducidos a ácido fólico queda bloqueada, lo cual, a su vez, con lo que puede aumentar la síntesis de las purinas. En general se admite que la secuencia de administrar el metotrexato antes que el 5-fluoruracilo es más favorable que a la inversa.

La leucovorina favorece la fijación del 5-fluoruracilo a la timidilato sintasa, y por lo tanto, la administración concomitante de ambos fármacos puede ser ventajosa desde el punto de vista terapéutico. Sin embargo, también pueden potenciarse las reacciones adversas producidas por el 5-fluoruracilo.<sup>7</sup>

Se han observado efectos adversos gastrointestinales más severos (en particular estomatitis y diarrea) y más prolongados cuando la leucovorina y el 5-fluoruracilo se administraron al mismo tiempo. Adicionalmente, la administración conjunta de

---

<sup>6</sup> Morse LG, Knedrick C, Hooper D, Ward H, Parry E. Treatment of squamous cell carcinoma with intralesional 5- fluoruracil. Dermatol Surg. 2003 Nov; 29 (11): 1150-3.

5-fluoruracilo y leucovorina aumenta el riesgo de mielosupresión con las correspondientes leucopenia y trombocitopenia.

El dipiridamol puede modular la eficacia del 5-fluoruracilo, debido a la inhibición que esta antiagregante plaquetario ocasiona sobre la dihidropirimidina deshidrogenasa. Además, el dipiridamol inhibe el transporte de los nucleótidos a las células y altera el metabolismo de 5-fluoruracilo.

La administración combinada de levamisol y 5-fluoruracilo ha mostrado aumentar la citotoxicidad del segundo con un aumento de la hepatotoxicidad y neurotoxicidad en comparación con la administración por separado de ambos fármacos. Estos efectos parecen ser debidos a la acción antifosfatasa del levamisol.

Algunos fármacos antineoplásicos reducen la absorción de la digoxina en comprimidos debido a sus efectos tóxicos sobre la mucosa gástrica. En algunos casos, la reducción de los niveles plasmáticos de digoxina ha llegado a ser un 50% menor de los normales. Aunque la digoxina en cápsulas recubiertas parece evitar este problema, recomienda monitorizar los niveles de digoxina durante los tratamientos con quimioterapia.

Los interferones alfa-2a y alfa-2b aumentan los efectos tóxicos del 5-fluoruracilo. El uso simultáneo de 5-fluoruracilo con otros fármacos inmunosupresores o que producen una depresión de la función medular puede ocasionar efectos aditivos. Las vacunas con virus vivos atenuados están contraindicadas durante el tratamiento con los fármacos antineoplásicos por poder producirse una reactivación de los virus.

Debido a los efectos trombocitopénicos del fluoruracilo, son mayores los riesgos de hemorragia en pacientes tratados con anticoagulantes, anti-inflamatorios no esteroideos, antiagregantes plaquetarios y trombolíticos. Los salicilatos en dosis elevadas pueden producir hipoprotrombinemia, un factor adicional del riesgo de hemorragias.

La combinación de 5-fluoruracilo con warfarina está asociada con sangrados. Este efecto se debe a que el 5-fluoruracilo puede inhibir la síntesis de la isoenzima 2C9 del citocromo P450, enzima implicada en el metabolismo de la warfarina. Se recomienda una estrecha vigilancia del INR si se administra 5-fluoruracilo a pacientes anticoagulados.

Los fármacos antineoplásicos, incluyendo el 5-fluoruracilo, interfieren sobre las células en rápido crecimiento como las células hematopoyéticas progenitoras. Por este motivo, los fármacos que estimulan el crecimiento de estas células como el sargramostin o el filgrastim no se deben administrar en las 24 horas previas a la quimioterapia.

### **Toxicidad aguda**

Durante el tratamiento con 5-fluoruracilo sistémico son frecuentes las reacciones adversas gastrointestinales, representadas por náuseas y vómitos, diarrea y anorexia. Estos efectos secundarios, se observan con carácter moderado hasta en el 30% de los pacientes manteniéndose 2 o 3 días después de la discontinuación del tratamiento.

Las diarreas y las estomatitis se observan más frecuentemente cuando el fármaco se administra en forma de infusiones continuas que cuando se administra en bolo. Sin embargo, en ambos casos pueden ser los factores limitantes de la dosis.

La estomatitis es un síntoma precoz de toxicidad y pueden obligar a postponer los siguientes tratamientos. Cuando se administra concomitantemente la leucovorina aumentan los efectos tóxicos habiéndose descrito casos de enterocolitis, deshidrataciones y diarreas fatales, sobre todo en pacientes ancianos. El octreotida parece ser útil en el tratamiento de la diarrea, hemorragias gástricas e intestinales, esofagitis y proctitis inducidas por el 5-fluoruracilo.

La administración intra-arterial del 5-fluoruracilo está asociada a hepatitis, ictericia colestásica y esclerosis biliar, además de mucositis y diarrea. Los tratamientos sistémicos con 5-fluoruracilo pueden producir neutropenia, leucopenia,

trombocitopenia y anemia, aunque todos estos efectos son usualmente reversibles. Después de un bolo de 5-fluorouracilo se produce la supresión de la función medular, mientras que este efecto es menos frecuente cuando el fármaco se administra en infusión.

Los recuentos mínimos de plaquetas y granulocitos ocurren a los 9-14 días después del tratamiento, recuperándose a los 30 días. Si el recuento de leucocitos fueran  $< 2000/\text{mm}^3$  o las plaquetas estuvieran por debajo de las  $100000/\text{mm}^3$ , se debe discontinuar el tratamiento hasta que se hayan recuperado a valores por encima de estos valores. También se han reportado casos de pancitopenia y agranulocitosis durante el tratamiento con 5-fluoruracilo.

Las eritrodisestesias palmo-plantares se presentan en el 24-40% de los pacientes, en particular en los que reciben una infusión continua del fármaco. Este síndrome se caracteriza por una sensación de hormigueo de las manos y de los pies al mantener objetos o al caminar que aumenta con el tiempo. Las palmas de las manos y las plantas de los pies se hinchan simétricamente con eritema y ablandamiento de los extremos de los dedos acompañados de descamación. Estos síntomas desaparecen a los 5-7 días después de la discontinuación del 5-fluoruracilo.

Después de la administración de 5-fluoruracilo sistémica o tópica pueden desarrollarse reacciones de fotosensibilización. Se pueden desarrollar rash maculopapular y prurito incluso en ausencia de una exposición al sol. Otras reacciones adversas dermatológicas incluyen decoloración de las uñas y alopecia transitoria.

El 5-fluoruracilo sistémico puede ocasionar un síndrome cerebelar agudo que puede persistir al discontinuar el tratamiento. La neurotoxicidad se manifiesta por ataxia, confusión, somnolencia, desorientación, euforia, cefaleas, nistagmo y alteraciones visuales. Los pacientes más afectados son los que son tratados por vía intracarotídea o los que reciben dosis muy elevadas.

El 5-fluoruracilo produce irritación ocular y una lagrimación excesiva en el 50% de los pacientes tratados sistémicamente. Los pacientes pueden desarrollar conjuntivitis con ectropion y dacrioestenosis.

Las reacciones adversas sobre el sistema cardiovascular observadas con el 5-fluoruracilo incluyen taquicardia ventricular, shock cardiogénico, dolor torácico inespecífico, alteraciones electrocardiográficas, infarto de miocardio y muerte súbita. En general, el dolor torácico se manifiesta a las varias horas después de la tercera o cuarta dosis del fármaco.

En los diversos ciclos, el dolor torácico recurre y, aunque en general se resuelve espontáneamente, ocasionalmente puede producir algunas secuelas más graves. En estos pacientes, los cateterismos coronarios muestran la normalidad por lo que se supone que el 5-fluoruracilo produce una angina vasospástica. Se han observado cambios asintomáticos del electrocardiograma hasta en el 65% de pacientes lo que sugiere una isquemia cardíaca.

Las infusiones continuas de 5-fluoruracilo, especialmente las de las dosis más elevadas están asociadas a las mayores reacciones adversas de naturaleza cardíaca. El dolor torácico responde bastante bien a los nitratos, antagonistas del calcio y beta-bloqueantes. También se han comunicado casos de tromboembolismo, incluyendo embolias pulmonares.<sup>7</sup>

Cabe mencionar que los síntomas son altamente reproducibles si se reinicia el tratamiento. En general no se alteran las enzimas miocárdicas. Cuando se realiza una ecocardiografía puede detectarse disfunción de ventrículo izquierdo global, o a veces regional, que se recupera en el plazo aproximado de una semana. La coronariografía y la biopsia endomiocárdica suelen ser normales.

---

<sup>7</sup> Juan Luján, Fernando García de Burgos, Alejandro Jordán, Miguel García, Fernando Reyes y María D. Espinosa. Rev Esp Cardiol 2002;55(7):764-7 Sección de Cardiología. Angina en relación con 5-fluorouracilo.

La fisiopatología está aún por determinar de un modo inequívoco, si es que existe una sola causa. La relación temporal y la presentación clínica sugieren fuertemente un componente isquémico o una vía de acción común con la isquemia.

La ausencia de enfermedad coronaria epicárdica ha avalado la hipótesis del vasoespasmo, reversible con nitroglicerina.

Se ha hablado de daño sobre las células endoteliales con efecto máximo en los primeros 3 días de tratamiento, lo que coincide con el curso clínico, y de potencial formación de trombo reversible.

Se ha sugerido también un efecto tóxico isquémico sobre el metabolismo celular, mediado por la entrada en el ciclo de Krebs de su derivado, el fluoroacetato.

Igualmente se han descrito alteraciones metabólicas, con descenso en los valores de ATP y acumulación de citrato, presentando isquemia y cambios electrocardiográficos, sin alteraciones en el flujo miocárdico.

De hecho, se han señalado características comunes con la intoxicación por fluoroacetato. Sin embargo, esto no explica el daño no difuso y la falta de afección de órganos extracardíacos. La dosis de 5-fluoruracilo, las diferencias individuales en la metabolización y la susceptibilidad miocárdica también podrían intervenir.

Parece evidente que el vasoespasmo por sí sólo no explicaría todas las alteraciones posibles, ni los hallazgos histopatológicos de daño parcheado difuso observados en los pacientes que fallecen por shock.

Debe existir un fallo celular (mitocondria, metabolismo de ácidos nucleicos, proteínas estructurales, canales iónicos) que provoque disfunción miocárdica, sin evidencias de necrosis.

En algunas series se documenta una mayor tasa de cardiotoxicidad en los pacientes con historia de enfermedad cardíaca previa, pero estos resultados son controvertidos.

No se han encontrado diferencias en la incidencia de cardiotoxicidad entre la monoterapia con 5-fluoruracilo y la politerapia.

Se han descrito angina y alteraciones inespecíficas del electrocardiograma, y arritmias supraventriculares con 5FU y cisplatino, pero es poco frecuente que este último sólo se asocie a cardiotoxicidad. No puede excluirse un efecto sinérgico o que se asocie al cisplatino una mayor sobrecarga de volumen o alteraciones electrolíticas.

Usualmente, hay buena respuesta al tratamiento con nitroglicerina y antagonistas del calcio, que no han demostrado su utilidad de forma profiláctica. Sin embargo, esta toxicidad es una complicación potencialmente letal, con una mortalidad descrita del 2,2%, en general por infarto agudo de miocardio o shock cardiogénico.

## **DISEÑO METODOLOGICO**

**Área de estudio:** Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez. Este hospital está ubicado del mercado Roberto Huembés 1 cuadra al oeste. Es un hospital escuela de referencia nacional, tiene con un total de 217 camas censables. Entre las diferentes especialidades que ofrece, cuenta con el servicio de Oncología, el cual tiene un área de hospitalizaciones, con un total de 26 camas y un área de consulta externa. Dicho servicio es atendido por dos médicos oncólogos.

**Tipo de estudio:** Estudio descriptivo de corte transversal.

**Período:** Abril – Diciembre del año 2016.

**Universo:** estuvo constituido por 204 pacientes

**Muestra:** se obtuvo por conveniencia, 102.

**Tipo de muestreo:** Probabilístico aleatorio simple, que consistió indicar números pares e impares a los expedientes y se escogió alternamente.

### **Variables**

- Edad
- Sexo
- Toxicidad aguda
- Tipo de neoplasia
- Objetivos terapéuticos
- Comorbilidades
- Tiempo de ocurrencia
- Esquema empleado
- Número de ciclos
- Dosis empleada

**Fuente de información:** expediente clínico.

**Instrumento de recolección de la información:** El instrumento para la colección de los datos fue una ficha de recolección de información que contenía las variables de estudio.

**Plan de tabulación y análisis:** Los resultados se procesaron en una base de datos elaborada en SPSS Statistics18 (Statistical Package for the Social Sciences) y Microsoft Excel 2013.

**Consideraciones éticas** Este trabajo es realizado con fines estrictamente académicos y los resultados serán de mucha ayuda para futuras investigaciones y para el uso del servicio de Medicina Interna.

## RESULTADOS

En la tabla 1 se evidencia que el sexo que predominó fue el masculino correspondiendo al 76.5%.

El 83.1% entre las edades de 30 años o más. Dentro de las comorbilidades se encontró Hipertensión Arterial en el 21.6%, 3.9% Diabetes Mellitus y el 2% Hepatopatía crónica. En el 66% de los pacientes el objetivo terapéutico fue paliativo y el 33.3% correspondía a objetivo curativo.

En la tabla 2 se muestra que el cáncer más frecuente fue el cáncer gástrico con el 43.1% seguido del cáncer de colon en un 29.4%.

En la tabla 3 se evidencia que la toxicidad aguda más frecuente presentada fue la gastrointestinal correspondiendo al 78.4%, de esto hasta el 68.6% correspondía a la presencia de náuseas y vómitos; la toxicidad por mielosupresión se presentó en el 19.6% manifestándose como linfopenia en el 11.8% y plaquetopenia en el 7.8%; siendo lo menos frecuente la toxicidad cardíaca en el 11.8%, manifestándose como dolor torácico inespecífico; presentándose todas ellas en grado 1 según Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE).

Los pacientes presentaron las toxicidades agudas en las 24-48 horas de inicio de administración de la quimioterapia. Siendo utilizado en el 64.7% el esquema con cisplatino/fluoruracilo y en el 35.3% el esquema con oxaliplatino/leucovorin/fluoruracilo (tabla 3).

El 66% de los pacientes se encontraban cumpliendo entre el primer y el segundo ciclo de quimioterapia durante los cuales presentaron toxicidad aguda (tabla 3).

Se evidencia que la edad no constituyó una condición de riesgo para ningún tipo de toxicidad aguda (tabla 4) y datos reportados es secundario a la frecuencia encontrada en la muestra.

En cuanto a la dosis diaria de fluoruracilo según la tabla 6 se evidenció que a mayor dosis mayor presencia de toxicidad aguda.

## DISCUSION

Este estudio tuvo como propósito determinar la presencia de toxicidad aguda por 5-fluoruracilo en pacientes oncológicos ingresados presentándose todas ellas en grado 1 según Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE).

La población del estudio en su mayoría, es de sexo masculino, debido a que un número importante de patología oncológica no se atiende en esta unidad; como es el caso de tumores genitourinarios de la mujer. Dentro de los cánceres más frecuentes se encontraba el cáncer gástrico y cáncer de colon, ambos en relación al tipo de alimentación por lo que concuerda con datos reportados por la OMS.<sup>8</sup>

Se evidenció que la toxicidad aguda más frecuente fue la gastrointestinal en el 78%, siendo lo predominante la presencia de náuseas y vómitos, seguido de toxicidad por mielosupresión en 20%; siendo tales resultados relacionados con estudios internacionales donde coinciden estos hallazgos; ocurriendo en las primeras 24-72 horas, y durante los primeros dos ciclos de quimioterapia.<sup>2</sup>

En cuanto cardiotoxicidad es la toxicidad menos predecible en relación al uso de 5 fluoruracilo que coincide con nuestro estudio, la cual se encontró en el 2% de la población y que debutó como dolor torácico inespecífico, que puede llegar a ser letal como es reportado en un artículo publicado en la revista española de Cardiología sobre la asociación de angina con el uso del 5 fluorouracilo.<sup>7</sup>

Se evidenció que hay condiciones de riesgo que se asocian a la presencia de toxicidad aguda como son: la dosis del fármaco por día, la presencia de comorbilidades, el momento de aparición de la toxicidad según el número de ciclos

---

<sup>8</sup> <http://www.who.int/cancer/about/facts/es/>

<sup>2</sup> Clinical and Translational Oncology September 2005, Volume 7, Issue 8, pp 356–357 Toxicidad en el intestino delgado inducida por 5-fluorouracilo en un paciente con carcinoma colorrectal.

Cristina Llorca Ferrándiz, Gaspar Esquedo Galiana, José Manuel Cervera Grau, Hugo Claudio Briceño García, Juan Vicente Calduch Broseta y José del Pino Cuadrado Unidad de Oncología. Hospital General Elda. Alicante. España.

<sup>7</sup> Juan Luján, Fernando García de Burgos, Alejandro Jordán, Miguel García, Fernando Reyes y María D. Espinosa. Rev Esp Cardiol 2002;55(7):764-7 Sección de Cardiología. Angina en relación con 5-fluorouracilo.

cumplido y el momento de aparición en relación al número de horas transcurridas desde la administración del fármaco hasta la presencia del evento.

De los resultados obtenidos en esta investigación, se puede deducir que la exposición al 5 fluoruracilo en algún momento del cumplimiento de los ciclos según los protocolos establecidos parece ser bastante común en las poblaciones expuestas.

## CONCLUSIONES

1. La mayoría de los pacientes se encuentran en periodo de mediana edad que coincide con la literatura. Predominó el sexo masculino porque no se incluyeron tumores genitourinarios en la mujer debido a que existe en el país otro hospital de referencia para esos casos.
2. Las toxicidades agudas más frecuentes fueron las gastrointestinales, seguidas de mielosupresión presentándose todas ellas en grado 1 según Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE), ocurriendo durante las primeras 48-72 horas de inicio de administración del fármaco en estudio; y durante la administración entre el primer a segundo ciclo del protocolo.
3. Una limitante en relación al sistema de administración que no se pudo evaluar si la toxicidad aguda fue mayor en pacientes que se usó bomba de infusión o microgotero.

## RECOMENDACIONES

1. Cuantificación de niveles séricos de 5- fluoruracilo en pacientes que presentan condiciones de riesgo para presentar toxicidad aguda.
2. En pacientes con comorbilidades cardiovasculares realizar electrocardiograma y ecocardiografía basal, y estar atentos a la aparición de síntomas cardíacos o alteraciones en el electrocardiograma, para interrumpir el tratamiento y evitar complicaciones más severas que comprometan la vida.
3. Se insta a las autoridades instaurar ampliamente el uso de bombas de infusión para mejor control de administración del fármaco. Al igual que insistir a los pacientes y personal de salud el uso de bitácora de síntomas previamente formulado en el servicio de Oncología.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Germán Fernández, Paula Citterio, Gonzalo Díaz Babio, Nicolás González, Rodolfo Pizarro, José Navarro Estrada. VASOESPASMO INDUCIDO POR 5-FLUOROURACILO. Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA, Rep. Argentina. REVCONAREC 2012;NOV-DIC;28(117):390-393.
2. Clinical and Translational Oncology September 2005, Volume 7, Issue 8, pp 356–357 Toxicidad en el intestino delgado inducida por 5-fluorouracilo en un paciente con carcinoma colorrectal. Cristina Llorca Ferrándiz, Gaspar Esquerdo Galiana, José Manuel Cervera Grau, Hugo Claudio Briceño García, Juan Vicente Caldusch Broseta y José del Pino Cuadrado Unidad de Oncología. Hospital General Elda. Alicante. España.
3. Encefalopatía inducida por 5-fluorouracilo Un mismo agente, dos entidades diferentes. Juan Carlos Velásquez, Diego Mauricio González, Paola Andrea Pinilla, César Andrés Rodríguez, Ricardo Elías Brugés • Bogotá, D.C. (Colombia). (Acta Med Colomb 2015; 40: 338-344).
4. Toxicidad grave por 5-fluorouracilo asociada a deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa. Farm Hosp. 2008; 32(1):53-61 L. Ordóñez Fernández, M.L. Celemín Viñuela, C. Fernández Lisab, A. García Alonso, M. Fonolla Gil, E. Fernández Bustillo.
5. Daniel B. Longley, D. Paul Harkin . 5 Fluoruracil: mechanisms of action and Clinical strategies. Nature Reviews Cancer 3, 330-338 (May 2003).

6. Morse LG, Knedrick C, Hooper D, Ward H, Parry E. Treatment of squamous cell carcinoma with intralesional 5- fluoruracil. *Dermatol Surg.* 2003 Nov; 29 (11): 1150-3.
7. Juan Luján, Fernando García de Burgos, Alejandro Jordán, Miguel García, Fernando Reyes y María D. Espinosa. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(7):764-7 Sección de Cardiología. Angina en relación con 5-fluorouracilo.
8. <http://www.who.int/cancer/about/facts/es/>

# **ANEXOS**

### OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

| Variable               | Concepto                                                                        | Indicador  | Escala  | Valor                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sexo                   | Condición fenotípica que distingue al hombre de la mujer                        | Porcentaje | Nominal | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Masculino</li> <li>• Femenino</li> </ul>                                                                                                                                                                                 |
| Edad                   | Tiempo de vida de una persona desde el nacimiento hasta el momento del estudio. | Intervalo  | Años    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15-30</li> <li>• 30-50</li> <li>• Mayor de 50</li> </ul>                                                                                                                                                                 |
| Toxicidad aguda        | Capacidad de un fármaco de ser letal                                            | Porcentaje | Nominal | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinal</li> <li>• Mielosupresión</li> <li>• Cardíacas</li> <li>• Cutáneas</li> <li>• Neurológicas</li> <li>• Renal</li> </ul>                                                                                  |
| Tipo de neoplasia      | Tipo de formación patológica de un tejido                                       | Porcentaje | Nominal | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer de recto</li> <li>• Cáncer gástrico</li> <li>• Cáncer de cabeza y cuello</li> <li>• Cáncer de pene</li> <li>• Cáncer de colon</li> <li>• Cáncer de cavidad oral</li> <li>• Cáncer de intestino delgado</li> </ul> |
| Objetivos terapéuticos | Finalidad del tratamiento                                                       | Porcentaje | Nominal | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Curativo</li> <li>• Paliativo</li> </ul>                                                                                                                                                                                 |

|                      |                                           |            |              |                                                                                                                                                                             |
|----------------------|-------------------------------------------|------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Comorbilidades       | Presencia de uno o más enfermedades       | Porcentaje | Nominal      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes</li> <li>• Hipertensión</li> <li>• Nefropatía</li> <li>• Hepatopatía</li> <li>• Alergia</li> <li>• Cardiopatía</li> </ul> |
| Tiempo de ocurrencia | Tiempo en el cual se detectó la toxicidad | Promedio   | Cuantitativa | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 24-48 hrs</li> <li>• 48-72 hrs</li> <li>• 72 -96 hrs</li> </ul>                                                                    |
| Esquema empleado     | Protocolo de fármacos empleados           | Porcentaje | Nominal      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatino/ Fluoruracilo</li> <li>• Leucovorin/ Oxaliplatino/Fluoruracilo</li> </ul>                                               |
| Número de ciclos     | Cantidad de ciclos cumplidos              | Intervalo  | Cuantitativa | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-2</li> <li>• 3-6</li> <li>• &gt;6</li> </ul>                                                                                     |
| Dosis                | Cantidad del medicamento                  | Intervalo  | Cuantitativa | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 300-500 mg/m<sup>2</sup></li> <li>• 500-1000 mg/m<sup>2</sup></li> <li>• &gt;1000 mg/m<sup>2</sup></li> </ul>                      |

### Ficha de recolección de información

#### Toxicidad aguda por 5- fluoruracilo durante el período de Abril a Diciembre del año 2016 en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez.

1. Edad: \_\_\_\_\_
2. Sexo: Masculino \_\_\_\_\_ Femenino \_\_\_\_\_
3. Tipo de neoplasia:  
Cáncer de recto \_\_\_\_\_ Cáncer de colon \_\_\_\_\_ Cáncer de cabeza y cuello \_\_\_\_\_  
Cáncer gástrico \_\_\_\_\_ Cáncer sin primario conocido \_\_\_\_\_  
Cáncer de cavidad oral \_\_\_\_\_  
Cáncer de intestino delgado \_\_\_\_\_ Cáncer de pene \_\_\_\_\_  
Cáncer de esófago \_\_\_\_\_ Cáncer de la unión gastroesofágico \_\_\_\_\_  
Cáncer de ovario \_\_\_\_\_
4. Objetivo terapéutico: Curativo \_\_\_\_\_ Paliativo \_\_\_\_\_
5. Comorbilidades: Diabetes \_\_\_\_\_ HTA \_\_\_\_\_ Cardiopatía \_\_\_\_\_ Hepatopatía \_\_\_\_\_  
Nefropatía \_\_\_\_\_ Alergia \_\_\_\_\_
6. Toxicidad aguda:  
Gastrointestinal: Náuseas/vómitos \_\_\_\_\_ Diarrea \_\_\_\_\_ Estomatitis \_\_\_\_\_  
Sangrado de tubo digestivo \_\_\_\_\_  
Mielosupresión: Linfopenia \_\_\_\_\_ Plaquetopenia \_\_\_\_\_  
Renal: IRA \_\_\_\_\_  
Dermatológicas: Alopecia \_\_\_\_\_ Rash cutáneo \_\_\_\_\_ Hiperpigmentación \_\_\_\_\_  
Síndrome eritrodisestesia palmoplantar \_\_\_\_\_  
SNC: Encefalopatía \_\_\_\_\_ Síndrome cerebeloso agudo \_\_\_\_\_ Cefalea \_\_\_\_\_  
Oculares: Cambios visuales \_\_\_\_\_ Fotofobia \_\_\_\_\_  
Cardíacas: Dolor torácico inespecífico \_\_\_\_\_ Angina \_\_\_\_\_ IAM \_\_\_\_\_  
Embolia pulmonar \_\_\_\_\_ Shock cardiogénico \_\_\_\_\_
7. Tiempo de ocurrencia: 24-48 hrs \_\_\_\_\_ 48-72 hrs \_\_\_\_\_ 72 -96 hrs \_\_\_\_\_
8. Esquema empleado: Cisplatino/ FU \_\_\_\_\_ Leucovorin/ Oxaliplatino/ FU \_\_\_\_\_
9. Número de ciclos cumplidos: 0 \_\_\_\_\_ 1-2 \_\_\_\_\_ 4-6 \_\_\_\_\_ >6 \_\_\_\_\_
10. Dosis de FU: 300-500 mg/m2 \_\_\_\_\_ 5001000 mg/m2 \_\_\_\_\_ >1000 mg/m2 \_\_\_\_\_

# Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)

Publish Date: December 12, 2003

## Quick Reference

The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 is a descriptive terminology which can be utilized for Adverse Event (AE) reporting. A grading (severity) scale is provided for each AE term.

## Components and Organization

### CATEGORY

A CATEGORY is a broad classification of AEs based on anatomy and/or pathophysiology. Within each CATEGORY, AEs are listed accompanied by their descriptions of severity (Grade).

### Adverse Event Terms

An AE is any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medical treatment or procedure that may or may not be considered related to the medical treatment or procedure. An AE is a term that is a unique representation of a specific event used for medical documentation and scientific analyses. Each AE term is mapped to a MedDRA term and code. AEs are listed alphabetically within CATEGORIES.

### Short AE Name

The 'SHORT NAME' column is new and it is used to simplify documentation of AE names on Case Report Forms.

### Supra-ordinate Terms

A supra-ordinate term is located within a CATEGORY and is a grouping term based on disease process, signs, symptoms,

or diagnosis. A supra-ordinate term is followed by the word 'Select' and is accompanied by specific AEs that are all related to the supra-ordinate term. Supra-ordinate terms provide clustering and consistent representation of Grade for related AEs. Supra-ordinate terms are not AEs, are not mapped to a MedDRA term and code, cannot be graded and cannot be used for reporting.

### REMARK

A 'REMARK' is a clarification of an AE.

### ALSO CONSIDER

An 'ALSO CONSIDER' indicates additional AEs that are to be graded if they are clinically significant.

### NAVIGATION NOTE

A 'NAVIGATION NOTE' indicates the location of an AE term within the CTCAE document. It lists signs/symptoms alphabetically and the CTCAE term will appear in the same CATEGORY unless the 'NAVIGATION NOTE' states differently.

### Grades

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE v3.0 displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

- Grade 1 Mild AE
- Grade 2 Moderate AE
- Grade 3 Severe AE
- Grade 4 Life-threatening or disabling AE
- Grade 5 Death related to AE

A Semi-colon indicates 'or' within the description of the grade.

An 'Em dash' (—) indicates a grade not available.

Not all Grades are appropriate for all AEs. Therefore, some AEs are listed with fewer than five options for Grade selection.

### Grade 5

Grade 5 (Death) is not appropriate for some AEs and therefore is not an option.

The DEATH CATEGORY is new. Only one Supra-ordinate term is listed in this CATEGORY: 'Death not associated with CTCAE term - Select' with 4 AE options: Death NOS; Disease progression NOS; Multi-organ failure; Sudden death.

### Important:

- Grade 5 is the only appropriate Grade
- This AE is to be used in the situation where a death
  1. cannot be reported using a CTCAE v3.0 term associated with Grade 5, or
  2. cannot be reported within a CTCAE CATEGORY as 'Other (Specify)'

| BLOOD/BONE MARROW                                                 |                         |                                                                                                    |                                                                                   |                                                                               |                                                                                                                |       |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Page 1 of 1                                                       |                         |                                                                                                    |                                                                                   |                                                                               |                                                                                                                |       |
|                                                                   |                         | Grade                                                                                              |                                                                                   |                                                                               |                                                                                                                |       |
| Adverse Event                                                     | Short Name              | 1                                                                                                  | 2                                                                                 | 3                                                                             | 4                                                                                                              | 5     |
| Bone marrow cellularity                                           | Bone marrow cellularity | Mildly hypocellular or ≤25% reduction from normal cellularity for age                              | Moderately hypocellular or >25 – ≤50% reduction from normal cellularity for age   | Severely hypocellular or >50 – ≤75% reduction cellularity from normal for age | —                                                                                                              | Death |
| CD4 count                                                         | CD4 count               | <LLN – 500/mm <sup>3</sup><br><LLN – 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L                                      | <500 – 200/mm <sup>3</sup><br><0.5 – 0.2 x 10 <sup>9</sup> /L                     | <200 – 50/mm <sup>3</sup><br><0.2 x 0.05 – 10 <sup>9</sup> /L                 | <50/mm <sup>3</sup><br><0.05 x 10 <sup>9</sup> /L                                                              | Death |
| Haptoglobin                                                       | Haptoglobin             | <LLN                                                                                               | —                                                                                 | Absent                                                                        | —                                                                                                              | Death |
| Hemoglobin                                                        | Hemoglobin              | <LLN – 10.0 g/dL<br><LLN – 6.2 mmol/L<br><LLN – 100 g/L                                            | <10.0 – 8.0 g/dL<br><6.2 – 4.9 mmol/L<br><100 – 80g/L                             | <8.0 – 6.5 g/dL<br><4.9 – 4.0 mmol/L<br><80 – 65 g/L                          | <6.5 g/dL<br><4.0 mmol/L<br><65 g/L                                                                            | Death |
| Hemolysis (e.g., immune hemolytic anemia, drug-related hemolysis) | Hemolysis               | Laboratory evidence of hemolysis only (e.g., direct antiglobulin test [DAT, Coombs'] schistocytes) | Evidence of red cell destruction and ≥2 gm decrease in hemoglobin, no transfusion | Transfusion or medical intervention (e.g., steroids) indicated                | Catastrophic consequences of hemolysis (e.g., renal failure, hypotension, bronchospasm, emergency splenectomy) | Death |
| ALSO CONSIDER: Haptoglobin; Hemoglobin.                           |                         |                                                                                                    |                                                                                   |                                                                               |                                                                                                                |       |
| Iron overload                                                     | Iron overload           | —                                                                                                  | Asymptomatic iron overload, intervention not indicated                            | Iron overload, intervention indicated                                         | Organ impairment (e.g., endocrinopathy, cardiopathy)                                                           | Death |
| Leukocytes (total WBC)                                            | Leukocytes              | <LLN – 3000/mm <sup>3</sup><br><LLN – 3.0 x 10 <sup>9</sup> /L                                     | <3000 – 2000/mm <sup>3</sup><br><3.0 – 2.0 x 10 <sup>9</sup> /L                   | <2000 – 1000/mm <sup>3</sup><br><2.0 – 1.0 x 10 <sup>9</sup> /L               | <1000/mm <sup>3</sup><br><1.0 x 10 <sup>9</sup> /L                                                             | Death |
| Lymphopenia                                                       | Lymphopenia             | <LLN – 800/mm <sup>3</sup><br><LLN x 0.8 – 10 <sup>9</sup> /L                                      | <800 – 500/mm <sup>3</sup><br><0.8 – 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L                     | <500 – 200 mm <sup>3</sup><br><0.5 – 0.2 x 10 <sup>9</sup> /L                 | <200/mm <sup>3</sup><br><0.2 x 10 <sup>9</sup> /L                                                              | Death |
| Myelodysplasia                                                    | Myelodysplasia          | —                                                                                                  | —                                                                                 | Abnormal marrow cytogenetics (marrow blasts ≤5%)                              | RAEB or RAEB-T (marrow blasts >5%)                                                                             | Death |
| Neutrophils/granulocytes (ANC/AGC)                                | Neutrophils             | <LLN – 1500/mm <sup>3</sup><br><LLN – 1.5 x 10 <sup>9</sup> /L                                     | <1500 – 1000/mm <sup>3</sup><br><1.5 – 1.0 x 10 <sup>9</sup> /L                   | <1000 – 500/mm <sup>3</sup><br><1.0 – 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L                | <500/mm <sup>3</sup><br><0.5 x 10 <sup>9</sup> /L                                                              | Death |
| Platelets                                                         | Platelets               | <LLN – 75,000/mm <sup>3</sup><br><LLN – 75.0 x 10 <sup>9</sup> /L                                  | <75,000 – 50,000/mm <sup>3</sup><br><75.0 – 50.0 x 10 <sup>9</sup> /L             | <50,000 – 25,000/mm <sup>3</sup><br><50.0 – 25.0 x 10 <sup>9</sup> /L         | <25,000/mm <sup>3</sup><br><25.0 x 10 <sup>9</sup> /L                                                          | Death |

| GASTROINTESTINAL                                                                                                                             |                   |                                                                                                  |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                            |                                                            |       | Page 2 of 10 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------|--------------|
|                                                                                                                                              |                   | Grade                                                                                            |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                            |                                                            |       |              |
| Adverse Event                                                                                                                                | Short Name        | 1                                                                                                | 2                                                                                                                                                             | 3                                                                                                                                                                          | 4                                                          | 5     |              |
| Dental:<br>periodontal disease                                                                                                               | Periodontal       | Gingival recession or gingivitis; limited bleeding on probing; mild local bone loss              | Moderate gingival recession or gingivitis; multiple sites of bleeding on probing; moderate bone loss                                                          | Spontaneous bleeding; severe bone loss with or without tooth loss; osteonecrosis of maxilla or mandible                                                                    | —                                                          | —     |              |
| REMARK: Severe periodontal disease leading to osteonecrosis is graded as Osteonecrosis (avascular necrosis) in the MUSCULOSKELETAL CATEGORY. |                   |                                                                                                  |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                            |                                                            |       |              |
| Dental:<br>teeth                                                                                                                             | Teeth             | Surface stains; dental caries; restorable, without extractions                                   | Less than full mouth extractions; tooth fracture or crown amputation or repair indicated                                                                      | Full mouth extractions indicated                                                                                                                                           | —                                                          | —     |              |
| Dental:<br>teeth development                                                                                                                 | Teeth development | Hypoplasia of tooth or enamel not interfering with function                                      | Functional impairment correctable with oral surgery                                                                                                           | Maldevelopment with functional impairment not surgically correctable                                                                                                       | —                                                          | —     |              |
| Diarrhea                                                                                                                                     | Diarrhea          | Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline | Increase of 4 – 6 stools per day over baseline; IV fluids indicated <24hrs; moderate increase in ostomy output compared to baseline; not interfering with ADL | Increase of ≥7 stools per day over baseline; incontinence; IV fluids ≥24 hrs; hospitalization; severe increase in ostomy output compared to baseline; interfering with ADL | Life-threatening consequences (e.g., hemodynamic collapse) | Death |              |
| REMARK: Diarrhea includes diarrhea of small bowel or colonic origin, and/or ostomy diarrhea.                                                 |                   |                                                                                                  |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                            |                                                            |       |              |
| ALSO CONSIDER: Dehydration; Hypotension.                                                                                                     |                   |                                                                                                  |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                            |                                                            |       |              |
| Distension/bloating, abdominal                                                                                                               | Distension        | Asymptomatic                                                                                     | Symptomatic, but not interfering with GI function                                                                                                             | Symptomatic, interfering with GI function                                                                                                                                  | —                                                          | —     |              |
| ALSO CONSIDER: Ascites (non-malignant); Ileus, GI (functional obstruction of bowel, i.e., neuroconstipation); Obstruction, GI – Select.      |                   |                                                                                                  |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                            |                                                            |       |              |

| GASTROINTESTINAL                                                                                                                                                     |                      |                                                        |                                                                                                                |                                                                                                                                                  |                               |       | Page 10 of 10 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------|---------------|
|                                                                                                                                                                      |                      | Grade                                                  |                                                                                                                |                                                                                                                                                  |                               |       |               |
| Adverse Event                                                                                                                                                        | Short Name           | 1                                                      | 2                                                                                                              | 3                                                                                                                                                | 4                             | 5     |               |
| Ulcer, GI<br>– Select:<br>– Anus<br>– Cecum<br>– Colon<br>– Duodenum<br>– Esophagus<br>– Ileum<br>– Jejunum<br>– Rectum<br>– Small bowel NOS<br>– Stoma<br>– Stomach | Ulcer, GI – Select   | Asymptomatic, radiographic or endoscopic findings only | Symptomatic; altered GI function (e.g., altered dietary habits, oral supplements); IV fluids indicated <24 hrs | Symptomatic and severely altered GI function (e.g., inadequate oral caloric or fluid intake); IV fluids, tube feedings, or TPN indicated ≥24 hrs | Life-threatening consequences | Death |               |
| ALSO CONSIDER: Hemorrhage, GI – Select.                                                                                                                              |                      |                                                        |                                                                                                                |                                                                                                                                                  |                               |       |               |
| Vomiting                                                                                                                                                             | Vomiting             | 1 episode in 24 hrs                                    | 2 – 5 episodes in 24 hrs; IV fluids indicated <24 hrs                                                          | ≥6 episodes in 24 hrs; IV fluids, or TPN indicated ≥24 hrs                                                                                       | Life-threatening consequences | Death |               |
| ALSO CONSIDER: Dehydration.                                                                                                                                          |                      |                                                        |                                                                                                                |                                                                                                                                                  |                               |       |               |
| Gastrointestinal – Other (Specify, __)                                                                                                                               | GI – Other (Specify) | Mild                                                   | Moderate                                                                                                       | Severe                                                                                                                                           | Life-threatening; disabling   | Death |               |

| GASTROINTESTINAL                                                                                                                                                                                              |                                                    |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                  |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Page 6 of 10                                                                                                                                                                                                  |                                                    |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                  |       |
| Adverse Event                                                                                                                                                                                                 | Short Name                                         | Grade                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                  |       |
|                                                                                                                                                                                                               |                                                    | 1                                                                                                                                                                                                                    | 2                                                                                                                                                                                                                                                                               | 3                                                                                                                                                                                                                                           | 4                                                                                | 5     |
| Mucositis/stomatitis (clinical exam)<br>– <i>Select</i> :<br>– Anus<br>– Esophagus<br>– Large bowel<br>– Larynx<br>– Oral cavity<br>– Pharynx<br>– Rectum<br>– Small bowel<br>– Stomach<br>– Trachea          | Mucositis (clinical exam)<br>– <i>Select</i>       | Erythema of the mucosa                                                                                                                                                                                               | Patchy ulcerations or pseudomembranes                                                                                                                                                                                                                                           | Confluent ulcerations or pseudomembranes; bleeding with minor trauma                                                                                                                                                                        | Tissue necrosis; significant spontaneous bleeding; life-threatening consequences | Death |
| REMARK: Mucositis/stomatitis (functional/symptomatic) may be used for mucositis of the upper aero-digestive tract caused by radiation, agents, or GVHD.                                                       |                                                    |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                  |       |
| Mucositis/stomatitis (functional/symptomatic)<br>– <i>Select</i> :<br>– Anus<br>– Esophagus<br>– Large bowel<br>– Larynx<br>– Oral cavity<br>– Pharynx<br>– Rectum<br>– Small bowel<br>– Stomach<br>– Trachea | Mucositis (functional/symptomatic) – <i>Select</i> | <u>Upper aerodigestive tract sites</u> : Minimal symptoms, normal diet; minimal respiratory symptoms but not interfering with function<br><br><u>Lower GI sites</u> : Minimal discomfort, intervention not indicated | <u>Upper aerodigestive tract sites</u> : Symptomatic but can eat and swallow modified diet; respiratory symptoms interfering with function but not interfering with ADL<br><br><u>Lower GI sites</u> : Symptomatic, medical intervention indicated but not interfering with ADL | <u>Upper aerodigestive tract sites</u> : Symptomatic and unable to adequately aliment or hydrate orally; respiratory symptoms interfering with ADL<br><br><u>Lower GI sites</u> : Stool incontinence or other symptoms interfering with ADL | Symptoms associated with life-threatening consequences                           | Death |
| Nausea                                                                                                                                                                                                        | Nausea                                             | Loss of appetite without alteration in eating habits                                                                                                                                                                 | Oral intake decreased without significant weight loss, dehydration or malnutrition; IV fluids indicated <24 hrs                                                                                                                                                                 | Inadequate oral caloric or fluid intake; IV fluids, tube feedings, or TPN indicated ≥24 hrs                                                                                                                                                 | Life-threatening consequences                                                    | Death |
| ALSO CONSIDER: Anorexia; Vomiting.                                                                                                                                                                            |                                                    |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                  |       |

| CARDIAC GENERAL                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                             |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                        |                                                                                           |       | Page 1 of 3 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                             | Grade                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                        |                                                                                           |       |             |
| Adverse Event                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Short Name                  | 1                                                                                                                                                                                                                                | 2                                                                                                                                                                                                                                          | 3                                                                                                      | 4                                                                                         | 5     |             |
| NAVIGATION NOTE: Angina is graded as Cardiac ischemia/infarction in the CARDIAC GENERAL CATEGORY.                                                                                                                                                                                                  |                             |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                        |                                                                                           |       |             |
| Cardiac ischemia/infarction                                                                                                                                                                                                                                                                        | Cardiac ischemia/infarction | Asymptomatic arterial narrowing without ischemia                                                                                                                                                                                 | Asymptomatic and testing suggesting ischemia; stable angina                                                                                                                                                                                | Symptomatic and testing consistent with ischemia; unstable angina; intervention indicated              | Acute myocardial infarction                                                               | Death |             |
| Cardiac troponin I (cTnI)                                                                                                                                                                                                                                                                          | cTnI                        | —                                                                                                                                                                                                                                | —                                                                                                                                                                                                                                          | Levels consistent with unstable angina as defined by the manufacturer                                  | Levels consistent with myocardial infarction as defined by the manufacturer               | Death |             |
| Cardiac troponin T (cTnT)                                                                                                                                                                                                                                                                          | cTnT                        | 0.03 – <0.05 ng/mL                                                                                                                                                                                                               | 0.05 – <0.1 ng/mL                                                                                                                                                                                                                          | 0.1 – <0.2 ng/mL                                                                                       | 0.2 ng/mL                                                                                 | Death |             |
| Cardiopulmonary arrest, cause unknown (non-fatal)                                                                                                                                                                                                                                                  | Cardiopulmonary arrest      | —                                                                                                                                                                                                                                | —                                                                                                                                                                                                                                          | —                                                                                                      | Life-threatening                                                                          | —     |             |
| REMARK: Grade 4 (non-fatal) is the only appropriate grade. CTCAE provides three alternatives for reporting Death:<br>1. A CTCAE term associated with Grade 5.<br>2. A CTCAE 'Other (Specify, ___)' within any CATEGORY.<br>3. Death not associated with CTCAE term – Select in the DEATH CATEGORY. |                             |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                        |                                                                                           |       |             |
| NAVIGATION NOTE: Chest pain (non-cardiac and non-pleuritic) is graded as Pain – Select in the PAIN CATEGORY.                                                                                                                                                                                       |                             |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                        |                                                                                           |       |             |
| NAVIGATION NOTE: CNS ischemia is graded as CNS cerebrovascular ischemia in the NEUROLOGY CATEGORY.                                                                                                                                                                                                 |                             |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                        |                                                                                           |       |             |
| Hypertension                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Hypertension                | Asymptomatic, transient (<24 hrs) increase by >20 mmHg (diastolic) or to >150/100 if previously WNL; intervention not indicated<br><br>Pediatric: Asymptomatic, transient (<24 hrs) BP increase >ULN; intervention not indicated | Recurrent or persistent (≥24 hrs) or symptomatic increase by >20 mmHg (diastolic) or to >150/100 if previously WNL; monotherapy may be indicated<br><br>Pediatric: Recurrent or persistent (≥24 hrs) BP >ULN; monotherapy may be indicated | Requiring more than one drug or more intensive therapy than previously<br><br>Pediatric: Same as adult | Life-threatening consequences (e.g., hypertensive crisis)<br><br>Pediatric: Same as adult | Death |             |
| REMARK: Use age and gender-appropriate normal values >95 <sup>th</sup> percentile ULN for pediatric patients.                                                                                                                                                                                      |                             |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                        |                                                                                           |       |             |

| CARDIAC GENERAL                                                                                                  |                                        |                                                                                            |                                                                                 |                                                                                   |                                                                                                                                                            |       | Page 2 of 3 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------|
|                                                                                                                  |                                        | Grade                                                                                      |                                                                                 |                                                                                   |                                                                                                                                                            |       |             |
| Adverse Event                                                                                                    | Short Name                             | 1                                                                                          | 2                                                                               | 3                                                                                 | 4                                                                                                                                                          | 5     |             |
| Hypotension                                                                                                      | Hypotension                            | Changes, intervention not indicated                                                        | Brief (<24 hrs) fluid replacement or other therapy; no physiologic consequences | Sustained (≥24 hrs) therapy, resolves without persisting physiologic consequences | Shock (e.g., acidemia; impairment of vital organ function)                                                                                                 | Death |             |
| ALSO CONSIDER: Syncope (fainting).                                                                               |                                        |                                                                                            |                                                                                 |                                                                                   |                                                                                                                                                            |       |             |
| Left ventricular diastolic dysfunction                                                                           | Left ventricular diastolic dysfunction | Asymptomatic diagnostic finding; intervention not indicated                                | Asymptomatic, intervention indicated                                            | Symptomatic CHF responsive to intervention                                        | Refractory CHF, poorly controlled; intervention such as ventricular assist device or heart transplant indicated                                            | Death |             |
| Left ventricular systolic dysfunction                                                                            | Left ventricular systolic dysfunction  | Asymptomatic, resting ejection fraction (EF) <60 – 50%; shortening fraction (SF) <30 – 24% | Asymptomatic, resting EF <50 – 40%; SF <24 – 15%                                | Symptomatic CHF responsive to intervention; EF <40 – 20% SF <15%                  | Refractory CHF or poorly controlled; EF <20%; intervention such as ventricular assist device, ventricular reduction surgery, or heart transplant indicated | Death |             |
| NAVIGATION NOTE: Myocardial infarction is graded as Cardiac ischemia/infarction in the CARDIAC GENERAL CATEGORY. |                                        |                                                                                            |                                                                                 |                                                                                   |                                                                                                                                                            |       |             |
| Myocarditis                                                                                                      | Myocarditis                            | —                                                                                          | —                                                                               | CHF responsive to intervention                                                    | Severe or refractory CHF                                                                                                                                   | Death |             |
| Pericardial effusion (non-malignant)                                                                             | Pericardial effusion                   | Asymptomatic effusion                                                                      | —                                                                               | Effusion with physiologic consequences                                            | Life-threatening consequences (e.g., tamponade); emergency intervention indicated                                                                          | Death |             |
| Pericarditis                                                                                                     | Pericarditis                           | Asymptomatic, ECG or physical exam (rub) changes consistent with pericarditis              | Symptomatic pericarditis (e.g., chest pain)                                     | Pericarditis with physiologic consequences (e.g., pericardial constriction)       | Life-threatening consequences; emergency intervention indicated                                                                                            | Death |             |
| NAVIGATION NOTE: Pleuritic pain is graded as Pain – Select in the PAIN CATEGORY.                                 |                                        |                                                                                            |                                                                                 |                                                                                   |                                                                                                                                                            |       |             |
| Pulmonary hypertension                                                                                           | Pulmonary hypertension                 | Asymptomatic without therapy                                                               | Asymptomatic, therapy indicated                                                 | Symptomatic hypertension, responsive to therapy                                   | Symptomatic hypertension, poorly controlled                                                                                                                | Death |             |
| Restrictive cardiomyopathy                                                                                       | Restrictive cardiomyopathy             | Asymptomatic, therapy not indicated                                                        | Asymptomatic, therapy indicated                                                 | Symptomatic CHF responsive to intervention                                        | Refractory CHF, poorly controlled; intervention such as ventricular assist device, or heart transplant indicated                                           | Death |             |

| CARDIAC GENERAL                               |                                   |                                                                                                                                                       |                                                             |                                                                                         |                                                                                                                            |       | Page 3 of 3 |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------|
|                                               |                                   | Grade                                                                                                                                                 |                                                             |                                                                                         |                                                                                                                            |       |             |
| Adverse Event                                 | Short Name                        | 1                                                                                                                                                     | 2                                                           | 3                                                                                       | 4                                                                                                                          | 5     |             |
| Right ventricular dysfunction (cor pulmonale) | Right ventricular dysfunction     | Asymptomatic without therapy                                                                                                                          | Asymptomatic, therapy indicated                             | Symptomatic cor pulmonale, responsive to intervention                                   | Symptomatic cor pulmonale poorly controlled; intervention such as ventricular assist device, or heart transplant indicated | Death |             |
| Valvular heart disease                        | Valvular heart disease            | Asymptomatic valvular thickening with or without mild valvular regurgitation or stenosis; treatment other than endocarditis prophylaxis not indicated | Asymptomatic; moderate regurgitation or stenosis by imaging | Symptomatic; severe regurgitation or stenosis; symptoms controlled with medical therapy | Life-threatening; disabling; intervention (e.g., valve replacement, valvuloplasty) indicated                               | Death |             |
| Cardiac General – Other (Specify, __)         | Cardiac General – Other (Specify) | Mild                                                                                                                                                  | Moderate                                                    | Severe                                                                                  | Life-threatening; disabling                                                                                                | Death |             |

TABLA 1: Características de los pacientes oncológicos ingresados durante Abril – Diciembre del año 2016 en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez.

---

| <b>Sexo</b>                 | <b>Nº</b> | <b>%</b> |
|-----------------------------|-----------|----------|
| Masculino                   | 78        | 76.4     |
| Femenino                    | 24        | 23.5     |
| <b>Edad en años</b>         |           |          |
| 15 – 30                     | 16        | 15.6     |
| 31 – 50                     | 44        | 43.1     |
| ≥ 51                        | 42        | 41.1     |
| <b>Comorbilidades</b>       |           |          |
| Hipertensión arterial       | 22        | 21.6     |
| Diabetes Mellitus           | 4         | 3.9      |
| Hepatopatía crónica         | 2         | 2        |
| <b>Objetivo terapéutico</b> |           |          |
| Curativo                    | 34        | 33.3     |
| Paliativo                   | 68        | 66.6     |

---

Fuente: Ficha de recolección de información

TABLA 2: Tipos de cáncer de los pacientes oncológicos ingresados durante Abril – Diciembre del año 2016 en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez.

| Tipo de cáncer              |    |      |
|-----------------------------|----|------|
|                             | Nº | %    |
| Cáncer gástrico             | 44 | 43.1 |
| Cáncer de colon             | 30 | 29.4 |
| Cáncer de laringe           | 2  | 2    |
| Cáncer de esófago           | 2  | 2    |
| Cáncer de canal anal        | 2  | 2    |
| Cáncer de cavidad oral      | 4  | 3.9  |
| Cáncer de cabeza y cuello   | 2  | 2    |
| Cáncer de recto             | 10 | 9.8  |
| Cáncer de pene              | 4  | 3.9  |
| Cáncer de intestino delgado | 2  | 2    |

Fuente: Ficha de recolección de información

TABLA 3: Toxicidad aguda por 5 fluoruracilo durante Abril – Diciembre del año 2016 en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez.

|                                      | Nº | %    |
|--------------------------------------|----|------|
| <b>RAM Gastrointestinal</b>          |    |      |
| Náuseas/vómitos                      |    |      |
| Diarrea                              | 8  | 10   |
| STDB                                 | 2  | 2.5  |
| <b>RAM Mielosupresión</b>            |    |      |
| Linfopenia                           |    |      |
| Plaquetopenia                        | 8  | 40   |
| <b>RAM Cardíacas</b>                 |    |      |
| Dolor torácico inespecífico          | 12 | 100  |
| <b>Tiempo de ocurrencia</b>          |    |      |
| Menos de 24 hrs                      | 6  | 5.9  |
| 24-48 hrs                            | 72 | 70.6 |
| 48-72 hrs                            | 22 | 21.6 |
| 72-96 hrs                            | 2  | 2    |
| <b>Esquema recibido</b>              |    |      |
| Cisplatino/Fluoruracilo              | 66 | 64.7 |
| Oxaliplatino/Leucovorin/Fluoruracilo | 36 | 35.3 |
| <b>Número de ciclos</b>              |    |      |
| 1 a 2                                | 68 | 66.7 |
| 3 a 6                                | 22 | 21.6 |
| Más de 6                             | 12 | 11.8 |

Fuente: Ficha de recolección de información

TABLA 4: Edad y toxicidad aguda por 5 fluoruracilo durante Abril – Diciembre del año 2016 en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez.

| N: 102                      |              |       |             |
|-----------------------------|--------------|-------|-------------|
| Toxicidad aguda             | Edad en años |       |             |
|                             | 15-30        | 30-50 | mayor de 50 |
| Náuseas/vómitos             | 10           | 30    | 30          |
| Diarrea                     | 0            | 8     | 0           |
| STD                         | 0            | 0     | 2           |
| Linfopenia                  | 0            | 4     | 8           |
| Plaquetopenia               | 4            | 0     | 4           |
| Dolor torácico inespecífico | 2            | 4     | 6           |

Fuente: Ficha de recolección de información

TABLA 5: Número de ciclos y toxicidad aguda por 5 fluoruracilo durante Abril – Diciembre del año 2016 en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez.

| N: 102                      |                  |       |          |
|-----------------------------|------------------|-------|----------|
| Toxicidad aguda             | Número de ciclos |       |          |
|                             | 1 a 2            | 3 a 6 | más de 6 |
| Náuseas/vómitos             |                  |       |          |
| Diarrea                     |                  |       |          |
| STD                         |                  |       |          |
| Linfopenia                  | 12               | 0     | 0        |
| Plaquetopenia               | 4                | 0     | 4        |
| Dolor torácico inespecífico | 10               | 2     | 0        |

Fuente: Ficha de recolección de información

TABLA 6: Dosis diaria y toxicidad aguda por 5 fluoruracilo durante Abril –  
Diciembre del año 2016 en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez.

| N: 102                      |                           |                            |                              |
|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Toxicidad aguda             | Dosis de FU               |                            |                              |
|                             | 300-500 mg/m <sup>2</sup> | 500-1000 mg/m <sup>2</sup> | mayor 1000 mg/m <sup>2</sup> |
| Náuseas/vómitos             | 6                         | 26                         | 38                           |
| Diarrea                     | 0                         | 2                          | 6                            |
| STD                         | 0                         | 0                          | 2                            |
| Linfopenia                  | 0                         | 10                         | 2                            |
| Plaquetopenia               | 0                         | 2                          | 6                            |
| Dolor torácico inespecífico | 0                         | 4                          | 8                            |

Fuente: Ficha de recolección de información

TABLA 7: Tiempo de ocurrencia y toxicidad aguda por 5 fluoruracilo durante Abril –  
Diciembre del año 2016 en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez.

| N: 102                      |                            |           |           |           |
|-----------------------------|----------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Toxicidad aguda             | ¿Al cuánto tiempo ocurrió? |           |           |           |
|                             | 0 hrs                      | 24-48 hrs | 48-72 hrs | 72-96 hrs |
| Náuseas/vómitos             | 6                          | 52        | 12        | 0         |
| Diarrea                     | 0                          | 6         | 2         | 0         |
| STD                         | 0                          | 0         | 2         | 0         |
| Linfopenia                  | 0                          | 4         | 6         | 2         |
| Plaquetopenia               | 0                          | 4         | 4         | 0         |
| Dolor torácico inespecífico | 0                          | 8         | 4         | 0         |

Fuente: Ficha de recolección de información

TABLA 8: Esquema recibido y toxicidad aguda por 5 fluoruracilo durante Abril – Diciembre del año 2016 en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez.

---

| <b>N: 102</b>               |                         |                            |
|-----------------------------|-------------------------|----------------------------|
| <b>Toxicidad aguda</b>      | <b>Esquema recibido</b> |                            |
|                             | Cisplatino/FU           | Leucovorin/oxaliplatino/FU |
| Náuseas/vómitos             | 52                      | 18                         |
| Diarrea                     | 2                       | 6                          |
| STD                         | 2                       | 0                          |
| Linfopenia                  | 4                       | 8                          |
| Plaquetopenia               | 6                       | 2                          |
| Dolor torácico inespecífico | 6                       | 6                          |

---

Fuente: Ficha de recolección de información