

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

FACULTAD DE FARMACIA

INFORME DE PROYECTO DE GRADUACIÓN

Factores relacionados con el abandono del tratamiento de temozolomida en usuarios con glioblastoma multiforme en el Hospital México durante el periodo enero 2019-diciembre 2020

Estudiante: Karla Alvarado Azofeifa

Carné: B40238

Teléfono: 71024742

Correo: karli.96@hotmail.com

Integrantes del Comité asesor:

Dra. Angie León Salas, directora

Dra. Wendy Montoya Vargas, asesora

Dra. Carolina Chavarría Víquez, asesora

Noviembre 2021

Tribunal Examinador



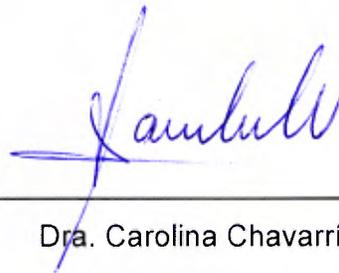
Dra. Angie León Salas

Directora



Dra. Wendy Montoya Vargas

Asesora



Dra. Carolina Chavarría Víquez

Asesora



Dra. Tatiana Cruz González

Lectora



Dra. María Soledad Quesada Morua

Lectora y quien preside

Karla A.

Karla Patricia Alvarado Azofeifa

Estudiante

1. RESUMEN

Problema de investigación: La temozolomida, quimioterapéutico oral utilizado en el Hospital México (HM), presenta efectos adversos poco tolerables por los pacientes. Sin embargo, las guías institucionales para manejar dichos efectos adversos no se actualizan desde 2015, y no se han contemplado posibles cambios en la premedicación de estos pacientes.

Justificación: La no adherencia a la temozolomida puede provocar respuestas inadecuadas al tratamiento. Sus efectos adversos afectan la calidad de vida del paciente, induciendo su abandono. Los protocolos para prevenir estos efectos adversos pueden mejorar las condiciones para los pacientes, por lo que el proyecto identificará las causas que inciden en el abandono, para proponer una actualización al protocolo actualmente vigente en el HM.

Relevancia: El estudio propondrá intervenciones que minimicen la falta de adherencia, orientadas principalmente a la actualización de los protocolos de premedicación utilizados actualmente en el HM para los efectos adversos de la temozolomida, mejorando así las condiciones en que se recibirá el tratamiento.

Objetivo: Describir los factores relacionados con el abandono del tratamiento de temozolomida en usuarios con glioblastoma multiforme en el HM, durante el período enero 2019 - diciembre 2020.

Metodología: Se propuso un análisis observacional retrospectivo del uso de temozolomida para el tratamiento del glioblastoma en el HM, durante el periodo enero 2019-diciembre 2020. Para esto, se realizó la revisión de expedientes, identificando causas que pudieron relacionarse con su abandono.

Resultados: Hubo un predominio masculino, y el promedio de edad de los pacientes fue de 54,5 años. Las náuseas, vómito, cefalea y artralgia fueron los efectos adversos que se presentaron con mayor frecuencia. La metoclopramida, dimenhidrinato, acetaminofén y trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) fueron los

medicamentos más utilizados para tratar o prevenir efectos adversos. Del total de 47 pacientes, un 53,2% abandonaron el tratamiento por diversas causas, y hubo un predominio de abandono en la adyuvancia del tratamiento. Las principales causas de abandono del tratamiento fueron la progresión de la enfermedad y la intolerancia por efectos adversos. Los principales síntomas causantes del abandono por intolerancia al tratamiento fueron las náuseas, vómitos, y cefalea. El promedio de sobrevida fue de 2,7 meses.

Conclusiones: El estudio demostró que una cantidad importante de pacientes del HM suspenden su terapia de temozolomida. Los abandonos por efectos adversos representaron un porcentaje notable, por lo que mejorar su manejo podría favorecer la adherencia de la terapia. La medicación utilizada para dichos síntomas no fue la recomendada por las guías actuales, por lo que hay espacio para la propuesta de mejoras en su manejo.

Recomendaciones: Como parte de las recomendaciones para la mejora de la adherencia al tratamiento con temozolomida, se propone una actualización al protocolo de premedicación de náuseas y vómitos actual del HM.

Cita bibliográfica: Alvarado Azofeifa K. Factores relacionados con el abandono del tratamiento de temozolomida en usuarios con glioblastoma multiforme en el Hospital México durante el periodo enero 2019-diciembre 2020 [Proyecto de Graduación para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia]. [San José, Costa Rica]: Universidad de Costa Rica; 2021.

Comité asesor: Dra. Angie León Salas, Dra. Wendy Montoya Vargas, Dra. Carolina Chavarría Víquez.

Palabras clave: Temozolomida, glioblastoma, reacciones adversas y efectos colaterales relacionados con medicamentos, adherencia terapéutica, premedicación.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	3
ABREVIATURAS	8
PROBLEMA DE ESTUDIO	9
JUSTIFICACIÓN	10
OBJETIVO GENERAL	12
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
MARCO TEÓRICO	13
METODOLOGÍA	29
RESULTADOS	34
DISCUSIÓN	59
CONCLUSIONES	75
RECOMENDACIONES	76
LIMITANTES	93
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	94
ANEXOS	111

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Frecuencias absolutas y relativas de la población usuaria de temozolomida, según grupos de edad y sexo, Hospital México, enero 2019 - diciembre 2020. **35**

Tabla 2. Frecuencias absolutas y relativas de la población usuaria de temozolomida, según medicamentos concomitantes utilizados y grupo ATC, Hospital México, enero 2019 - diciembre 2020. **38**

Tabla 3. Frecuencias absolutas y relativas de los casos reportados de efectos adversos por la población usuaria de temozolomida, y la población usuaria de temozolomida, según efectos adversos presentados, abordaje y sistema, Hospital México, enero 2019 - diciembre 2020. **42**

Tabla 4. Frecuencias absolutas y relativas de la cantidad de antieméticos utilizados, según medicamento y resolución, Hospital México, enero 2019 - diciembre 2020. **48**

Tabla 5. Frecuencias absolutas y relativas de la cantidad de analgésicos utilizados, según medicamento y resolución, Hospital México, enero 2019 - diciembre 2020. **51**

Tabla 6. Situación de abandono del tratamiento de la población usuaria de temozolomida, según paciente, Hospital México, enero 2019 - diciembre 2020. **55**

Tabla 7. Número de pacientes usuarios de temozolomida, según causa reportada de abandono, Hospital México, enero 2019 - diciembre 2020. **56**

Tabla 8. Frecuencias absolutas y relativas de la población usuaria de temozolomida, según comorbilidades crónicas presentadas, Hospital México, enero 2019 - diciembre 2020. **111**

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.** Selección de los expedientes según los criterios de inclusión y exclusión definidos. **34**
- Figura 2.** Número de pacientes usuarios de temozolomida, según comorbilidades crónicas presentadas, Hospital México, enero 2019 - diciembre 2020. **37**
- Figura 3.** Número de pacientes usuarios de temozolomida, según efectos adversos presentados a nivel de sistema nervioso y abordaje, Hospital México, enero 2019 - diciembre 2020. **45**
- Figura 4.** Número de pacientes usuarios de temozolomida, según efectos adversos presentados a nivel de tracto gastrointestinal y abordaje, Hospital México, enero 2019 - diciembre 2020. **46**
- Figura 5.** Porcentaje de pacientes usuarios de temozolomida que utilizaron antieméticos para controlar náusea y vómito, según medicamento y resolución, Hospital México, enero 2019 - diciembre 2020. **50**
- Figura 6.** Porcentaje de pacientes usuarios de temozolomida que utilizaron analgésicos para controlar dolor, según medicamento y resolución, Hospital México, enero 2019 - diciembre 2020. **53**
- Figura 7.** Porcentaje de pacientes usuarios de temozolomida, según abandono de tratamiento, Hospital México, enero 2019 - diciembre 2020. **56**
- Figura 8.** Porcentaje de pacientes que abandonaron tratamiento con temozolomida, según período de abandono de tratamiento, Hospital México, enero 2019 - diciembre 2020. **57**

2. ABREVIATURAS

5-HT3 5-hidroxitriptamina 3

AJCC American Joint Committee on Cancer

CBTRUS Central Brain Tumor Registry of the United States

CCSS Caja Costarricense de Seguro Social

EDUS Expediente Digital Único en Salud

EGFR Receptor del factor de crecimiento epidérmico

HM Hospital México

MTIC 3-metil-(triazeno-1-il)-imidazol-4-carboxamida

NK1 Neuroquinina 1

O6-MeG O6-metilguanina

OMS Organización Mundial de la Salud

PD-L1 Ligando de muerte programada 1

PSA Antígeno prostático específico

PTEN Fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato 3-fosfatasa

SIFA Sistema Integrado de Farmacia

SNC Sistema Nervioso Central

TERT Telomerasa transcriptasa inversa

TMP-SMX Trimetoprim-sulfametoxazol

TNM Tumor, nódulos, metástasis

VIH Virus de inmunodeficiencia humana

3. PROBLEMA DE ESTUDIO

La temozolomida es uno de los agentes quimioterapéuticos orales utilizados para el tratamiento del glioblastoma (gliomas grado IV según la Organización Mundial de la Salud (OMS)) concomitante y adyuvante con la radioterapia en el HM. Este medicamento presenta varios efectos adversos esperables y poco tolerables que pueden incidir en el incumplimiento o abandono de la terapia. Normalmente, estos efectos adversos son manejados con la premedicación adecuada, de manera que no se afecte la calidad de vida del paciente a la hora de tomar el tratamiento. Sin embargo, las guías institucionales establecidas en el HM para su manejo fueron actualizadas por última vez en el año 2015, sin incluir los efectos esperables de la temozolomida. Por ello, un análisis detallado de los expedientes de usuarios de los últimos 2 años es necesario para evidenciar la problemática actual de abandono del medicamento por efectos adversos, orientando así a la formulación de propuestas de premedicación adecuada para estos pacientes.

4. JUSTIFICACIÓN

Las terapias orales para el tratamiento del cáncer son cada vez más utilizadas en oncología. Han ayudado a mejorar la calidad de vida de los pacientes al reducir los efectos secundarios y las estancias hospitalarias, brindándoles un mayor control sobre su tratamiento, al tiempo que garantizan su eficacia. Sin embargo, al ser administrada por el paciente, es difícil para el prescriptor controlar la adecuada dosificación del tratamiento, pudiendo afectar de esta forma su eficacia. Así, los problemas de adherencia representan un riesgo asociado con esta vía de administración (1).

La no adherencia a la temozolomida puede provocar toxicidad y una respuesta inadecuada al tratamiento (2). Se han identificado asociaciones estadísticamente significativas entre la no adherencia a la medicación antineoplásica oral y los resultados clínicos y de utilización, incluida la progresión del cáncer, el aumento de síntomas, los efectos secundarios, más días de internamiento y peor supervivencia (3). Entonces, derivado del abandono y poca adherencia al tratamiento con temozolomida, el paciente podría experimentar complicaciones con su enfermedad y afectar su calidad de vida.

Otro factor a considerar es el costo del tratamiento con temozolomida. Este es un medicamento de alto costo y representa una carga significativa en los recursos financieros del sistema de atención médica. En Estados Unidos, por ejemplo, el costo del medicamento ronda entre \$1 600 y \$4 600 por mes, y el costo total del tratamiento adyuvante es de hasta \$9 000 durante el mismo periodo de tiempo (4). En Costa Rica, según el Sistema Integrado de Farmacia (SIFA) de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), el costo de 100 tabletas de temozolomida 100 mg es de ₡3 480 032.710, mientras que el costo de 100 tabletas de temozolomida 20 mg es de ₡789 742.380. Es por ello que el abandono del tratamiento o la mala adherencia provoca que no se utilice la totalidad del medicamento, generando pérdidas económicas importantes en un sistema de salud que está llamado a realizar un uso racional de sus recursos.

Finalmente, es conocido que los efectos adversos derivados de la quimioterapia pueden afectar la calidad de vida de sus usuarios, limitando su capacidad funcional para las actividades cotidianas. La profilaxis de estas reacciones adversas a partir de guías y protocolos establecidos permiten mejorar las condiciones en las que los pacientes reciben su tratamiento (5–7).

Por esto, al presentarse un importante abandono terapéutico por los pacientes usuarios de temozolomida en el HM, resulta primordial identificar las causas que pueden tener incidencia en dicho abandono. De esta forma, se generará una propuesta de actualización para el protocolo de abordaje de efectos adversos que está actualmente vigente en este centro hospitalario. Lo anterior con el fin de mejorar la calidad de vida de estos pacientes, quienes ya cuentan con un mal pronóstico debido a la enfermedad que padecen.

5. OBJETIVO GENERAL

Describir los factores relacionados con el abandono del tratamiento de temozolomida en usuarios con glioblastoma multiforme en el HM durante el período enero 2019 - diciembre 2020.

6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

6.1 Describir las principales características sociodemográficas y condiciones de salud de la población en estudio.

6.2 Describir los principales efectos adversos en la población en estudio.

6.3 Describir el esquema terapéutico utilizado por la población en estudio.

7. MARCO TEÓRICO

7.1 Generalidades del cáncer

El cáncer es un grupo de enfermedades que se caracterizan por la proliferación incontrolada de células anormales que invaden el tejido circundante y tienen el potencial de hacer metástasis (extenderse a otras partes del cuerpo). Los factores de riesgo ambientales y de estilo de vida, así como la susceptibilidad genética contribuyen al riesgo de un individuo de desarrollar cáncer (8).

El cáncer es la segunda causa de muerte más común a nivel mundial, y representó aproximadamente 9,6 millones de muertes en el 2018. Además, es la primera o segunda causa principal de muerte prematura (es decir, entre los 30 y los 69 años) en 134 de 183 países, y ocupa el tercer o cuarto lugar en 45 países adicionales. De las 15,2 millones de muertes prematuras por enfermedades no transmisibles en todo el mundo en 2016, 4,5 millones (29,8%) fueron por cáncer (9).

El cáncer es una enfermedad cuyos patrones y tendencias de mortalidad varían notablemente entre países y entre tipos específicos de enfermedad. Estas variaciones se deben a diferencias en los estilos de vida cambiantes y en las exposiciones locales a ciertos determinantes, así como al ambiente (por ejemplo, cambios sintéticos en el entorno físico, incluidas las condiciones estructurales que tienen impactos en la movilidad y la recreación, la dieta y la exposición a los contaminantes ambientales). Las disparidades y las brechas cada vez mayores entre los países y dentro de ellos, en los niveles de práctica médica e infraestructura sanitaria, también influyen en los patrones y tendencias divergentes de la mortalidad por cáncer (9).

En la mayoría de los países con un índice de desarrollo humano elevado, las tasas de mortalidad por cáncer están disminuyendo, principalmente como resultado de los éxitos recientes en la lucha contra los tipos de cáncer comunes mediante intervenciones eficaces para la prevención, la detección temprana y el

tratamiento. Por el contrario, en los países en transición, las tasas de mortalidad siguen aumentando, o estabilizándose para muchos tipos de cáncer, incluidos el cáncer de mama, próstata y colorrectal (9).

A nivel mundial, los factores de riesgo más importantes son agentes infecciosos, consumo de alcohol y tabaco, exposición a la luz solar, a radiación ultravioleta, a radiación ionizante y radiofrecuencia de campos electromagnéticos; dietas inadecuadas, obesidad, sedentarismo, carcinogénicos en la dieta, contaminación del aire, agua, suelo y alimentos; exposición laboral, y productos farmacéuticos hormonales. Las causas difieren notablemente entre los tipos de tumores (9).

7.1.1 Tipos de cáncer importantes a nivel mundial

El cáncer de pulmón es el tipo de cáncer más común en todo el mundo en términos de incidencia (2,1 millones de casos nuevos en 2018) y mortalidad (1,8 millones de muertes en 2018). La principal causa del cáncer de pulmón es el tabaquismo, que es responsable del 63% de las muertes globales por cáncer de pulmón y de más del 90% de las muertes por cáncer de pulmón en países donde el tabaquismo es prevalente en ambos sexos. Por lo tanto, las tendencias en la incidencia y la mortalidad por cáncer de pulmón están determinadas en gran medida por la exposición pasada al tabaquismo. En los hombres, las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón varían de un país a otro y casi invariablemente se correlacionan con la prevalencia del tabaquismo entre 20 y 30 años antes. En las mujeres, la epidemia del tabaquismo generalmente inició más tarde y esto se refleja en las tasas correspondientes (9).

Por su parte, el cáncer de mama es el cáncer que se diagnostica con mayor frecuencia en mujeres (2,1 millones de casos nuevos en 2018) y es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo (627 000 muertes en 2018). Las crecientes tasas de incidencia observadas en países de ingresos altos durante las últimas cinco décadas, y más recientemente en los países de ingresos

bajos, pueden atribuirse en parte a la prevalencia y distribución cambiantes de varios factores reproductivos y hormonales, incluida una tendencia hacia edades más tempranas en la menarquia, edades más tardías en el primer nacimiento y menor paridad. Estos cambios pueden explicar, en parte, el rápido aumento de las tasas de incidencia del cáncer de mama en varios países de Asia y en América Latina (9).

Por otra parte, el cáncer colorrectal es el tercer cáncer más común en ambos sexos en todo el mundo (1,8 millones de casos nuevos en 2018) y ocupa el segundo lugar en términos de mortalidad (880 000 muertes en 2018) (9).

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más común en hombres en todo el mundo, con un estimado de 1.3 millones de casos nuevos en 2018, lo que representa el 13.5% de los casos nuevos de cáncer en hombres. Es una causa menos importante de mortalidad y representó 360 000 muertes (6,7% de las muertes por cáncer en hombres) durante el mismo año. Un aumento en las tasas de incidencia de cáncer de próstata seguido de una disminución de estas, es atribuible al aumento en el uso y disponibilidad de la prueba del antígeno prostático específico (PSA) (9).

Para el caso del cáncer de estómago, se conoce que es el quinto tipo de cáncer más común a nivel mundial, con un estimado de 1 millón de casos nuevos durante el 2018 (5,7% de los casos nuevos de cáncer). Sin embargo, debido a que la supervivencia es baja, el cáncer de estómago ocupa el tercer lugar en términos de mortalidad (783 000 muertes en 2018). Cabe destacar que se ha observado una disminución constante de las tasas de incidencia y mortalidad del cáncer de estómago de manera constante durante más de cinco décadas en todas las regiones del mundo. La mayoría de los casos de cáncer de estómago son atribuibles a la infección por *Helicobacter pylori* (9).

Finalmente, el cáncer de cuello uterino es el cuarto tipo de cáncer más común en mujeres en todo el mundo en términos de incidencia y mortalidad, con

un estimado de 570 000 nuevos casos y 311 000 muertes en 2018. La infección por el virus del papiloma humano (VPH), en particular los tipos 16, 18, 31 y 45 del VPH, es una causa establecida de la enfermedad y se estima que causa todos los casos de cáncer de cuello uterino. Las tasas de incidencia y mortalidad del cáncer de cuello uterino han disminuido constantemente en la mayoría de los países en las últimas décadas como resultado de la detección de lesiones precancerosas mediante exámenes de detección, pero se han observado tasas crecientes en generaciones más jóvenes de mujeres en algunos países. (9).

7.1.2 Diagnóstico

Es necesaria una biopsia de un sitio primario o metastásico de una presunta malignidad para proporcionar una confirmación histológica de un diagnóstico de cáncer. Involucrar a un hematólogo oncólogo en las primeras etapas del diagnóstico de un paciente con cáncer puede ser útil para orientar las pruebas, los sitios de biopsia o las técnicas de biopsia adecuadas. Entre las técnicas de biopsia se incluyen la aspiración con aguja fina, la biopsia con aguja gruesa, la biopsia por escisión o la laparotomía, según el tipo de cáncer que se sospeche (8).

Las características de los cáncer encontradas en las biopsias, que no se reflejan en la etapa de estadificación, pueden usarse para indicar el pronóstico y guiar el tratamiento (10). Así, además de confirmar un diagnóstico de cáncer, la muestra de tejido biopsiado puede orientar las decisiones terapéuticas (8). Las características patológicas observadas en el examen histológico de rutina para algunos cáncer son muy importantes; los ejemplos incluyen la puntuación de Gleason para el cáncer de próstata y el grado de sarcomas. Las muestras de cáncer también deben enviarse para pruebas de diagnóstico molecular específicas, cuando sea apropiado. Los ejemplos incluyen pruebas para HER2 en cáncer de mama y gástrico; mutaciones K-ras y BRAF en cáncer colorrectal; mutaciones BRAF en melanoma; receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), mutaciones K-ras y gen de fusión ALK en cáncer de pulmón; y prueba de

expresión de ligando de muerte programada 1 (PD-L1) en una variedad de cáncer (10). Todos estos biomarcadores tienen implicaciones para la elección por parte del oncólogo de los agentes antineoplásicos utilizados durante la terapia (8).

7.1.3 Sistema de estadificación TNM de la American Joint Committee on Cancer

El sistema de estadificación más utilizado en el momento del diagnóstico es el sistema TNM (tumor, nódulos, metástasis). Las reglas para la estadificación de cáncer individuales las establece y publica el American Joint Committee on Cancer (AJCC). Los elementos utilizados para esta estadificación son la ubicación del tumor, su tamaño y el nivel de invasión tumoral (T). Para los nódulos, se considera la ausencia o presencia y extensión de metástasis ganglionares (N). Finalmente, se considera la presencia o no de metástasis (M). Una vez que se han determinado las designaciones TNM, se asigna una etapa general, ya sea I, II, III o IV. La estadificación clínica utiliza exámenes físicos, pruebas de laboratorio e imágenes, así como resultados de biopsias. La estadificación patológica se basa en los resultados de la cirugía. En algunos casos, se pueden usar otras clasificaciones para ciertos tipos de cáncer, como el sistema de estadificación de Ann Arbor para linfomas (10).

La estadificación precisa de los pacientes para determinar la extensión de su enfermedad es fundamental para determinar el pronóstico y orientar las decisiones de tratamiento. La estadificación a menudo implica imágenes radiográficas (como tomografía computarizada o tomografía por emisión de positrones) o visualización endoscópica o quirúrgica para determinar la afectación de órganos locales y distantes. Los marcadores tumorales séricos también tienen un papel en la estadificación de algunos cánceres (8).

Normalmente, los tumores sólidos en estadio temprano (estadios I y II) carecen de compromiso de los ganglios linfáticos y son curables. Los cánceres de órganos sólidos en estadio III a menudo se denominan localmente avanzados y suelen afectar a los ganglios linfáticos regionales. Los cánceres de órganos sólidos

metastásicos o en estadio IV son generalmente incurables, pero a menudo se pueden tratar. Sin embargo, algunos tumores sólidos, incluidos los cáncer colorrectal y de mama, y el melanoma con sitios metastásicos limitados, tienen potencial curativo con un enfoque de tratamiento multidisciplinario (8).

7.1.4 Tratamiento

El uso de fármacos citotóxicos, hormonas, antihormonas y agentes biológicos se ha convertido en un medio altamente especializado y cada vez más eficaz para tratar el cáncer, con terapia administrada y supervisada por el médico oncólogo o hematólogo (11). El tratamiento óptimo de los pacientes con cáncer a menudo requiere un enfoque multidisciplinario basado en equipos, con la colaboración de todos los proveedores de atención médica involucrados, incluidos cirujanos, oncólogos radioterapeutas, oncólogos médicos, radiólogos, farmacéuticos, enfermeras, trabajadores sociales, psicólogos y nutricionistas (8).

La selección de fármacos o protocolos específicos para varios tipos de cáncer generalmente se basa en los resultados de ensayos clínicos. Cada vez más, se identifican agentes nuevos que se dirigen a rutas moleculares específicas. Sin embargo, la resistencia a los medicamentos tanto inicial como adquirida sigue siendo un desafío. Los mecanismos descritos de resistencia a fármacos incluyen alteración del transporte de fármacos por membrana, aumento del metabolismo de fármacos, proteínas diana mutadas y bloqueo de la apoptosis debido a mutaciones en proteínas celulares (11).

Brindar atención centrada en el paciente con cáncer se extiende más allá de la formulación de planes de tratamiento; implica comprender su bienestar emocional, sus necesidades psicosociales y el reconocimiento de las barreras socioeconómicas que le pueden impedir una atención segura. De igual forma, la identificación temprana de la depresión o la ansiedad, sistemas de apoyo adecuados o la comprensión suficiente de los objetivos del diagnóstico y el tratamiento son cruciales para brindar atención oncológica humanística (8).

7.2 La situación del cáncer en Costa Rica

La mortalidad por cáncer en Costa Rica ha ido en aumento en las últimas cuatro décadas, superada solamente por enfermedades cardiovasculares (12). Esta prevalencia se ha manifestado con un promedio de 2.559 muertes entre los hombres y 2.035 muertes por año entre las mujeres. La evidencia de esto es que durante el año 2009 hubo 7.163 nuevos casos de cáncer en Costa Rica, y se esperaban 10.627 para 2020 (13). Por ello, esta enfermedad se mantiene como un importante reto para la salud pública.

La incidencia de cáncer se ha incrementado debido al aumento de factores que favorecen el desarrollo de tumores. En los últimos años, se han presentado en Costa Rica muchos cambios en su dinámica poblacional, aumentando la migración del campo a la ciudad y con esto los hábitos de vida inadecuados que perjudican la salud, como la mala alimentación, sedentarismo y abuso de ingesta de alcohol. El aumento en las detecciones también se relaciona a la mejora del acceso a servicios de salud y la tecnología diagnóstica disponible, incrementando el tamizaje, diagnósticos tempranos y tratamientos oportunos. La tasa de incidencia de cáncer ha aumentado más que la mortalidad por estos buenos resultados de diagnóstico y tratamiento (12).

El consumo de alcohol y tabaco, dietas inadecuadas, sedentarismo y causas ambientales son los principales factores de riesgo de cáncer en Costa Rica y en el mundo. Por lo tanto, la educación en salud a la población es importante, en todos los niveles de atención, en servicios de salud públicos y privados, y en la vida diaria (12).

Detectar los principales factores de riesgo facilita brindar educación en salud de manera oportuna y efectiva por grupo etéreo y género, en temas como actividad física, consecuencias del abuso de alcohol, drogas y tabaco; y nutrición adecuada. Es necesario fortalecer las políticas públicas en salud, estrategias

nacionales y planes estratégicos nacionales y específicos que permitan lograr un equilibrio adecuado entre la promoción de estilos de vida saludables, prevención y sus complicaciones, detección temprana, tratamiento y cuidados paliativos de la enfermedad (12).

La carcinogénesis también puede deberse a agentes infecciosos como el virus de hepatitis B y C, algunos papilomavirus humanos, virus Ebstein Barr, *Helicobacter pylori* y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) . La exposición a radiaciones, minerales y compuestos químicos son factores ambientales que aumentan el riesgo. La incidencia de cáncer también aumenta con el envejecimiento, pues se acumulan los factores de riesgo y los mecanismos de reparación celular ya no son tan eficientes (12).

Los factores de riesgo ambiental y ocupacional también conducen a una alta incidencia de cáncer entre los costarricenses. Estos factores de riesgo incluyen ocupaciones agrícolas y el uso de pesticidas (13). En las áreas urbanas de Costa Rica son muy utilizados los pesticidas, paraquat, arseniato de plomo y cobre. Por otro lado, en las áreas rurales de Costa Rica el uso de pesticidas es alto, y se utilizan piretroides, fenoxiácidos, propanil, fungicidas, formaldehído, paraquat, arseniato de plomo y cobre. El uso excesivo de paraquat y arseniato de plomo se ha relacionado con el cáncer de piel. Además, el cáncer de pulmón y los cánceres relacionados con hormonas femeninas se han relacionado con el uso intensivo de pesticidas en las zonas rurales entre los costarricenses. El cáncer también se ha relacionado con los trabajadores de las plantaciones bananeras, donde se utilizan formaldehído y fungicidas junto con los pesticidas más comunes (13).

Además del uso de pesticidas, se ha declarado un alto riesgo de cáncer entre los trabajadores agrícolas de Costa Rica, debido a la alta exposición a radiación ultravioleta durante la agricultura. Las neoplasias malignas de la piel y los labios son las más asociadas a esta problemática (13).

Hay 14 regiones en Costa Rica y, geográficamente, también existen diferencias en la ocurrencia de cáncer y tipos de cáncer entre los costarricenses. En las áreas urbanas del país, los cánceres de pulmón, colorrectal, mama, útero, ovario, próstata, testículo, riñón y vejiga fueron más visibles. En las regiones rurales, los cáncer de estómago, cuello uterino, pene y piel fueron más prevalentes. En áreas de cultivo excesivo de café, el cáncer de piel se diagnosticó con mayor frecuencia (13).

Para las mujeres costarricenses, en el año 2011, la incidencia del cáncer de piel destacó entre los 40 y 70 años de edad, seguido del cáncer de mama, cérvix, tiroides, gástrico y colon, respectivamente. Antes del año 2002, el cáncer gástrico ocupó el primer lugar en cuanto al índice de mortalidad en mujeres. A partir de ese año y hasta la fecha, el cáncer de mama se posiciona en el primer lugar, seguido del cáncer gástrico, colon, cérvix, pulmón, y en quinto lugar el cáncer hepático (12).

En los hombres costarricenses, la incidencia del cáncer de piel también ocupó el primer lugar en el año 2011, seguido del cáncer de próstata, gástrico y en cuarto lugar el cáncer de colon. Se ha incrementado la incidencia del cáncer de próstata, siendo más común en edades mayores a los 50 años. Desde ese año, el cáncer de próstata ha ocupado el primer lugar de incidencia en hombres, seguido por el cáncer de piel y en tercer lugar el de estómago. Actualmente, el cáncer gástrico ocasiona la mayor cantidad de muertes en hombres, y el cáncer de próstata ha ocupado el segundo lugar, pero su incidencia ha aumentado con una tendencia a mostrar cifras cercanas de mortalidad al cáncer gástrico. En tercer lugar se encuentra el cáncer de pulmón, muy frecuente en hombres entre 55 y 60 años, y de cuarto y quinto lugar, se ubican el cáncer de colon y hepático, respectivamente (12).

7.3 Generalidades del glioblastoma

Los glioblastomas son tumores que surgen del tejido de sostén del cerebro, o glía, que ayuda a mantener las neuronas del cerebro en su lugar y funcionando. Estos tumores se encuentran comúnmente en los hemisferios del cerebro, pero también se pueden encontrar en otras áreas de este órgano o en la médula espinal. Además, las características conectivas y de apoyo de la glía significan que los tumores en esta área del cerebro suelen ser altamente cancerosos, y las células se reproducen rápidamente debido al acceso a la gran red de vasos sanguíneos que se encuentran en la glía. Al glioblastoma multiforme también se le llama astrocitoma de grado IV (13).

Este tumor se describe clásicamente como un tumor de origen glial, de características infiltrativas, con nucleación atípica, alta actividad mitótica, proliferación vascular extensa y presencia de necrosis. Por lo general, tiene una localización supratentorial, con alguna incidencia a nivel cerebelar. Su presentación clínica depende de la localización anatómica, así como de sus características histológicas y moleculares (14).

El glioblastoma multiforme es el tumor primario maligno del Sistema Nervioso Central (SNC) más frecuente a nivel mundial. Corresponde al 14% de todos los tumores de SNC y al 48% de todos los tumores malignos de SNC. Estos últimos con una incidencia estimada en 7.08 por cada 100.000 habitantes según estadísticas del Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) (14).

La heterogeneidad de sus componentes, así como su alta resistencia al tratamiento lo colocan entre las neoplasias más agresivas y de peor pronóstico (14). El glioblastoma multiforme tiene un pronóstico muy precario con una supervivencia media de nueve a 12 meses después del primer diagnóstico (13), y la tasa de supervivencia a 5 años es de 6.8%, contribuyendo de manera desproporcionada a la mortalidad y morbilidad por cáncer (14). Además, tiene una edad promedio de aparición de 64 años, siendo poco común en niños. La incidencia es 1.6 veces mayor en hombres que en mujeres y 2.0 veces mayor en

caucásicos en comparación con africanos y afroamericanos, con menor incidencia en asiáticos e indios americanos (14).

Inicialmente, la Clasificación de Tumores de SNC de la OMS definió el glioblastoma multiforme como una entidad de origen astrocítico, grado IV, con dos variantes: el glioblastoma multiforme de células gigantes y el gliosarcoma. Desde entonces, se vinculan algunas alteraciones genéticas comunes en la génesis tumoral del glioblastoma multiforme, tales como amplificación del EGFR, supresión homocigota del gen p16INK4a, mutaciones del gen fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato 3-fosfatasa (PTEN), y pérdida de la heterocigosidad en el cromosoma 10q (14).

Si bien se reconocían las características moleculares expuestas anteriormente, estas no constituían criterios diagnósticos, sino que fueron utilizadas como marcadores de proliferación celular y determinantes de comportamiento biológico. En la última clasificación de Tumores de SNC de la OMS, publicada en 2016, se integran por primera vez criterios moleculares, cambio de particular relevancia para la definición del glioblastoma multiforme (14).

Adicionalmente, se agrega el glioblastoma multiforme tipo epitelioides, además del glioblastoma multiforme de células gigantes y el gliosarcoma. La variante epitelioides presenta células grandes con citoplasma eosinofílico y nucleolos prominentes, que se asemejan a las células del melanoma y células rabdoideas. Es más frecuente en niños y adultos jóvenes portando una mutación en el gen BRAF V600E. Usualmente carecen de otras características típicas, como mutaciones en el EGFR y pérdidas en el cromosoma 10 (14).

La variante glioblastoma multiforme de células pequeñas se caracteriza por células gliales monofórmicas, mientras que el gliosarcoma presenta componentes gliales y mesenquimales. Radiológica y clínicamente estas variables son indistinguibles y se requiere diagnóstico histopatológico (14).

Las principales vías de señalización alteradas en el glioblastoma multiforme son la vía P14ARF-MDM2-MDM4-P53, y la vía RTK-RAS-PI3K (14).

El glioblastoma multiforme se caracteriza por una alta tasa de recurrencia local (en el sitio de origen cerebral), por lo que el tratamiento de primera línea está constituido por la resección tumoral máxima, seguido de radioterapia y quimioterapia. La recurrencia se ha explicado por la presencia de clonas celulares pluripotenciales que infiltran el tejido circundante y son resistentes al tratamiento no quirúrgico (15).

7.3.1 La situación del glioblastoma en Costa Rica

En Costa Rica, las neoplasias representan la segunda causa de mortalidad. Dentro de esta, los tumores del SNC son responsables de aproximadamente 120 muertes cada año, siendo el más frecuente el glioblastoma multiforme debido a su agresividad (15).

Para el año 2012, del total de muertes por neoplasias en el país, un 2.67% correspondieron a neoplasias del SNC. De estos casos, entre un 50% y 70% fueron gliomas (tumor derivado de células gliales en el SNC), siendo el glioblastoma multiforme el subtipo de mayor incidencia, con pronóstico muy reservado por sus características histológicas y grado IV como mayor malignidad (16).

Al analizar datos epidemiológicos se destaca que la incidencia del glioblastoma multiforme es de 1,3 por cada 100,000 habitantes, reportándose en promedio, 51 casos por año entre todos los grupos etarios (14). Por su parte, la sobrevivencia promedio de los pacientes diagnosticados con esta enfermedad ronda los 400 días (15).

Cabe destacar que la mayor incidencia se presenta en la población adulta, comportamiento similar al establecido en estadísticas internacionales. Sin

embargo, no se cuenta con datos nacionales oficiales de la subclasificación de los glioblastomas multiformes, de acuerdo con los criterios moleculares establecidos por la OMS (14).

7.4 La temozolomida y su uso en glioblastoma multiforme

La temozolomida es un profármaco agente alquilante oral de la molécula 3-metil-(triazeno-1-il)-imidazol-4-carboxamida (MTIC), desarrollado por primera vez en la década de 1980 en la Universidad de Aston en Gran Bretaña. Recibió, en 1999, la aprobación de la FDA para el tratamiento del astrocitoma anaplásico recurrente, con la posterior aprobación para la terapia de primera línea del glioblastoma multiforme. También ha mostrado cierta actividad en pacientes con melanoma metastásico (17).

El mecanismo de acción se basa en la capacidad de sus metabolitos para depositar grupos metilo en bases guanina del ADN. Después de la administración oral, el profármaco temozolomida se absorbe en el intestino delgado y penetra fácilmente la barrera hematoencefálica debido a su pequeño tamaño (194 Da). Luego se somete a una conversión intracelular espontánea mediante hidrólisis en un potente agente metilante, MTIC, que metila nucleobases (17). La lesión citotóxica primaria producida es la O6-metilguanina (O6-MeG) (18). Finalmente, se forman mellas en el ADN, seguidas de apoptosis como consecuencia de que los mecanismos de reparación celular no pueden ajustarse a la base metilada (17).

La vida media de la temozolomida es de aproximadamente 1,8 horas, siendo la vida media activa del metabolito MTIC algo más prolongada. La temozolomida y sus metabolitos se excretan por vía renal (17).

Como otros agentes quimioterapéuticos, la temozolomida tiene un precio bastante elevado y estos costos pueden variar ampliamente de una región a otra. De hecho, la terapia con temozolomida puede costar decenas de miles de dólares, pero estos costos son comparables con otros tratamientos similares. Las ventas

mundiales de temozolomida rondan los mil millones de dólares estadounidenses anuales (17).

La temozolomida se administra la mayoría de ocasiones en combinación con radioterapia, seguida de una terapia de mantenimiento con temozolomida sola (19). Este esquema es más conocido como protocolo Stupp, planteado por Stupp et al. en el 2005. Consiste en la aplicación de radioterapia en fracciones diarias de 2 Gy, administradas 5 días a la semana durante 6 semanas, más temozolomida 75 mg/m² por día durante toda la radioterapia. Posteriormente, se administran seis ciclos de temozolomida adyuvante (150-200 mg/m² durante 5 días, durante cada ciclo de 28 días) (20).

Este estudio demostró que el protocolo mejoraba significativamente la supervivencia de pacientes con glioblastoma recién diagnosticado, por lo que se convirtió en el tratamiento estándar mundial para estos pacientes después de la cirugía (21). Por ello, este es el tratamiento de primera línea utilizado actualmente en el sistema de salud costarricense para glioblastoma multiforme (14,15). Además, en conjunto con radioterapia, ha logrado beneficios de supervivencia significativos para pacientes con glioblastoma, gliomas y tumores del SNC en general, ya que su tiempo de supervivencia promedio era de aproximadamente 1 año (22).

En el estudio anteriormente mencionado de de Stupp et al., se incluyó a 573 pacientes con glioblastoma, tratados con radioterapia de 60 Gy, y temozolomida 75 mg/m² por día. Después de un descanso de 4 semanas, se administraron hasta seis ciclos adicionales de temozolomida, a dosis de 150 mg/m² para el primer ciclo y luego 200 mg/m² para el resto de los ciclos. Se destaca dentro de los resultados que la mediana de supervivencia mejoró de 12,1 meses a 14,6 meses y la supervivencia a 2 años mejoró de 10,4% a 26,5% con la adición de temozolomida a la radioterapia (20).

Por otra parte, en el estudio RTOG 0424 se evaluó a 129 pacientes con gliomas de bajo grado y alto riesgo, tratados con radioterapia de 54 Gy durante 6 semanas, y temozolomida 75 mg/m² por día durante la radioterapia y hasta 12 ciclos de temozolomida adyuvante en dosis de 150 mg a 200 mg por m² por día. La tasa de supervivencia general a 3 años fue del 73,1%, que fue significativamente más alta que la tasa de supervivencia general del control histórico (23).

Finalmente, en el ensayo CATNON se evaluó a 748 pacientes adultos con glioma anaplásico no coeliminado 1p/19q, tratados con radioterapia hasta 59,4 Gy, temozolomida simultánea 75 mg/m² durante un máximo de 7 semanas, y temozolomida adyuvante (12 ciclos) 4 semanas después de la última radioterapia a una dosis de 150 mg/m² para el primer ciclo y 200 mg/m² para los ciclos posteriores. Se demostró una mejora en la mediana de supervivencia libre de progresión de 19 meses a 42,8 meses y la supervivencia general a 5 años de 44% a 56% con la adición de temozolomida adyuvante en comparación con no recibirlo (24).

7.4.1 Adherencia e impacto del tratamiento con temozolomida para glioblastoma

La temozolomida, como quimioterapéutico, se ha asociado a varios efectos adversos relevantes. Se ha encontrado que los efectos secundarios ocurren con mayor frecuencia en la fase inicial de la administración del fármaco, dentro de los primeros 6 ciclos (25). A nivel hematológico, se han estudiado reacciones adversas como linfopenia, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, pancitopenia, y anemia (25,26). El medicamento también parece aumentar la probabilidad de que el paciente sufra de infecciones oportunistas severas, principalmente neumonías por *Pneumocystis jirovecii* y *Pneumocystis carinii* (6,20,26). Como efectos no hematológicos, se han observado astenia, fatiga, dolor de cabeza, dolor, anorexia, constipación, náuseas, vómito y somnolencia (27). También, se observan convulsiones en menos del 7% de los pacientes (17). Otros efectos

adversos menos comunes son la hepatotoxicidad, alopecia, rubor facial, neurotoxicidad y reacciones dermatológicas (28).

La adherencia se define como la medida en que el comportamiento de una persona al tomar medicamentos se corresponde con las recomendaciones acordadas por el médico (29). Relacionado con lo anterior, se han determinado algunos problemas de adherencia al tratamiento con temozolomida por parte de los pacientes. En un estudio retrospectivo para evaluar la adherencia en 101 pacientes con tumores del SNC que estaban recibiendo temozolomida adyuvante, se determinó que la adherencia global se observó solo en el 75% de los pacientes. Las principales causas de incumplimiento fueron el retraso en el inicio de un nuevo ciclo y la administración inadecuada de medicamentos de apoyo, por lo que los efectos adversos no eran adecuadamente controlados y causaban incomodidad al paciente (2).

En otro estudio, que evaluaba la combinación de radioterapia y temozolomida para gliomas astrocíticos anaplásicos en 31 pacientes, el 39% de los participantes no completaron los 6 ciclos de temozolomida adyuvante. Entre las razones para no cumplir las pautas indicadas se encontraron la progresión temprana de la enfermedad confirmada o sospechada, los efectos secundarios relacionados con el tumor o el tratamiento, el incumplimiento, el rechazo y la pérdida del seguimiento de los participantes del estudio (30).

Como terapias profilácticas para la reducción de efectos adversos se ha sugerido el uso de varios medicamentos. Entre ellos se encuentran principalmente los antieméticos como ondansetrón, domperidona, y olanzapina (31); y los antibióticos (6), principalmente TMP-SMX.

8. METODOLOGÍA

Este estudio propuso el desarrollo de un análisis observacional retrospectivo del uso del medicamento temozolomida para el tratamiento del glioblastoma en el HM, durante el periodo enero 2019-diciembre 2020. Para esto, se realizó la revisión de expedientes, en los cuales se pretendía identificar características de su uso que pudieran relacionarse con el abandono de la terapia.

8.1 Población de estudio

Pacientes diagnosticados con glioblastoma multiforme en tratamiento con temozolomida, atendidos en el HM durante el periodo enero 2019 a diciembre 2020.

Debido a que el número de pacientes que utilizan la temozolomida en el HM es baja, se revisaron todos los expedientes con prescripción del medicamento en el periodo de tiempo indicado y que cumplieran con los criterios de inclusión, por lo tanto, se trabajó con la totalidad de la población. Se revisaron 51 expedientes en total.

8.2 Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años, hombres o mujeres, de cualquier etnia, atendidos en el HM, bajo tratamiento con temozolomida durante el periodo enero 2019 a diciembre 2020.
- Contar con expediente electrónico en el Expediente Digital Único en Salud (EDUS) desde el momento de la prescripción de la temozolomida.

8.3 Criterios de Exclusión

- Uso de otras terapias oncológicas para el tratamiento del glioblastoma multiforme.
- Diagnósticos de otros tipos de cáncer diferentes al glioblastoma multiforme durante el periodo de estudio.

- Pacientes que no cuenten con datos completos sobre el tratamiento utilizado para el glioblastoma multiforme y su adherencia, en el sistema EDUS.

8.4 Procedimiento

No se inscribieron pacientes, sino que se utilizaron expedientes médicos digitales existentes. Por tanto, se solicitó la exención del consentimiento informado.

Para la revisión de los expedientes, se obtuvo la lista de todos los pacientes que recibieron tratamiento de temozolomida, en el tiempo descrito, utilizando el SIFA y el EDUS. Para tener acceso a la información, se solicitó autorización del Comité Ético Científico del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia. Esta información se utilizó exclusivamente para el cumplimiento de los objetivos del presente estudio. A partir de esta información, se generó un listado que permitió identificar los criterios de inclusión y exclusión descritos anteriormente.

A los expedientes de los pacientes que fueron incluidos dentro del análisis, se les asignó un código numérico para su identificación, eliminando de esta forma cualquier elemento identificador (Ej: nombre o número de cédula), con el fin de mantener la confidencialidad de los datos.

Posteriormente, se realizó la revisión de los expedientes clínicos correspondientes para la identificación de información que permitiera determinar si el usuario abandonó el tratamiento con temozolomida en algún momento del proceso de atención. Primeramente, se realizó la revisión de los datos sociodemográficos de la población de estudio, y se recopiló la información en una tabla resumen como la siguiente:

<i>Código</i>	<i>Edad al inicio de la terapia (en años cumplidos)</i>	<i>Sexo</i>	<i>Diagnóstico médico</i>	<i>Comorbilidades (si aplica)</i>	<i>Evolución del diagnóstico</i>	<i>Otros tratamientos crónicos concomitantes</i>	<i>Fecha de inicio de la terapia con temozolomida (DD/MM/AA)</i>
-	-	-	-	-	-	-	

Posteriormente, se realizó la revisión de los datos sobre la presentación de efectos adversos y su tiempo de aparición en la población de estudio. Para esto se utilizó una tabla resumen como la siguiente:

<i>Código</i>	<i>Efecto(s) adverso(s) presentado(s) por el paciente (si aplica)</i>	<i>Fecha de aparición del efecto adverso (DD/MM/AA) (si aplica)</i>
-	Efecto adverso 1	-
	Efecto adverso 2	-

Los efectos adversos se clasificaron según su severidad a la hora de reportar los resultados, según los informes de Dynamed para la temozolomida.

En caso de que la persona usuaria no completara el tratamiento, se analizó la razón del abandono por medio de la lectura de las anotaciones realizadas en el expediente por el médico tratante. La información recolectada permitió completar los datos para las siguientes variables:

<i>Código</i>	<i>Esquema de tratamiento o indicado (mg y días de tratamiento)</i>	<i>Esquema de tratamiento utilizado por el paciente (mg y días de tratamiento)</i>	<i>Duración total del tratamiento o (días)</i>	<i>Fecha de suspensión o finalización de temozolomida (DD/MM/AA)</i>	<i>Tratamientos concomitantes utilizados para mejorar efectos adversos (si aplica)</i>	<i>¿Se controlaron los efectos adversos con dicho tratamiento? (Sí/No/NA)</i>	<i>¿El médico redujo la dosis para mejorar la tolerancia? (Sí/No)</i>	<i>¿El paciente abandonó la terapia debido a los efectos adversos presentados? (Sí/No/NA)</i>
-	-	-	-	-	Tratamiento 1	-	-	
					Tratamiento 2	-		

Los datos descriptivos recolectados se analizaron posteriormente mediante medidas de tendencia central, medidas de dispersión, agrupación de datos y gráficos que ilustraran la información obtenida. De esta manera, se visualizaron los diversos factores relacionados con el abandono de la terapia en los pacientes estudiados, así como las características de la población que utilizó el medicamento.

A partir de este análisis del abandono y las razones relacionadas al uso del medicamento, y como parte de las recomendaciones que pretende brindar el proyecto, se propusieron intervenciones que minimicen la falta de adherencia, orientadas principalmente a la actualización de los protocolos de premedicación utilizados actualmente en el HM para la temozolomida. De esta manera, se pretende que los protocolos se ajusten a la situación actual de uso del medicamento en el Hospital, y se actualice el manejo de los principales efectos adversos causados por el medicamento.

Toda la información que se obtuvo de los expedientes médicos que fueron incluidos en el estudio, fue codificada utilizando una serie numérica para su identificación. De esta forma se eliminó cualquier elemento identificador de la

persona usuaria del medicamento. Todo con el fin de mantener la confidencialidad de los datos.

En este estudio no se manejaron ni tejidos ni muestras biológicas.

9. RESULTADOS

Se realizó el análisis de 51 expedientes de pacientes que se encontraban en tratamiento con temozolomida. De estos, cuatro expedientes fueron excluidos: uno debido a que la paciente era menor de edad y tres que correspondían a pacientes con un diagnóstico distinto a glioblastoma multiforme. En la figura 1 se detalla la selección de expedientes según las características de inclusión y exclusión.

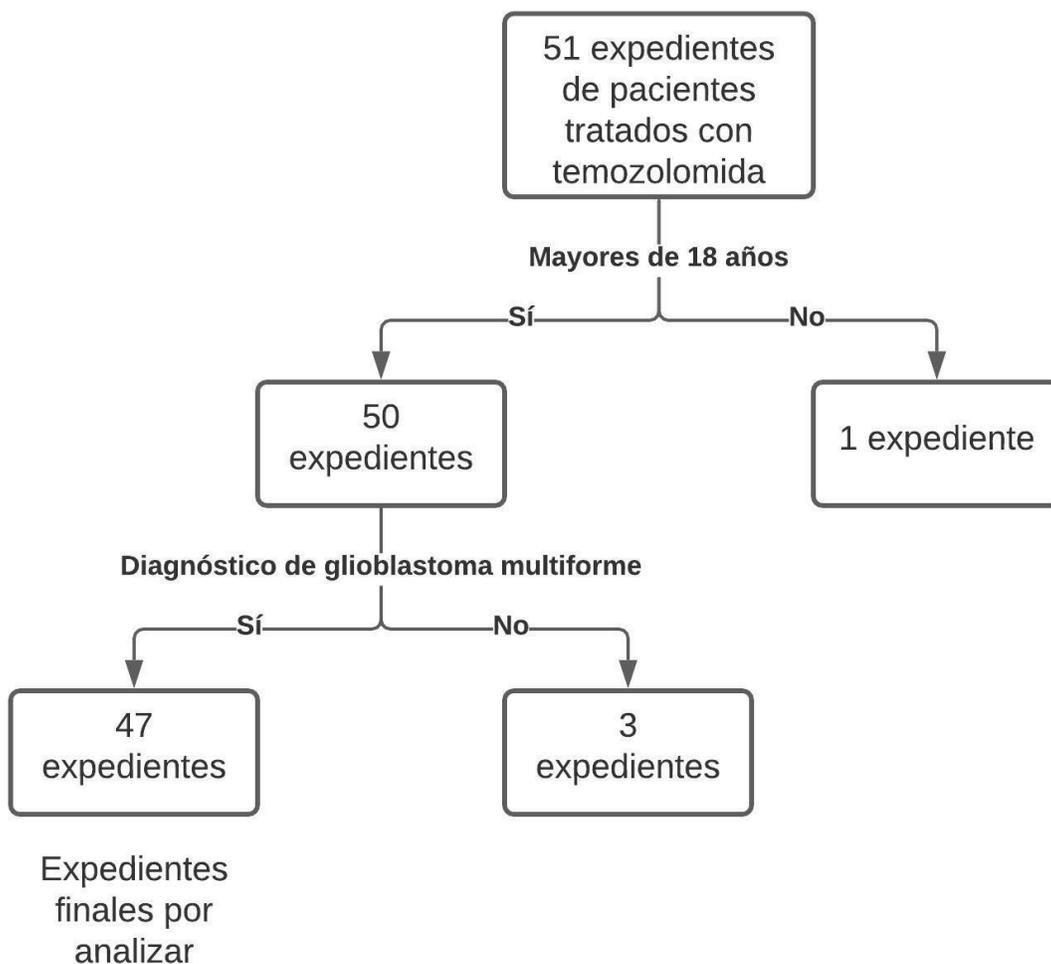


Figura 1. Selección de los expedientes según los criterios de inclusión y exclusión definidos.

9.1 Características sociodemográficas y condiciones de salud de la población en estudio

9.1.1 Edad y sexo de los pacientes usuarios de temozolomida

En general, se puede observar que, de los 47 pacientes con glioblastoma estudiados, un 38,3% (18 pacientes) son mujeres y un 61,7% (29 pacientes) son hombres. Además, la razón hombre:mujer fue de 1,61, mostrando así un predominio masculino en los resultados ($p = 0,017$). Con respecto a la edad de los pacientes, la mayoría de los incluidos en el estudio tienen una edad que oscila entre 51 y 70 años (66,0%) ($p = <0,0001$). El promedio de edad de los pacientes fue de 54,5 años, la moda de 57 años y la mediana de 56 años.

Tabla 1. Frecuencias absolutas y relativas de la población usuaria de temozolomida, según grupos de edad y sexo, Hospital México, enero 2019 - diciembre 2020.

Grupos de edad (años)	Número de pacientes		
	Total (%)	Femenino (%)	Masculino (%)
Total	47 (100,0)	18 (38,3)	29 (61,7)
18 - 30	2 (4,3)	1 (2,1)	1 (2,1)
31 - 40	6 (12,8)	3 (6,4)	3 (6,4)
41 - 50	6 (12,8)	2 (4,3)	4 (8,5)
51 - 60	17 (36,2)	7 (14,9)	10 (21,3)
61 - 70	14 (29,8)	5 (10,6)	9 (19,1)
71 - 80	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (2,1)

81 - 90	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (2,1)
---------	---------	---------	---------

Fuente: Elaboración propia.

9.1.2 Comorbilidades presentadas por pacientes usuarios de temozolomida

La hipertensión arterial (38,3%), la epilepsia lesional (36,2%) y las dislipidemias (21,3%) son las comorbilidades que más comúnmente se reportaron en los expedientes de los pacientes en tratamiento con temozolomida incluidos en el estudio. Para algunas enfermedades, como hipertrigliceridemia, asma, y osteoporosis, sólo se identificó un caso, por lo que se agruparon en la categoría “Otros” para facilitar su visualización (en la tabla 8 de anexos pueden apreciarse estas comorbilidades con mayor detalle). Se destaca que para 7 pacientes (14,9%) no se reporta ninguna otra patología crónica (figura 2).

El grupo de pacientes incluidos en el estudio con edades entre los 51 y los 70 años presentó la mayoría de casos de hipertensión arterial (88,9%), epilepsia lesional (76,5%), diabetes mellitus II (66,7%) y dislipidemias (100%). Para el caso de depresión, las edades de los pacientes con reportes en su expediente fue de entre 41 y 70 años, mientras que los 5 casos de hipotiroidismo se dieron en pacientes entre los 61 y los 70 años. El resto de enfermedades no se presentaron en grupos etáreos específicos.

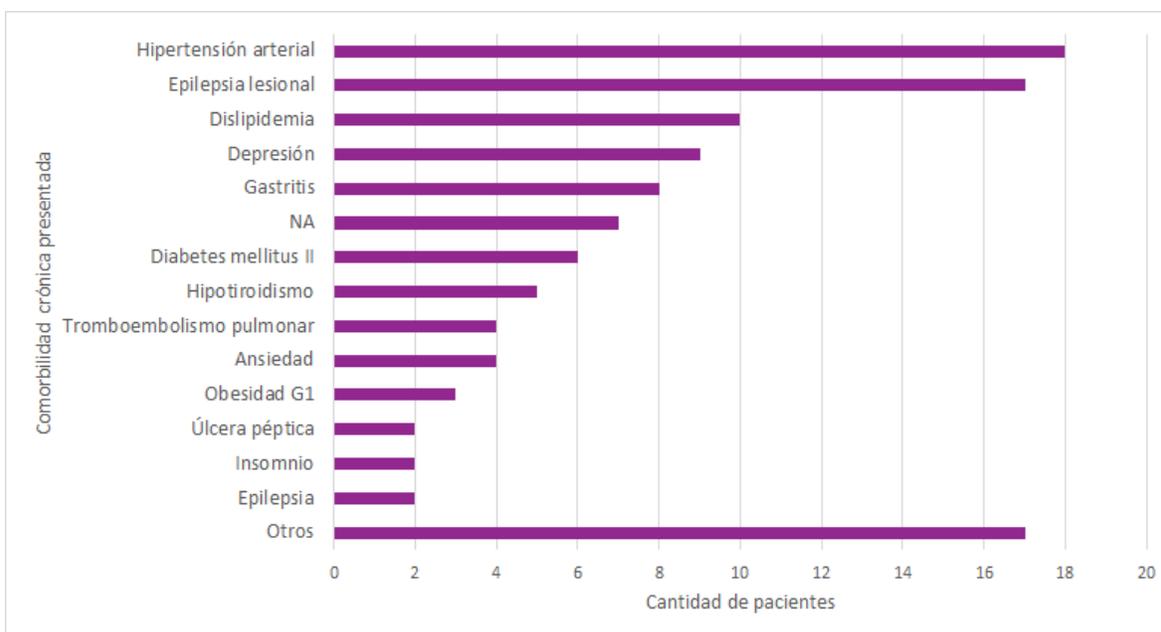


Figura 2. Número de pacientes usuarios de temozolomida, según comorbilidades crónicas presentadas, Hospital México, enero 2019 - diciembre 2020.

Fuente: Tabla 8.

9.1.3 Medicamentos concomitantes utilizados por pacientes usuarios de temozolomida

En la tabla 2 se registran los medicamentos concomitantes utilizados por los pacientes usuarios de temozolomida cuyos expedientes fueron incluidos en este análisis. Este dato fue recolectado con el fin de detectar interacciones con el antineoplásico que pudieran exacerbar sus efectos adversos. De todos los medicamentos, el más utilizado por los participantes fue el ácido valproico (14 pacientes), prescrito principalmente para el tratamiento de la epilepsia lesional causada propiamente por el glioblastoma (ver tabla 2) (32).

Tabla 2. Frecuencias absolutas y relativas de la población usuaria de temozolomida, según medicamentos concomitantes utilizados y grupo ATC, Hospital México, enero 2019 - diciembre 2020.

Medicamento concomitante utilizado	Número de pacientes que utilizaron el medicamento (%)
Total	47 (100)
<i>ATC A</i>	
Omeprazol	7 (14,9)
Metformina	4 (8,5)
Famotidina	2 (4,3)
Carbonato de calcio	1 (2,1)
Colecalciferol	1 (2,1)
Hidróxido de magnesio	1 (2,1)
Insulina glargina	1 (2,1)
Insulina glulisina	1 (2,1)
Insulina NPH	1 (2,1)
Glimepirida	1 (2,1)
<i>ATC C</i>	
Irbesartán	9 (19,1)
Enalapril	8 (17,0)

Lovastatina	8 (17,0)
Hidroclorotiazida	6 (12,8)
Atenolol	4 (8,5)
Amlodipino	2 (4,3)
Bisoprolol	1 (2,1)
Furosemida	1 (2,1)
Gemfibrozilo	1 (2,1)

ATC N

Ácido valproico	14 (29,8)
Fenitoína	6 (12,8)
Clonazepam	4 (8,5)
Fluoxetina	3 (6,4)
Venlafaxina	3 (6,4)
Amitriptilina	2 (4,3)
Lamotrigina	2 (4,3)
Acetaminofén	1 (2,1)
Alprazolam	1 (2,1)
Duloxetina	1 (2,1)
Escitalopram	1 (2,1)

Fenobarbital	1 (2,1)
Haloperidol	1 (2,1)
Lorazepam	1 (2,1)
Risperidona	1 (2,1)
Tramadol	1 (2,1)
<i>ATC B-H-M-R</i>	
Enoxaparina	5 (10,6)
Levotiroxina	5 (10,6)
Ácido alendrónico	1 (2,1)
Beclometasona	1 (2,1)
Desmopresina	1 (2,1)
Difenhidramina	1 (2,1)
Ibuprofeno	1 (2,1)
Prednisolona	1 (2,1)
Salbutamol	1 (2,1)

Fuente: Elaboración propia.

9.2 Principales efectos adversos en la población en estudio

Al analizar los expedientes médicos se destaca que las náuseas (57,4%), el vómito (42,6%), la cefalea (40,4%) y la artralgia (19,1%) fueron los efectos adversos que se presentaron con mayor frecuencia.

Cabe subrayar que, de los 135 reportes de efectos adversos, solo el 61,5% (83 reportes) fueron tratados con algún tipo de medicación, mientras que el otro 38,5% (52 reportes) no se abordaron con medicamentos, mostrando así un predominio de efectos adversos tratados en los resultados ($p = 0,01$).

De los 30 tipos de efectos adversos asociados con la temozolomida en el estudio, 23 se consideran graves (76,7%), 4 se consideran moderados (13,3%), y 3 efectos se consideran leves (10,0%), mostrando así un predominio de efectos graves en los resultados ($p = <0,0001$).

Del sistema gastrointestinal, se destaca que las náuseas y vómitos representaron un 20,0% y un 14,8%, respectivamente, de los casos de efectos adversos manifestados por los pacientes (tabla 3), y, junto con la cefalea, fueron los efectos adversos de mayor importancia durante la realización del proyecto ($p = <0,0001$). Otros efectos adversos importantes fueron anorexia (6,7%), estreñimiento (4,4%), diarrea (2,2%), y dolor abdominal (0,7%). Tomando en cuenta la totalidad de pacientes estudiados, 27 de 47 pacientes presentaron náuseas (57,4%), 20 vómito (42,6%), 9 anorexia (19,1%) 6 estreñimiento (12,8%), 3 diarrea (6,4%), y 1 dolor abdominal (2,1%) (tabla 3).

Con respecto a los efectos adversos del sistema nervioso, la cefalea representó un 14,1% del número de efectos adversos manifestados por los pacientes (tabla 3), y, junto con las náuseas y vómitos, fueron los efectos adversos de mayor importancia durante la realización del proyecto ($p = <0,0001$). Otros efectos adversos que se presentaron en un número importante son fatiga, mareo, insomnio, depresión, somnolencia, inestabilidad de la marcha, ansiedad y pérdida de memoria. Por otro lado, si se realiza el análisis considerando la totalidad de pacientes estudiados, 19 de 47 pacientes incluidos en el estudios presentaron cefalea (40,4%), 8 fatiga (17,0%), y 4 mareo (8,5%) (tabla 3).

En el sistema musculoesquelético, el efecto adverso mayormente reportado fue la artralgia, correspondiendo a un 6,7% de los efectos adversos en general, y a

9 de 47 pacientes analizados. Otros efectos presentados fueron astenia y dolor de espalda.

En el caso de los efectos adversos relacionados con el sistema hematológico, la trombocitopenia fue el efecto que se reportó en mayor grado en los expedientes analizados. Correspondió a un 2,2% de los efectos adversos reportados y a 3 de los 47 pacientes cuyos casos fueron analizados. Otros efectos presentados fueron linfopenia y leucopenia.

Finalmente, el déficit visual, xeroftalmia, exantema facial, rash, tos seca, sinusitis, ganancia de peso, edema y fiebre, representaron cada uno un 0,7% de los casos de efectos adversos manifestados por los pacientes. Tomando en cuenta la totalidad de pacientes estudiados, 1 de 47 pacientes (2,1%) presentaron cada síntoma.

Tabla 3. Frecuencias absolutas y relativas de los casos reportados de efectos adversos por la población usuaria de temozolomida, y la población usuaria de temozolomida, según efectos adversos presentados, abordaje y sistema, Hospital México, enero 2019 - diciembre 2020.

Efecto adverso presentado	Severidad	Por cantidad de casos			Por número de pacientes (%)
		Total (%)	Con tratamiento (%)	Sin tratamiento (%)	
Total	-	135 (100,0)	83 (61,5)	52 (38,5)	47 (100,0)

Tracto gastrointestinal

Náuseas	G	27 (20,0)	24 (17,8)	3 (2,2)	27 (57,4)
Vómito	G	20 (14,8)	20 (14,8)	0 (0,0)	20 (42,6)
Anorexia	G	9 (6,7)	0 (0,0)	9 (6,7)	9 (19,1)
Estreñimiento	G	6 (4,4)	3 (2,2)	3 (2,2)	6 (12,8)
Diarrea	G	3 (2,2)	1 (0,7)	2 (1,5)	3 (6,4)
Dolor abdominal	G	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (2,1)

Sistema nervioso

Cefalea	G	19 (14,1)	14 (10,4)	5 (3,7)	19 (40,4)
Fatiga	G	8 (5,9)	1 (0,7)	7 (5,2)	8 (17,0)
Mareo	G	4 (3,0)	4 (3,0)	0 (0,0)	4 (8,5)
Insomnio	L	3 (2,2)	2 (1,5)	1 (0,7)	3 (6,4)
Inestabilidad de la marcha	G	2 (1,5)	0 (0,0)	2 (1,5)	2 (4,3)
Somnolencia	G	2 (1,5)	0 (0,0)	2 (1,5)	2 (4,3)
Depresión	M	2 (1,5)	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (4,3)
Pérdida de memoria	G	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (2,1)
Ansiedad	G	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (2,1)

Sistema musculoesquelético

Artralgia	G	9 (6,7)	7 (5,2)	2 (1,5)	9 (19,1)
Astenia	G	3 (2,2)	0 (0,0)	3 (2,2)	3 (6,4)
Dolor de espalda	G	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (2,1)

Sistema hematológico

Trombocitopenia	G	3 (2,2)	0 (0,0)	3 (2,2)	3 (6,4)
Leucopenia	M	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (2,1)
Linfopenia	G	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (2,1)

Otros sistemas

Déficit visual	G	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (2,1)
Exantema facial	M	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (2,1)
Ganancia de peso	L	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (2,1)
Edema	M	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (2,1)
Tos seca	G	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (2,1)
Xeroftalmia	G	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (2,1)
Fiebre	G	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (2,1)
Rash	G	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (2,1)

Sinusitis	L	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (2,1)
-----------	---	---------	---------	---------	---------

G: Grave; M: Moderado; L: Leve.

Fuente: Elaboración propia

Para los efectos adversos que se generan en el sistema nervioso, se presentaron 42 casos de efectos adversos en este nivel y que fueron asociados con el uso de temozolomida. De ese total, un 54,8% (23 casos) fueron tratados y un 45,2% (19 casos) no fueron tratados, sin embargo, no hay diferencia estadísticamente significativa entre estos resultados ($p = 0,255$).

La cefalea fue el efecto adverso predominante en el sistema nervioso (45,2%) y muestra una diferencia significativa con respecto a los otros efectos adversos reportados en este sistema ($p = <0,0001$). Otros efectos adversos presentes en este nivel fueron fatiga (19,0%), mareo (9,5%), insomnio (7,1%); depresión, somnolencia e inestabilidad de la marcha (4,8% cada uno); y ansiedad y pérdida de memoria (2,4% cada uno) (figura 3).

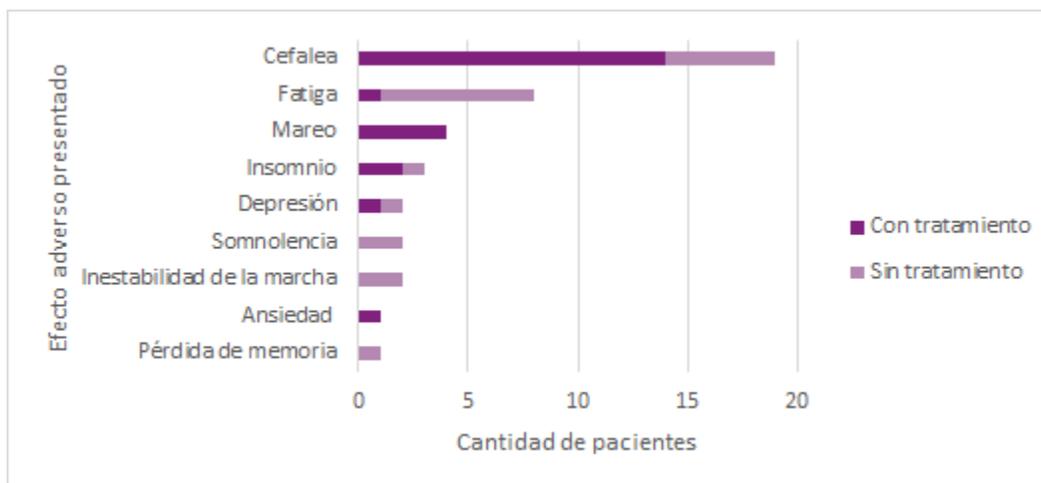


Figura 3. Número de pacientes usuarios de temozolomida, según efectos adversos presentados a nivel de sistema nervioso y abordaje, Hospital México, enero 2019 - diciembre 2020.

Fuente: Tabla 3.

Para los efectos adversos que se generaron en el tracto gastrointestinal, se presentaron 66 casos de efectos adversos que fueron asociados con el uso de temozolomida. De ese total, un 74,2% (49 casos) fueron tratados y un 25,8% (17 casos) no fueron tratados, mostrando así un predominio de casos tratados en los resultados ($p = <0,0001$).

Las náuseas y vómitos fueron los efectos adversos predominantes en el tracto gastrointestinal (40,9% y 30,3% respectivamente) y muestra una diferencia significativa con respecto a los otros efectos adversos reportados en este sistema ($p = <0,0001$). Otros efectos adversos presentados en este nivel fueron anorexia (13,6%), estreñimiento (9,1%), diarrea (4,5%), y dolor abdominal (1,5%) (figura 4).

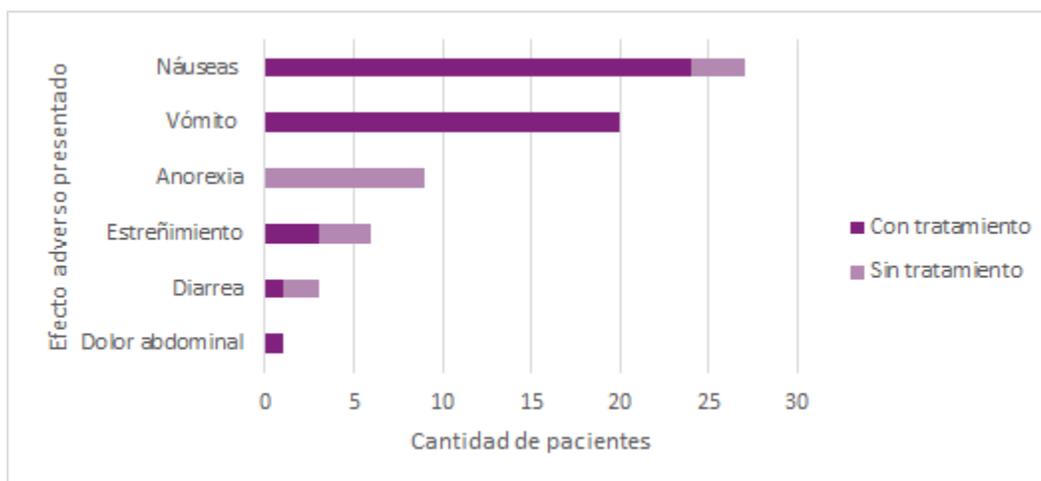


Figura 4. Número de pacientes usuarios de temozolomida, según efectos adversos presentados a nivel de tracto gastrointestinal y abordaje, Hospital México, enero 2019 - diciembre 2020.

Fuente: Tabla 3.

En el sistema musculoesquelético se presentaron 13 casos de efectos adversos que fueron asociados con el uso de temozolomida. De ese total, un 61,5% (8 casos) fueron tratados y un 38,5% (5 casos) no fueron tratados, sin embargo, no hay diferencia estadísticamente significativa entre dichos datos ($p = 0,291$). La artralgia fue el efecto adverso predominante en el sistema musculoesquelético (69,2%) ($p = 0,018$). La astenia (23,1%) y dolor de espalda (7,7%) también se presentaron en este nivel.

En el sistema hematológico se presentaron 5 casos de efectos adversos que fueron asociados con el uso de temozolomida. De ese total, ningún caso fue tratado. La trombocitopenia fue el efecto adverso predominante en el sistema hematológico (60%), sin embargo, no muestra una diferencia significativa con respecto a los otros efectos adversos reportados en este sistema ($p = 0,301$). La leucopenia y la linfopenia representaron cada uno un 20% de los eventos presentados a este nivel.

Se presentaron 9 casos de efectos adversos en otros sistemas, que fueron asociados con el uso de temozolomida, incluyendo el sistema oftálmico, respiratorio, dermatológico, cardiovascular, y metabólico. De ese total, un 33,3% (3 casos) fueron tratados y un 66,7% (6 casos) no fueron tratados, sin embargo, no hay diferencia estadísticamente significativa entre estos resultados ($p = 0,508$).

9.3 Esquema terapéutico utilizado por la población en estudio

9.3.1 Prescripción de medicación para controlar efectos adversos causados por temozolomida

Del total de expedientes de pacientes estudiados (47), un 93,6% recibieron algún tipo de medicación para controlar los posibles efectos adversos de la

temozolomida, y un 6,4% (3 casos) no recibieron medicación, mostrando así un predominio de pacientes tratados en los resultados ($p = <0,0001$).

9.3.2 Medicamentos utilizados para controlar efectos adversos relacionados con el uso de temozolomida

Para los antieméticos que se utilizaron para tratar náuseas y vómitos causados por temozolomida, la tabla 4 permite observar que se prescribieron en un total de 67 casos. De ese total, solamente un 35,8% (24 casos) mejoraron, mostrando así un predominio de casos no resueltos en los resultados ($p = 0,012$).

Tabla 4. Frecuencias absolutas y relativas de la cantidad de antieméticos utilizados, según medicamento y resolución, Hospital México, enero 2019 - diciembre 2020.

Medicamento utilizado	Indicación prescrita	Cantidad de antieméticos utilizados		
		Total (%)	Efecto adverso resuelto (%)	Efecto adverso no resuelto (%)
Total		67 (100,0)	24 (35,8)	43 (64,2)
Metoclopramida	10 mg TID VO	29 (43,3)	11 (16,4)	18 (26,9)
	10 mg BID SC	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (1,5)
Dimenhidrinato	50 mg TID VO	18 (26,9)	5 (7,5)	13 (19,4)
	50 mg BID VO	2 (3,0)	1 (1,5)	1 (1,5)
	50 mg QID VO	2 (3,0)	0 (0,0)	2 (3,0)
	25 mg TID VO	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (1,5)
Prednisolona	20 mg QD por 15	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0,0)

	días VO			
	50 mg QD por 5 días VO	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0,0)
	25mg QD por 5 días VO	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0,0)
	5 mg por 5 días cada ciclo VO	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (1,5)
	25 mg QD por 5 días por ciclo VO	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (1,5)
	20 mg QD por 10 días VO	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (1,5)
Granisetron	3 mg por 1 día por ciclo IV	2 (3,0)	0 (0,0)	2 (3,0)
	3 mg QD por 5 días por ciclo IV	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0,0)
Ondansetrón	8 mg BID por 5 días por ciclo VO	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0,0)
	8 mg QD por 5 días por ciclo VO	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0,0)
Butilbromuro de hioscina	10 mg TID VO	2 (3,0)	1 (1,5)	1 (1,5)
Aprepitant	125 mg día 1, 80 mg días 2 y 3, por ciclo VO	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (1,5)

QD: Cada día; *BID*: Dos veces al día; *TID*: Tres veces al día; *QID*: Cuatro veces al día; *VO*: Vía oral; *SC*: Vía subcutánea; *IV*: Vía intravenosa.

Fuente: Elaboración propia.

Igualmente, se puede evidenciar que la metoclopramida (44,8%) y el dimenhidrinato (34,3%) fueron los antieméticos más utilizados en el periodo de estudio, y muestran una diferencia significativa con respecto a los otros antieméticos reportados ($p = <0,0001$). En la figura 5 puede observarse la efectividad de los antieméticos utilizados, donde el ondansetrón resolvió la totalidad de los casos en los que se utilizó, seguido de la prednisolona y butilbromuro de hioscina, que resolvieron la mitad. El resto de medicamentos no llegaron a resolver ni el 50% de los casos en los que fueron utilizados, mostrando una baja eficacia.

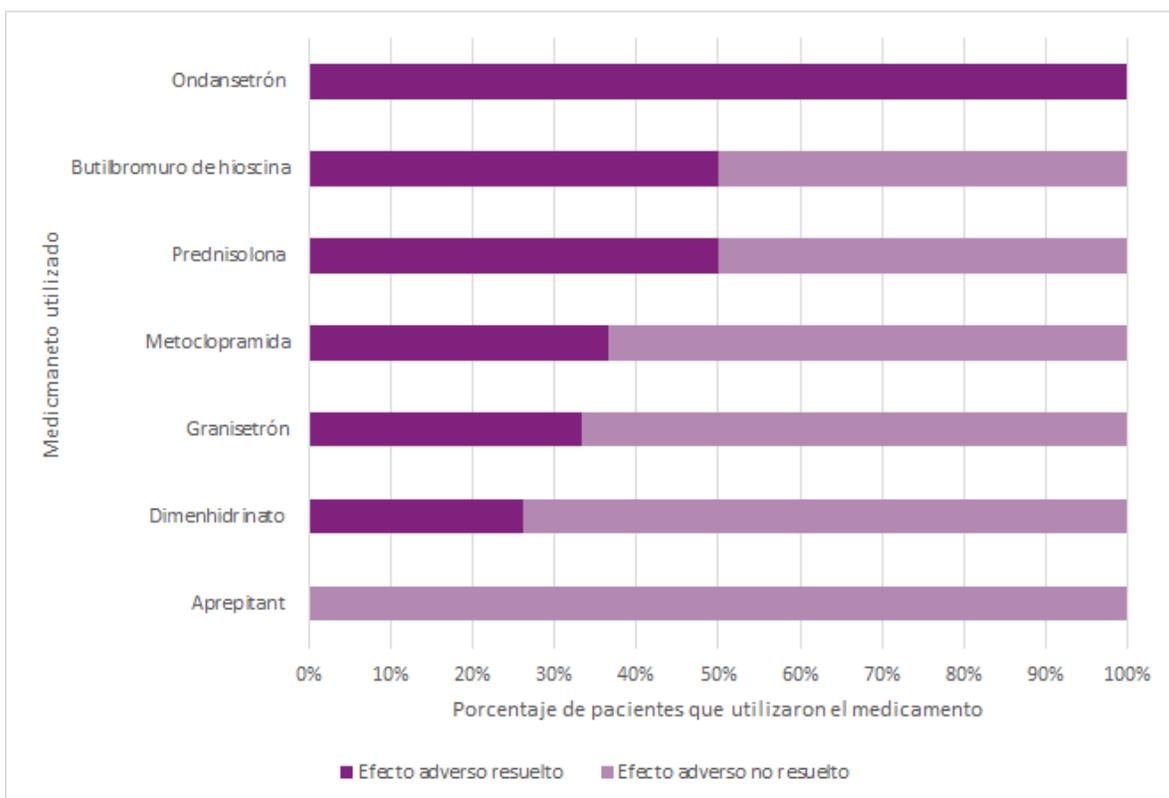


Figura 5. Porcentaje de pacientes usuarios de temozolomida que utilizaron antieméticos para controlar náusea y vómito, según medicamento y resolución, Hospital México, enero 2019 - diciembre 2020.

Fuente: Tabla 4.

Con respecto a los analgésicos que se utilizaron para tratar dolor causado por temozolomida, la tabla 5 permite observar que se prescribieron en un total de 23 casos. De ese total, un 69,6% (16 casos) mejoraron el dolor y un 30,4% (7 casos) no aliviaron dicho efecto adverso, mostrando así un predominio de casos resueltos en los resultados ($p = 0,047$).

Tabla 5. Frecuencias absolutas y relativas de la cantidad de analgésicos utilizados, según medicamento y resolución, Hospital México, enero 2019 - diciembre 2020.

Medicamento utilizado	Indicación prescrita	Cantidad de analgésicos utilizados		
		Total (%)	Efecto adverso resuelto (%)	Efecto adverso no resuelto (%)
Total		23 (100,0)	16 (69,6)	7 (30,4)
Acetaminofén	500 mg TID VO	9 (39,1)	9 (39,1)	0 (0,0)
	500 mg BID VO	2 (8,7)	2 (8,7)	0 (0,0)
	1 g TID VO	1 (4,3)	0 (0,0)	1 (4,3)
	PRN VO	1 (4,3)	1 (4,3)	0 (0,0)
Morfina	7,5 mg BID SC	1 (4,3)	1 (4,3)	0 (0,0)
	1 ml (20 mg) BID VO	1 (4,3)	1 (4,3)	0 (0,0)
Tramadol	50 mg BID VO	1 (4,3)	1 (4,3)	0 (0,0)

	25 mg BID VO	1 (4,3)	0 (0,0)	1 (4,3)
Ibuprofeno	400 mg TID VO	2 (8,7)	0 (0,0)	2 (8,7)
Dexametasona	8 mg BID SC	1 (4,3)	1 (4,3)	0 (0,0)
Acetaminofén con codeína	30 mg / 500 mg TID VO	1 (4,3)	0 (0,0)	1 (4,3)
Metadona	5 mg BID VO	1 (4,3)	0 (0,0)	1 (4,3)
Sulindaco	200 mg BID VO	1 (4,3)	0 (0,0)	1 (4,3)

BID: Dos veces al día; *TID*: Tres veces al día; *PRN*: En caso necesario; *VO*: Vía oral; *SC*: Vía subcutánea.

Fuente: Elaboración propia.

El acetaminofén (56,5%) fue el analgésico más utilizado en el periodo de estudio, y muestra una diferencia significativa con respecto a los otros analgésicos reportados ($p = <0,0001$). En la figura 6 puede observarse la efectividad de los analgésicos utilizados, donde la morfina y dexametasona resolvieron la totalidad de los casos en los que se utilizaron, seguido del acetaminofén que resolvió el 92,3%, y el tramadol que resolvió la mitad. Los demás medicamentos no resolvieron ningún caso.

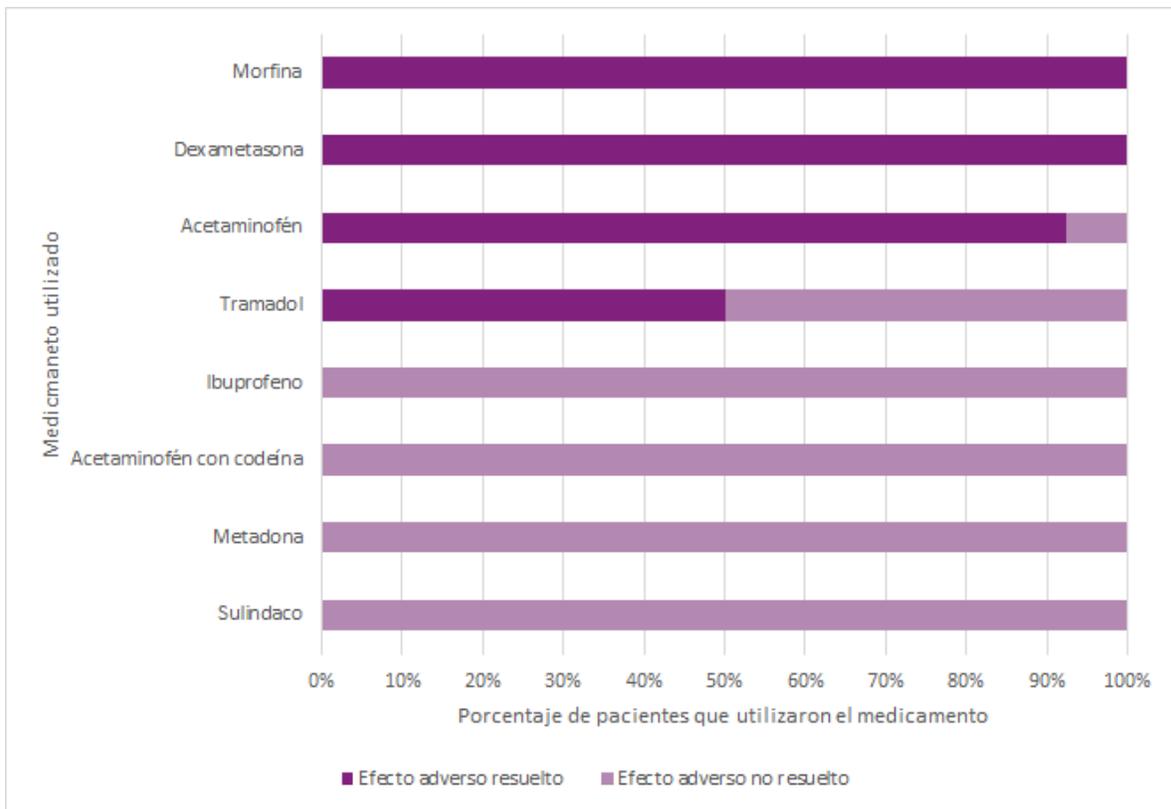


Figura 6. Porcentaje de pacientes usuarios de temozolomida que utilizaron analgésicos para controlar dolor, según medicamento y resolución, Hospital México, enero 2019 - diciembre 2020.

Fuente: Tabla 5.

Los medicamentos que se utilizaron para tratar diarrea y estreñimiento causado por temozolomida se prescribieron en un total de 6 casos. Los laxantes utilizados fueron lactulosa y aceite mineral (5 casos), mientras que el único antidiarreico utilizado fue la loperamida (1 caso). Sólo un caso de estreñimiento fue controlado con lactulosa, mientras que los demás casos no se resolvieron.

Los medicamentos que se utilizaron para tratar efectos adversos del sistema nervioso causados por temozolomida se prescribieron en un total de 10 casos. Los hipnóticos utilizados fueron clorfenamina (3 casos) y clonazepam (2

casos), donde la clorfenamina logró resolver 2 casos y el clonazepam un caso. Los antipsicóticos utilizados fueron haloperidol (3 casos) y levomepromazina (1 caso), donde el haloperidol logró resolver 2 casos y la levomepromazina ninguno. El único antidepresivo utilizado fue la venlafaxina, en un caso que no se resolvió.

El único medicamento prescrito para profilaxis de infecciones por *P. jirovecii* y *P. carinii* fue el TMP-SMX, en 14 casos. Ninguno de estos pacientes sufrió de alguna infección, por lo que la profilaxis resultó efectiva.

Se prescribió betametasona en un caso de rash causado por temozolomida, que logró resolver favorablemente con este medicamento.

Finalmente, se prescribieron medicamentos durante el periodo de estudio que no se relacionaban con los efectos adversos causados por la temozolomida. La famotidina se prescribió en 12 casos y el omeprazol en 19 casos.

9.3.3. Duración del tratamiento con temozolomida en pacientes usuarios

Del total de expedientes analizados e incluidos en el estudio un 89,4% contaba con la indicación de tratamiento concomitante con radioterapia y adyuvante, mientras que a 5 pacientes (10,6%), que presentaban tumores cerebrales recurrentes, solamente se les prescribió adyuvante.

A la totalidad de los casos se les prescribió 6 ciclos de temozolomida adyuvante, siguiendo el protocolo Stupp. Cada ciclo constaba de 28 días, representando en total 168 días de tratamiento adyuvante. Sin embargo, los esquemas de tratamiento concomitante con radioterapia variaron durante el periodo de estudio: a 32 pacientes (68,1%) se les prescribió 42 días de tratamiento concomitante, a 5 pacientes (10,6%) se les prescribió 21 días, a 5 pacientes (10,6%) se les prescribió 5 días, y a 5 pacientes (10,6%) no se les prescribió esquema concomitante.

Para los pacientes con 42 días de tratamiento concomitante, los días promedio reales de tratamiento fueron de 39,3 días, sin embargo, no hay diferencia estadísticamente significativa entre el promedio de días prescritos y reales de concomitancia ($p = 0,109$).

Para los pacientes con ciclos de 21 y 5 días de tratamiento concomitante, los días promedio reales de tratamiento fueron de 21 y 5 días respectivamente (ninguno de estos pacientes abandonó en este periodo).

Ahora bien, los días promedio reales de tratamiento adyuvante fueron de 109,1 días, representando una diferencia estadísticamente significativa entre el promedio de días prescritos y reales de adyuvancia ($p = <0,0001$).

9.3.4 Situación del abandono del tratamiento con temozolomida en pacientes usuarios

Tabla 6. Situación de abandono del tratamiento de la población usuaria de temozolomida, según paciente, Hospital México, enero 2019 - diciembre 2020.

Presencia de efectos adversos	Abandono del tratamiento con temozolomida		
	<i>Sí</i>	<i>No</i>	Total
<i>Sí</i>	18	20	38
<i>No</i>	7	2	9
Total	25	22	47

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 7. Número de pacientes usuarios de temozolomida, según causa reportada de abandono, Hospital México, enero 2019 - diciembre 2020.

Causa reportada de abandono	Número de pacientes
Progresión	11
Abandono por intolerancia	8
Fallecimiento	5
Abandono por decisión propia	1
No abandona	22
Total	47

Fuente: Elaboración propia.

Del total de 47 pacientes, 25 (53,2%) abandonaron el tratamiento por diversas causas, mientras que 22 pacientes (46,8%) lograron completar el tratamiento prescrito. No hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos porcentajes ($p = 0,771$) (tabla 6 y figura 7).

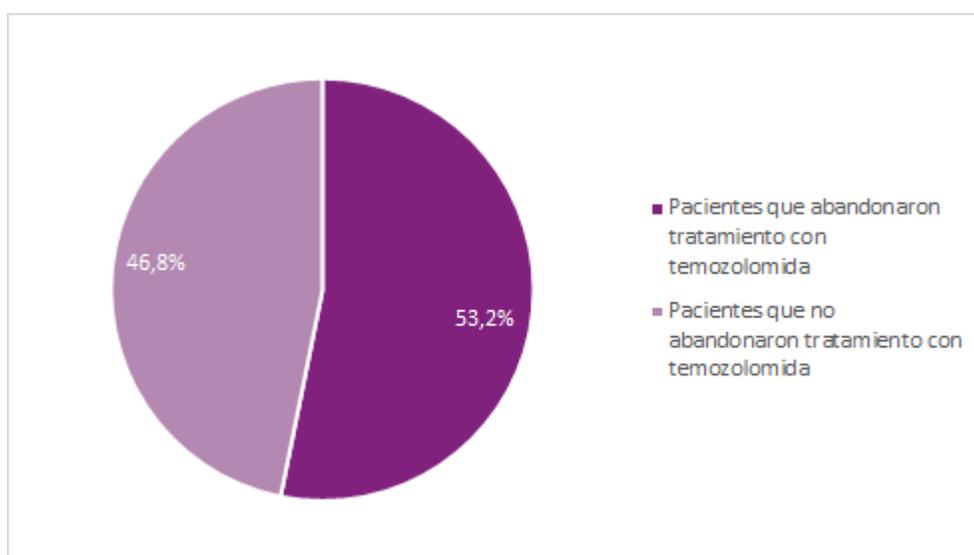


Figura 7. Porcentaje de pacientes usuarios de temozolomida, según abandono de tratamiento, Hospital México, enero 2019 - diciembre 2020.

Fuente: Tabla 6.

De los 25 pacientes que abandonaron el tratamiento con temozolomida, 3 pacientes (12,0%) abandonó durante el período de concomitancia, mientras que 22 pacientes (88,0%) abandonaron en adyuvancia, mostrando un predominio de abandono en adyuvancia en los resultados ($p = <0,0001$) (figura 8).

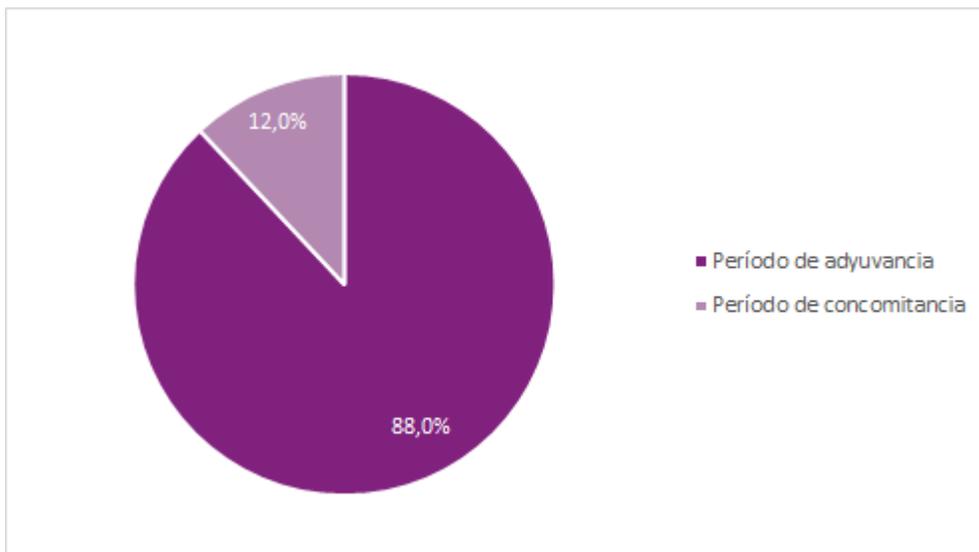


Figura 8. Porcentaje de pacientes que abandonaron tratamiento con temozolomida, según período de abandono de tratamiento, Hospital México, enero 2019 - diciembre 2020.

Fuente: Elaboración propia.

Las principales causas de abandono del tratamiento fueron la progresión de la enfermedad (44,0%) y la intolerancia por efectos adversos (32,0%), mostrando diferencias estadísticamente significativas con el resto de causas de abandono ($p = 0,033$) (tabla 7).

De los 39 pacientes que no abandonaron tratamiento, o abandonaron por razones distintas a la intolerancia al tratamiento, 30 (76,9%) igualmente presentaron efectos adversos asociados con la temozolomida, mientras que 9 (23,1%) no presentaron ninguno (tabla 6).

Los síntomas causantes del abandono por intolerancia al tratamiento fueron las náuseas, vómitos, cefalea, estreñimiento, diarrea, fatiga, artralgia y trombocitopenia. Las náuseas y vómitos se presentaron en 5 de 8 pacientes, la cefalea en 4 de 8 pacientes, el estreñimiento en 2 de 8 pacientes, y la diarrea, fatiga, artralgia y trombocitopenia en 1 de 8 pacientes cada uno.

Finalmente, de los 22 pacientes que concluyeron el tratamiento con temozolomida, 2 pacientes tuvieron un tiempo de sobrevida libre de progresión de 5 meses, 2 pacientes tuvieron un tiempo de sobrevida de 4 meses, 3 pacientes tuvieron un tiempo de sobrevida de 3 meses, 2 pacientes tuvieron un tiempo de sobrevida de 2 meses, 4 pacientes tuvieron un tiempo de sobrevida de 1 mes, y 9 pacientes continuaban estables sin signos de progresión al finalizar el período de estudio. El promedio de sobrevida fue de 2,7 meses.

10. DISCUSIÓN

10.1 Características sociodemográficas y condiciones de salud de la población en estudio

10.1.1 Edad y sexo de los pacientes usuarios de temozolomida

En el presente estudio se analizaron 47 expedientes de pacientes usuarios de temozolomida en el HM. Se determinó que la mayoría de casos de glioblastoma multiforme se presentaron en usuarios de sexo masculino. Esta incidencia particular de la enfermedad se ha repetido en varios estudios, donde los hombres resultan ligeramente más afectados por este tipo de cáncer que las mujeres (33–37). Igualmente, se ha estudiado la razón de esta incidencia, descubriendo que las diferencias sexuales intrínsecas de las células en la regulación de retinoblastoma y la función de las células madre pueden ser la base del predominio de glioblastoma en los hombres (38). Conocer sobre la incidencia y la distribución del glioblastoma en la población permite una mejor vigilancia y manejo de la enfermedad.

Igualmente, en el presente estudio se determinó que el glioblastoma multiforme es una enfermedad que afecta principalmente a pacientes adultos, con una edad promedio de 54,5 años. Se ha estudiado que la incidencia de glioblastoma aumenta con la edad, esta es más baja entre las personas de 0 a 19 años y más alta entre las personas de 75 años o más (39). Varios estudios sobre el tema han reportado resultados similares sobre la edad de la población en estudio, evidenciando que se presenta principalmente en población adulta (35,37,40–44). La incidencia de glioblastoma en adultos ha sido explicada por el aumento de mutaciones del promotor del gen de la telomerasa transcriptasa inversa (TERT), y la mutación PTEN (45–48). Considerar la edad de los pacientes tratados con temozolomida permite un abordaje más integral de la enfermedad, tomando en cuenta que a mayor edad se presentan más comorbilidades y factores de riesgo que podrían afectar negativamente el tratamiento y supervivencia.

10.1.2 Comorbilidades presentadas por pacientes usuarios de temozolomida

Las comorbilidades más comunes en este grupo de estudio fueron la hipertensión arterial, la epilepsia lesional y las dislipidemias. La prevalencia de las enfermedades cardiacas es bien conocida a nivel mundial, siendo incluso la principal causa de muerte dentro de las enfermedades no transmisibles (49,50), por lo que se espera una cantidad considerable de pacientes que padezcan estas enfermedades dentro de esta población. Con respecto a la epilepsia lesional, esta suele presentarse frecuentemente en pacientes con glioblastoma, debido a las alteraciones a nivel de SNC presentadas (32). Hay que tomar en cuenta que esta no es una enfermedad crónica como tal, sino que deriva de la enfermedad estudiada (en este caso, el glioblastoma), sin embargo, se tomó en cuenta para la recolección de los datos por la relevancia que presentó en el grupo en estudio.

La mayoría de enfermedades crónicas de este estudio se presentaron en edades entre 41 y 70 años. Se ha estudiado en la literatura que el riesgo de sufrir enfermedades crónicas aumenta con la edad (50,51), lo que coincide con esta población, donde los pacientes más jóvenes presentaban menos enfermedades concomitantes que los adultos mayores de 41 años.

10.1.3 Medicamentos concomitantes utilizados por pacientes usuarios de temozolomida

Entre los medicamentos crónicos más utilizados por los pacientes usuarios de temozolomida de este estudio se encuentran el ácido valproico, irbesartán, lovastatina, enalapril y omeprazol. Esto es esperable considerando que la epilepsia lesional suele ser un síntoma frecuente en pacientes con glioblastoma (32). Además, la población del estudio es principalmente adulta, distribuida en rangos de edad donde los problemas cardiovasculares aumentan

considerablemente (52). A esta edad también es común que la población consuma muchos medicamentos, por lo que son necesarios antiácidos que eviten posibles gastropatías derivadas de la polimedicación (53).

Según Lexicomp® Drug Interactions (54), solo el ácido valproico presenta una interacción categoría C con la temozolomida, que agudiza los efectos adversos causados por esta, principalmente la toxicidad a nivel hepático y hematológico, debido a que aumenta las concentraciones séricas del medicamento (55–57). Esta interacción podría requerir una monitorización constante de los niveles séricos de ambos fármacos, de manera que se tomen las medidas apropiadas para disminuir al máximo el riesgo de una complicación.

10.2 Principales efectos adversos en la población en estudio

En el presente estudio se determinó que los efectos adversos predominantes, y que fueron asociados con el uso de la temozolomida, fueron las náuseas, vómitos y cefalea. Las náuseas y vómitos suelen ser de los efectos adversos más comunes de la temozolomida, presentándose en el 49-53% y 29-42% de los casos, respectivamente (58). Igualmente, estudios previos mostraron un riesgo sustancial de eventos eméticos relacionados con el tratamiento con temozolomida, donde su administración durante cinco días consecutivos cada 4 semanas causaron tasas de náuseas y vómitos que oscilan entre el 35% y el 75% (59–62). Estos síntomas pueden ser recurrentes e incómodos para el paciente, derivando en la interrupción de la terapia. Por ello, es importante monitorear y abordar al paciente con estrategias que permitan controlar estos efectos, evitando así el abandono del tratamiento.

Por otro lado, la cefalea también suele ser común entre los pacientes tratados con temozolomida (entre 23% a 41%) (58,63), y se ha reportado en varios estudios, donde ha prevalecido como uno de los problemas más notificados por los pacientes (60,61,64). Sin embargo, los síntomas neurológicos y la

neurotoxicidad (como la cefalea) presentada durante el tratamiento con temozolomida puede deberse al tumor cerebral en sí, o incluso, puede ser señal de progresión del tumor (60,61,65). Por lo tanto, es difícil determinar en este estudio si este efecto adverso es debido exclusivamente al medicamento, pues hay que considerar la posibilidad de que la cefalea sea causada por la enfermedad, en este caso, el glioblastoma multiforme.

10.2.1 Otros efectos adversos

A nivel del SNC, se reportaron en este estudio otros efectos importantes como fatiga y mareo. La fatiga es una reacción adversa que suele presentarse entre el 34% y 61% de los pacientes tratados con temozolomida (58) y se ha reportado en varios estudios, siendo incluso el efecto adverso más común (20,60,66). Por otro lado, el mareo es una reacción adversa que suele presentarse entre el 5% al 12% de los pacientes tratados con temozolomida (58), y es reportado por los pacientes en estudios sobre el uso del medicamento (61,67,68). Otros efectos del sistema nervioso menos comunes encontrados en el presente estudio también han sido informados en la literatura: el insomnio suele presentarse en 4%-10% de los casos, la depresión en el 6%, la somnolencia en el 9%, la inestabilidad de la marcha en el 6%, y la ansiedad y pérdida de memoria en el 7% (58). Así pues, los efectos en este sistema son bastante comunes, por lo que es importante la monitorización y acompañamiento constante al paciente para evitar intolerancias que comprometan el tratamiento. Asimismo, y como fue mencionado anteriormente, es complicado establecer el vínculo entre estos efectos adversos y la temozolomida, debido a que el glioblastoma multiforme también puede ser causa directa de estos.

En el tracto gastrointestinal, los pacientes reportaron otros eventos importantes, como anorexia, estreñimiento y diarrea. La anorexia es una reacción adversa que suele presentarse entre el 9% al 27% de los pacientes tratados con temozolomida, el estreñimiento en el 22-33%, y la diarrea entre el 10-16% (58). Al igual que en el presente estudio, estos efectos han sido ampliamente reportados y

discutidos en la literatura (60,62,69–71). Asimismo, fue reportado un caso de dolor abdominal, un efecto menos común que suele presentarse en 5%-9% de los casos (58), y por ello, no fue relevante en los resultados del estudio. Como puede observarse, los efectos gastrointestinales suelen ser muy frecuentes con la quimioterapia en general, incluso llegando a ser incapacitantes para el paciente, interfiriendo con su calidad de vida. Por tal razón, resulta fundamental el manejo y observación por parte del personal de salud, que permita una mejor tolerancia al tratamiento.

En este estudio, los eventos a nivel de sistema hematopoyético fueron considerablemente bajos en comparación con la literatura, donde incluso llegan a ser una de las principales causantes de la suspensión del tratamiento con temozolomida (72,73). A pesar de que, en este caso, la trombocitopenia solo se relacionó con el abandono de un paciente, (como será discutido más adelante), no dejan de ser eventos importantes que merecen cuidado significativo, principalmente porque podrían comprometer la salud y estabilidad del paciente. La linfopenia y leucopenia igualmente fueron reportadas, sin embargo, no resultaron significativas.

Finalmente, otros efectos adversos fueron reportados por los pacientes, sin embargo, su aparición es poco común y no suelen interferir en el tratamiento con temozolomida. Según la literatura, las alteraciones visuales suelen presentarse aproximadamente en un 5% de los casos, las reacciones dermatológicas y tos en un 5-8%, la sinusitis en el 6%, el edema periférico en el 11%, y la fiebre en el 13% de los casos (58). Estos efectos adversos no representaron mayor problema para los pacientes de este estudio, ni se relacionaron con algún caso de abandono de la terapia, por lo que se determina que son manejables y bien tolerados.

10.3 Esquema terapéutico utilizado por la población en estudio

10.3.1 Prescripción de medicación para controlar efectos adversos causados por temozolomida

En el presente estudio, una gran mayoría de pacientes recibieron algún tratamiento para controlar los efectos adversos asociados con la temozolomida. Esto coincide ampliamente con las recomendaciones de la literatura, donde el manejo de efectos adversos en pacientes tratados con quimioterapia suele ser parte fundamental de la terapia. Esto se evidencia en el estudio de Bae et al., donde 179 de 244 pacientes (73,4%) que experimentaron náuseas y vómitos relacionados con temozolomida, recibieron algún tipo de antiemético para su control (60).

Es recomendable que los pacientes con cáncer reciban tratamiento para prevenir o tratar efectos secundarios derivados de la terapia antineoplásica. Sin embargo, es importante estar pendiente de las interacciones medicamentosas, reduciendo el número de medicamentos lo máximo posible y manteniendo sólo los estrictamente necesarios, según la condición del paciente (74). Igualmente, resulta clave educar a pacientes y sus cuidadores sobre cómo tomar la medicación y otras medidas adicionales para prevenir los efectos secundarios (75).

10.3.2 Medicamentos utilizados para controlar efectos adversos relacionados con el uso de temozolomida

Medicamentos antieméticos

En este estudio, los antieméticos mayormente utilizados fueron metoclopramida y dimenhidrinato. Sin embargo, actualmente estos antieméticos no son tan recomendados para tratar las náuseas y vómitos inducidos por temozolomida.

Con respecto a la metoclopramida, se ha identificado un importante uso para manejar y disminuir náuseas y vómito inducidos por quimioterapia en varios estudios, incluso siendo de los más utilizados (76–78). Sobre su eficacia, se ha

visto una mejora del umbral de actividad de los receptores químicos de la zona gatillo en pacientes con quimioterapia, comparado con grupos placebo (79,80). Sin embargo, y a pesar de estos estudios, la eficacia de la metoclopramida no está claramente definida (81,82). Este fármaco ya es valorado como un agente antiguo y menos efectivo, y con la introducción de los antagonistas de 5-hidroxitriptamina 3 (5-HT3), ya debería considerarse obsoleto (78). Esto podría explicar por qué, a pesar de ser el antiemético más utilizado en este estudio, solo mejoraron 36,7% de los pacientes que lo utilizaron. Este resultado también se ha visto reflejado en la literatura, donde solo pocos pacientes alcanzan resultados con este tratamiento, mientras que los demás continúan con los síntomas a pesar de estar tratados (77,83).

Por otro lado, el dimenhidrinato ha logrado disminuir en un 13,8% las náuseas y vómitos inducidas por quimioterapia, en comparación con el grupo placebo, y mejorar náuseas y vómito causado por quimioterapia, en pacientes con cáncer de próstata (84,85). Sin embargo, su eficacia para tratar las náuseas y vómito inducidas por quimioterapia tampoco está completamente definida (81). Los resultados mostrados en la literatura no son alentadores comparados con los mostrados por otras opciones de antieméticos, mucho más novedosos y eficaces. En este estudio se respalda esto, pues sólo el 26,1% de los pacientes mejoraron sus efectos adversos con este medicamento.

Al observar los resultados obtenidos por los pacientes, se puede identificar que el ondansetrón resolvió la totalidad de los casos en los que fue utilizado. Este medicamento se encuentra entre los antagonistas 5-HT3 más utilizados para la emesis causada por quimioterapia, junto con el granisetron y palonosetrón (86), aunque también se ha visto el tratamiento con dolasetron y tropisetron (87). Hay hallazgos que sugieren equivalencia entre ondansetrón y granisetron, así como superioridad del granisetron en comparación con el tropisetron (88). Incluso, aunque no es muy utilizado, se han encontrado tasas similares de respuesta completa durante las primeras 24 horas después de la quimioterapia, entre el

ramosetrón y granisetron (89). Esto podría explicar los resultados observados en este proyecto, sin embargo, hay que considerar que solamente dos pacientes lo utilizaron, por lo que se requiere de más investigación para cerciorarse de su eficacia.

Además, hay que tener presente que el granisetron también fue utilizado por un paciente, mostrando resultados desalentadores comparados con el ondansetrón. Esto coincide con el estudio de Iekda et al., donde dieciséis de treinta pacientes (53,3%), que recibían quimioterapia y granisetron, experimentaron emesis tardía en el ciclo 1, y la incidencia de vómitos de grado 2 o superior estuvo entre 32,1% y 54,6% (90). Hay que tomar en cuenta que, al igual que el ondansetrón, el granisetron fue utilizado por una cantidad muy baja de pacientes, por lo que los resultados podrían no ser lo suficientemente significativos y es necesario ampliar estudios en esta temática.

En general, varios estudios han puesto en duda la eficacia de los setrones como monoterapia (31,87,91,92), por lo que actualmente se ha demostrado consistentemente la superioridad de administrar una combinación de antagonista 5-HT3 más corticosteroide, comparado con un antagonista 5-HT3 solo, para el control de la emesis (93). Este ha sido el régimen de elección para la prevención de náuseas y vómitos para los pacientes que reciben quimioterapia con emetogenicidad alta y moderada, como en el caso de la temozolomida (94,95).

La prednisolona mostró una eficacia regular en este estudio, donde el 50% de los pacientes que lo utilizaron lograron mejorar sus náuseas y vómitos. Este corticosteroide es eficaz durante la quimioterapia leve a moderadamente emetógena (96). Sin embargo, para quimioterapia con potencial emetógeno moderado, como la temozolomida, se recomienda la combinación de corticosteroides con antagonistas de los receptores de 5-HT3, y antagonistas del receptor de neuroquinina 1 (NK1) de manera opcional (97). Esta ausencia de combinación de antieméticos podría explicar el por qué para la mitad de los pacientes la monoterapia no fue eficaz. Es importante acotar que la prednisolona,

y los corticosteroides en general, son eficaces tanto para la emesis aguda como tardía (97).

En el estudio también se utilizó butilbromuro de hioscina como antiemético en dos pacientes, siendo efectivo solo en uno. Los anticolinérgicos fueron de las primeras opciones para tratar náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, sin embargo, estos medicamentos son útiles para el mareo por movimiento, por lo que tenían poca eficacia antiemética en los pacientes con antineoplásicos (98). Hoy en día, hay opciones mucho más novedosas para tratar este tipo de síntomas, por lo que la hioscina no es recomendada.

El único paciente que utilizó aprepitant en este estudio no obtuvo los resultados esperados. Con respecto a este medicamento, la FDA aprobó inicialmente el aprepitant para el tratamiento de emesis inducida por quimioterapia, en combinación con antagonistas 5-HT₃ y corticosteroides (99), mostrando resultados bastante alentadores en pacientes con quimioterapia emetógena, así como en periodos agudo, tardío, y general (100–102). Esta combinación también ha mostrado buenos resultados durante el tratamiento con temozolomida específicamente (103,104). Por ello, esta falta de combinación entre los tratamientos podría haber facilitado un resultado negativo en dicho paciente.

Medicamentos analgésicos

En el presente estudio, el acetaminofén fue el analgésico más utilizado para tratar el dolor asociado con temozolomida. Este medicamento suele recomendarse para tratar dolor leve durante la quimioterapia, siendo el primer paso en caso de presentar este efecto neuropático, y muestra una buena respuesta (105–107). Durante este estudio, el acetaminofén fue utilizado principalmente para controlar la cefalea, que fue uno de los efectos adversos predominantes, explicando así su uso tan extendido. La mayoría de casos de cefalea presentados no eran incapacitantes ni se consideraban dolores graves, por lo que utilizar acetaminofén

en estos casos fue una buena elección. Esto se reflejó también en los resultados, donde el 92,3% de los pacientes experimentaron una mejoría en su dolor.

La morfina, por su parte, mostró uno de los mejores resultados, logrando mejorar en su totalidad los casos de dolor en los que fue utilizado. El tratamiento con opioides es la primera elección en el manejo del dolor por cáncer (108). La morfina, junto con la metadona, suele utilizarse para dolor severo (puntaje de dolor de 7 o más) (108). Ambos medicamentos suelen utilizarse para dolor por quimioterapia, la morfina en mayores niveles que la metadona (107). Para efectos de este estudio, la morfina fue utilizada para dolores neuropáticos y generalizados que resultaban difíciles de tolerar por los pacientes, por lo que era necesario un analgésico más fuerte para controlarlos. La metadona también fue utilizada por un paciente, sin obtener el resultado deseado. Hay que considerar que tanto la morfina como la metadona fueron utilizadas por muy pocos pacientes, por lo que los resultados de su eficacia podrían no ser lo suficientemente significativos. Por tanto, podrían ser necesarios estudios con muestras más grandes para determinar estos datos.

Otros opioides utilizados en este estudio fueron tramadol y codeína, que son utilizados para el dolor moderado (puntaje de dolor de 5 a 6) (108). Con respecto al tramadol, el 50% de los pacientes que lo utilizaron mostró alguna mejoría, coincidiendo con otros estudios donde ha resultado efectivo para disminuir el dolor inducido por quimioterapia (107,109). Hay que tomar en cuenta que el tramadol solo fue utilizado por 2 pacientes, por lo que es necesario una muestra más significativa para concluir sobre su eficacia. Al contrario, la codeína no resultó efectiva para el único caso en el que fue utilizado, alejándose de lo que indica la literatura, donde el 51,4% de los pacientes obtuvieron una respuesta terapéutica con codeína más acetaminofén (110). Esta diferencia podría explicarse por la baja muestra que utilizó codeína en el estudio, por lo que sería necesario un análisis más detallado para determinar su eficacia. En general, con los opioides

débiles existe la posibilidad de que el dolor para el cual se utilizó fuera más fuerte, y por tanto, era recomendable un analgésico más potente para controlarlo.

En el presente estudio, la dexametasona también mostró buenos resultados en el paciente en el que se utilizó. Los corticosteroides se incluyen dentro de los medicamentos empleados para dolores neuropáticos derivados de la quimioterapia, siendo la dexametasona el que se prescribe con mayor frecuencia, mostrando un alivio rápido del dolor (111–113). Por tanto, esto podría relacionarse con la mejora del dolor presentado por el paciente. Sin embargo, es necesaria una muestra más significativa para evaluar correctamente la eficacia de este medicamento.

Finalmente, se utilizó ibuprofeno en dos casos de dolor, sin obtener resultados de alivio. Los antiinflamatorios no esteroideos, junto con el acetaminofén, son el pilar del primer paso de la escala analgésica de la OMS para el tratamiento del dolor leve. Sin embargo, cuando el dolor sobrepasa cierto nivel, es necesario combinar estos medicamentos junto con otros analgésicos (como opioides) para obtener resultados favorables (114). Por tanto, considerando que el dolor producido por quimioterapia puede tornarse fuerte, el ibuprofeno para estos dos pacientes no resultó suficiente para tratarlo.

Medicamentos antidiarreicos y laxantes

El único antidiarreico utilizado en este estudio fue la loperamida, en un paciente. No hay muchos estudios que evalúen la loperamida para pacientes con diarrea específicamente inducida por quimioterapia (115), lo que podría explicar el fallo del tratamiento en este caso. En general, los datos de eficacia de los estudios en situaciones de diarrea aguda y crónica no relacionada con la quimioterapia sugieren que la loperamida es un agente eficaz para el control de dicho síntoma, por lo que es recomendado para tratar también diarrea inducida por quimioterapia (115,116). Los resultados de este estudio difieren de la literatura, donde se ha visto que el 69% de los pacientes respondieron al tratamiento con loperamida, logrando

controlar la diarrea inducida por quimioterapia (117). Esta diferencia podría deberse a la muestra poco significativa con la que se contó.

Los laxantes utilizados en el estudio fueron lactulosa y aceite mineral, donde solo un caso de estreñimiento se resolvió con lactulosa. Los laxantes osmóticos y lubricantes han demostrado ser útiles para manejar la constipación en general, por lo que suelen usarse también para estreñimiento inducido por quimioterapia (118,119). Sin embargo, no hay estudios concluyentes sobre su uso en este tipo de estreñimiento.

Medicamentos para sistema nervioso

Los medicamentos para tratar insomnio en este estudio fueron clonazepam y clorfenamina, resolviendo en tres casos. Tanto las benzodiacepinas como los antihistamínicos de primera generación son utilizados para el tratamiento del insomnio en general (120). Para la ansiedad asociada con temozolomida se utilizaron levomepromazina y haloperidol, la literatura respalda el uso de ambos medicamentos para este fin (121). Finalmente, para la depresión se utilizó venlafaxina, en un caso que no se resolvió. Esto difiere con la literatura, donde se ha evidenciado que la venlafaxina suele tener éxito en controlar trastornos depresivos en adultos (122).

A grandes rasgos, no hay estudios concluyentes sobre el uso de estos medicamentos para efectos adversos del sistema nervioso inducidos por quimioterapia. Sin embargo, suelen utilizarse por el respaldo que han adquirido en el tratamiento de síntomas del sistema nervioso a nivel general.

Medicamentos antibióticos

El único antibiótico utilizado en este estudio para prevención de infecciones asociadas a la temozolomida fue el TMP-SMX. Este es el fármaco de primera línea recomendado para la profilaxis de las infecciones por *Pneumocystis jirovecii* gracias a su eficacia probada, disponibilidad de múltiples preparaciones orales y

su bajo costo (6). Esto pudo evidenciarse en el presente estudio, logrando resultados favorables en todos los pacientes tratados.

Otros medicamentos

Se utilizó betametasona para un caso de rash que evolucionó favorablemente. Los corticosteroides tópicos retrasan la progresión de la dermatitis, promueven la curación y minimizan la picazón y el malestar (123), por lo que se recomiendan para reacciones cutáneas a causa de radiación o quimioterapia.

Finalmente, en el estudio se utilizaron considerablemente medicamentos antiácidos, como famotidina y omeprazol. Dentro de los reportes de efectos adversos de la temozolomida no se reportan casos de reflujo o acidez (58), sin embargo, cuando los pacientes consumen muchos medicamentos pueden desarrollar gastropatías derivadas de los fármacos (53). Esto podría justificar el uso de dichos medicamentos, debido a que los pacientes con cáncer suelen usar muchos tratamientos a la vez.

10.3.3 Duración del tratamiento con temozolomida en pacientes usuarios

Durante el estudio, una gran mayoría de los pacientes recibió terapia de temozolomida concomitante con radioterapia y adyuvante; mientras que un 10,6% recibieron terapia adyuvante exclusivamente. Estos pacientes contaban con tumores cerebrales recurrentes, por lo que ya habían recibido el tratamiento siguiendo el protocolo Stupp anteriormente. Para estos pacientes, se trata de ser cauteloso con la re-irradiación de tumores cerebrales, principalmente por los riesgos de toxicidad que el procedimiento implica, por lo que se utiliza terapia adyuvante solamente. Actualmente, la literatura sugiere que la re-irradiación podría ser segura en algunos pacientes, sin embargo, se necesitan más estudios para determinar esto (124).

En este estudio, la mayoría de los pacientes recibieron 42 días de tratamiento con radioterapia más temozolomida concomitante, sin embargo, algunos pacientes recibieron esquemas de 21 y hasta de 5 días. Normalmente, los pacientes reciben temozolomida concomitante una vez al día durante la duración de la radioterapia, que suele ser de 42 a 49 días (69). Sin embargo, entre los avances de la terapia radiológica se encuentra la radiación hipofraccionada, que implica administrar una dosis diaria mayor, lo que conduce a una duración más corta del tratamiento general, llegando a 21 días (125). También se ha estudiado y aplicado la radioterapia estereotáctica fraccionada, que permiten administrar una irradiación más localizada con un gradiente de dosis más pronunciado entre el tumor y el tejido normal circundante, lo que reduce el riesgo de complicaciones inducidas por la radiación, y que puede utilizarse en esquemas de 5 días (125–127). Por ello, dependiendo de las condiciones del paciente, el médico tratante escoge el esquema ideal para el tratamiento del glioblastoma.

En este estudio, no hubo diferencias entre los días prescritos y los días reales de tratamiento con temozolomida concomitante. Sin embargo, sí hubo diferencias estadísticamente significativas durante el periodo adyuvante de la temozolomida, lo que determina que los abandonos de la terapia se dieron principalmente durante esta fase del tratamiento. Esto coincide con estudios como el de Stupp et al., donde los pacientes recibieron solamente una media de 3 ciclos de temozolomida adyuvante (aproximadamente 84 días de tratamiento), debido a abandonos por diferentes causas (20). Igualmente, en el estudio de Athanassiou et al., la media de ciclos adyuvantes por pacientes fue de 4,2 (117,6 días aproximadamente) (128), evidenciando que los abandonos se presentan principalmente durante esta fase del tratamiento.

10.3.4 Situación del abandono del tratamiento con temozolomida en pacientes usuarios

En este estudio, sólo un 46,8% de los pacientes lograron completar el tratamiento concomitante y los 6 ciclos adyuvantes de temozolomida. Estos

números se acercan bastante a lo observado en otros estudios: en Stupp et al., un 47% de los pacientes completaron los 6 ciclos (20), y en Athanassiou et al. los porcentajes fueron un poco más alentadores, pues el 61,4% completaron el tratamiento (128).

Ahora bien, la mayoría de casos de abandono (88,0%) se dieron durante el período de adyuvancia, reforzando los resultados sobre duraciones de tratamiento obtenidos anteriormente. Estudios similares muestran porcentajes comparables, donde la mayoría de pacientes que abandonaron la temozolomida lo hicieron durante el periodo adyuvante del tratamiento (20,128). Los abandonos durante la adyuvancia se relacionan con la toxicidad del medicamento (pues las dosis utilizadas y la acumulación del medicamento son mayores), así como la progresión que suelen presentar los pacientes durante este periodo de la enfermedad (20,129).

En este estudio, las principales causas de abandono del tratamiento de temozolomida fueron la progresión de la enfermedad y la intolerancia por efectos adversos. Con respecto a la progresión, esta ha sido una causa de abandono importante en otros estudios, donde, igualmente, se posiciona como el primer motivo de la interrupción del tratamiento (20,128,130).

Con respecto a los efectos adversos, estos también suelen ser razones de abandono de la terapia en otros análisis (20,128,130,131). Los abandonos por toxicidad de la temozolomida suelen ocurrir en la fase adyuvante, pues conforme aumenta la dosis del medicamento, existe más riesgo de sufrir reacciones adversas (129). En este estudio, los síntomas gastrointestinales (náuseas y vómitos) fueron las principales causas de intolerancia, lo que difiere con la literatura, donde la mayoría de abandonos ocurren por toxicidad hematológica (128,130,131). Esto podría indicar una falta de premedicación adecuada para el control de estos síntomas, que sí se estaría aplicando en estudios similares.

Finalmente, el tiempo libre de progresión promedio de los pacientes fue de 2,7 meses después de la conclusión del tratamiento. En el estudio de Stupp et al., este tiempo fue de 2,5 meses (20), aunque se han visto tiempos más altos, como en el estudio de Athanassiou et al., donde se reportaron 7,7 meses (128). Hay que tomar en cuenta que 9 pacientes se reportaban estables al final del periodo de estudio, por lo que no se tomaron en cuenta para el cálculo del tiempo libre de progresión por falta de datos sobre su condición.

11. CONCLUSIONES

La evidencia del presente estudio demostró que una cantidad importante de pacientes del HM usuarios de temozolomida abandonan su terapia. La principal causa de interrupción del tratamiento fue la progresión de la enfermedad, sin embargo, los abandonos por efectos adversos representaron un porcentaje importante de la muestra de expedientes analizados. Por ello, mejorar el manejo de dichos síntomas podría favorecer la adherencia general del tratamiento.

De acuerdo con los datos, el abordaje medicamentoso utilizado para los efectos adversos no fue el recomendado por las guías actuales, pues ya existen opciones más novedosas que no fueron utilizadas en la mayoría de los pacientes. Esto sugiere que existe espacio para la propuesta de mejoras en su manejo, que se pueda aplicar a futuros casos de pacientes con glioblastoma.

El bajo porcentaje de uso de medicamentos innovadores en el grupo de estudio, como los inhibidores del 5-HT3, no permite concluir sobre su eficacia. Sin embargo, los insumos obtenidos permiten realizar recomendaciones para la propuesta de investigación a futuro, para así determinar y confirmar a nivel del HM lo respaldado por la literatura internacional.

En general, la mejora de la estrategia farmacoterapéutica puede fortalecer en gran medida la adherencia de los pacientes a su tratamiento, de modo que la enfermedad se maneje de la manera más sana posible. Poder abordar a estos pacientes en su proceso permite una mejoría en su calidad de vida, que tanto para ellos como para su red de apoyo significa un respaldo importante en estos momentos.

12. RECOMENDACIONES

Como parte de las recomendaciones para la mejoría de la adherencia al tratamiento con temozolomida, se proponen mejoras al protocolo de premedicación de náuseas y vómitos actual del HM. En esta propuesta se incluye al medicamento temozolomida como antineoplásico moderadamente emetógeno (no estaba incluido en la versión anterior del protocolo), y se actualizan los esquemas recomendados para la profilaxis y sus dosis según la MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016, en su actualización del 2019. Cabe destacar que se realiza una propuesta de mejora a la totalidad del protocolo, incluyendo también los medicamentos alta, baja y mínimamente emetógenos. A continuación se detalla la propuesta realizada.

PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS NÁUSEAS Y VÓMITOS
INDUCIDOS POR QUIMIOTERAPIA

1. Clasificación de fármacos citotóxicos y antineoplásicos intravenosos según su potencial emetógeno

Tabla 1. Medicamentos antineoplásicos intravenosos según su potencial de riesgo emetógeno

<i>Potencial de riesgo emetógeno</i>	<i>Porcentaje de riesgo</i>	<i>Medicamentos</i>
Alto	Riesgo en > 90% de los pacientes	Antraciclina + ciclofosfamida Carmustina Cisplatino Ciclofosfamida > 1500 mg/m ² Ciclofosfamida + epirrubicina o doxorubicina (convencional) Dacarbazina Mecloretamina

		Estreptozocina
Moderado	Riesgo en 30%-90% de los pacientes	<p>Alemtuzumab</p> <p>Azacitidina</p> <p>Bendamustina</p> <p>Carboplatino</p> <p>Clofarabina</p> <p>Ciclofosfamida < 1500 mg/m²</p> <p>Citarabina > 1000 mg/m²</p> <p>Dactinomicina</p> <p>Daunorrubicina</p> <p>Doxorrubicina (convencional)</p> <p>Epirubicina</p> <p>Idarubicina</p> <p>Ifosfamida</p> <p>Irinotecán</p> <p>Melfalán</p> <p>Oxaliplatino</p> <p>Romidepsina</p> <p>Temozolomida</p> <p>Tiotepa</p> <p>Trabectedina</p>

		Trióxido de arsénico
Bajo	Riesgo en 10%-30% de los pacientes	<p>Aflibercept</p> <p>Belinostat</p> <p>Blinatumomab</p> <p>Bortezomib</p> <p>Brentuximab</p> <p>Cabazitaxel</p> <p>Carfilzomib</p> <p>Catumaxumab</p> <p>Cetuximab</p> <p>Citarabina <1000 mg/m²</p> <p>Docetaxel</p> <p>Doxorrubicina liposomal</p> <p>Eribulin</p> <p>Etopósido</p> <p>5-fluorouracilo</p> <p>Gemcitabina</p> <p>Ipilimumab</p> <p>Ixabepilona</p> <p>Metotrexato</p> <p>Mitomicina</p>

		<p>Mitoxantrona</p> <p>Nab- paclitaxel</p> <p>Paclitaxel</p> <p>Panitumumab</p> <p>Pemetrexed</p> <p>Liposomal pegilado</p> <p>Doxorrubicina</p> <p>Pertuzumab</p> <p>Temsirolimus</p> <p>Topotecan</p> <p>Trastuzumab-emtansina</p> <p>Vinflunina</p>
Mínimo	Riesgo en < 10% de los pacientes	<p>Bevacizumab</p> <p>Bleomicina</p> <p>Busulfán</p> <p>2-clorodesoxiadenosina</p> <p>Cladribina</p> <p>Fludarabina</p> <p>L-asparaginasa</p> <p>Nivolumab</p> <p>Ofatumumab</p>

		Pembrolizumab Pixantrone Pralatrexato Rituximab Trastuzumab Vinblastina Vincristina Vinorelbina
--	--	--

Fuente: MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016 (actualización 2019).

2. Clasificación de fármacos citotóxicos y antineoplásicos orales según su potencial emetógeno

Tabla 2. Medicamentos antineoplásicos orales según su potencial de riesgo emetógeno

<i>Potencial de riesgo emetógeno</i>	<i>Porcentaje de riesgo</i>	<i>Medicamentos</i>
Alto	Riesgo en > 90% de los pacientes	Hexametilmelamina Procarbazona

Moderado	Riesgo en 30%-90% de los pacientes	<p>Busulfán</p> <p>Bosutinib</p> <p>Ceritinib</p> <p>Crizotinib</p> <p>Ciclofosfamida</p> <p>Imatinib</p> <p>Temozolomida</p> <p>Vinorelbina</p>
Bajo	Riesgo en 10%-30% de los pacientes	<p>Afatinib</p> <p>Axatinib</p> <p>Capecitabina</p> <p>Dabrafenib</p> <p>Dasatinib</p> <p>Everolimus</p> <p>Etopósido</p> <p>Fludarabina</p> <p>Ibrutinib</p> <p>Idelalisib</p> <p>Lapatinib</p> <p>Lenalidomida</p> <p>Mercaptopurina</p>

		<p>Olaparib</p> <p>Nilotinib</p> <p>Pazopanib</p> <p>Ponatinib</p> <p>Regorafenib</p> <p>Sunitinib</p> <p>Tegafur Uracil</p> <p>Talidomida</p> <p>Topotecan</p> <p>Tretinoína</p> <p>Vandetanib</p> <p>Vorinostat</p>
Mínimo	Riesgo en < 10% de los pacientes	<p>Clorambucilo</p> <p>Erlotinib</p> <p>Gefitinib</p> <p>Hidroxiurea</p> <p>Melfalán</p> <p>Metotrexato</p> <p>Mostaza de L-fenilalanina</p> <p>Pomalidomida</p> <p>Ruxolitinib</p>

		<p>Sorafenib</p> <p>6-tioguanina</p> <p>Vemurafenib</p> <p>Vismodegib</p>
--	--	---

Fuente: MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016 (actualización 2019).

3. Esquema de medicación recomendado para náuseas y vómitos agudos

Tabla 3. Esquemas recomendados de profilaxis de náuseas y vómitos agudos, según potencial de riesgo emetógeno del medicamento antineoplásico.

<i>Potencial de riesgo emético del antineoplásico</i>	<i>Esquema recomendado</i>
Alto	5-HT3 + DEX + NK1 ± OLZ
Carboplatino	5-HT3 + DEX + NK1
Moderado	5-HT3 + DEX
Bajo	5-HT3 o DEX o DOP
Mínimo	Sin profilaxis de rutina

5-HT3: Inhibidor del receptor 5-HT3; DEX: Dexametasona; NK1: Inhibidor del receptor NK1; OLZ: Olanzapina; DOP: Inhibidor del receptor de dopamina.

Fuente: MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016 (actualización 2019).

Tabla 4. Dosis recomendadas de inhibidores 5-HT3 para profilaxis de náuseas y vómitos agudos, según medicamento y vía de administración.

<i>Inhibidor 5-HT3</i>	<i>Vía de administración</i>	<i>Dosis</i>
Ondansetrón	Intravenoso	8 mg o 0,15 mg/Kg, día 1
	Oral	16 mg (8 mg BID), día 1
Granisetrón	Intravenoso	1 mg o 0.01 mg/Kg, día 1
	Oral	1-2 mg, día 1
Tropisetrón	Intravenoso	5 mg, día 1
	Oral	5 mg, día 1

BID: Dos veces al día.

Fuente: MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016 (actualización 2019).

Tabla 5. Dosis recomendadas de dexametasona intravenosa para profilaxis de náuseas y vómitos agudos, según potencial de riesgo emetógeno del medicamento antineoplásico.

<i>Potencial de riesgo emético del antineoplásico</i>	<i>Dosis de dexametasona</i>
Alto	12 mg IV, día 1
Moderado	8 mg IV, día 1
Bajo	4-8 mg IV, día 1

IV: Intravenoso.

Fuente: MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016 (actualización 2019).

Tabla 6. Dosis de otros medicamentos recomendados para profilaxis de náuseas y vómitos agudos, según medicamento.

<i>Medicamento</i>	<i>Dosis</i>
Aprepitant	125 mg VO, día 1
Metoclopramida	20 mg QID VO, día 1
Olanzapina	10 mg IV, día 1

VO: Vía oral; *QID*: Cuatro veces al día; *IV*: Intravenoso.

Fuente: MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016 (actualización 2019).

4. Esquema de medicación para náuseas y vómitos tardíos

Tabla 7. Esquemas recomendados de profilaxis de náuseas y vómitos tardíos, según potencial de riesgo emetógeno del medicamento antineoplásico.

<i>Potencial de riesgo emético del antineoplásico</i>	<i>Esquema recomendado</i>
Alto	(MCP + DEX) o (APR + DEX) ± OLZ
Carboplatino	APR
Moderado	± DEX
Bajo	Sin profilaxis de rutina
Mínimo	Sin profilaxis de rutina

MPC: Metoclopramida; *DEX*: Dexametasona; *APR*: Aprepitant; *OLZ*: Olanzapina.

Fuente: MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016 (actualización 2019).

Tabla 8. Dosis recomendadas de dexametasona intravenosa para profilaxis de náuseas y vómitos tardíos, según potencial de riesgo emetógeno del medicamento antineoplásico.

<i>Potencial de riesgo emético del antineoplásico</i>	<i>Dosis de dexametasona</i>
Alto	8 mg cada día IV, días 2-4
Moderado	8 mg cada día IV, días 2-3 (4 mg BID)

IV: Intravenoso; *BID*: Dos veces al día.

Fuente: MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016 (actualización 2019).

Tabla 9. Dosis de otros medicamentos recomendados para profilaxis de náuseas y vómitos tardíos, según medicamento.

<i>Medicamento</i>	<i>Dosis</i>
Aprepitant	80 mg cada día VO, días 2-3
Metoclopramida	20 mg QID VO, días 2-4
Olanzapina	10 mg IV (rescate)

VO: Vía oral; QID: Cuatro veces al día; IV: Intravenoso.

Fuente: MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016 (actualización 2019).

5. Resumen para medicamentos altamente emetógenos

Tabla 10. Resumen de esquema para profilaxis de náuseas y vómitos en medicamentos altamente emetógenos.

<i>Medicamento</i>	<i>Día 1</i>	<i>Día 2</i>	<i>Día 3</i>	<i>Día 4</i>	<i>Día 5</i>
Aprepitant	125 mg	80 mg	80 mg	-	-
Granisetron	1-2 mg	-	-	-	-

Dexametasona	12 mg	8 mg	8 mg	8 mg	-
--------------	-------	------	------	------	---

Fuente: MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016 (actualización 2019).

Observaciones:

- A. Se recomienda iniciar esta profilaxis desde el primer ciclo de tratamiento antineoplásico.
- B. Si falla la profilaxis, se recomienda prescribir como rescate: metoclopramida 10-40 mg cada 8 horas, días 1 al 5, según se considere necesario. Algunas fuentes sugieren que puede utilizarse también cada 4-6 horas en caso necesario. También puede considerarse el uso de clorpromazina vía oral.
- C. También se puede considerar la olanzapina con un antagonista del receptor 5-HT₃ más dexametasona, en caso de que las náuseas y vómitos no se logren controlar.
- D. Valorar la utilización de lorazepam 0.5-2 mg vía oral los días 1 al 4, según necesidad del paciente.
- E. Valorar la utilización de un inhibidor de la bomba de protones o de un antagonista de receptores de histamina tipo 2 para controlar la dispepsia.
- F. En pacientes con vía oral no disponible se puede valorar el uso de un antagonista NK1 vía intravenosa, ejemplo fosaprepitant 150 mg.
- G. Si no hay dexametasona disponible, la literatura recomienda que puede sustituirse por prednisolona vía oral a dosis 7 veces mayores que las indicadas para la dexametasona.
- H. En este momento en la institución se dispone de granisetron 3 mg para administración parenteral, como antagonista de receptores de Serotonina, con una buena experiencia de efectividad y seguridad con su uso en la práctica médica habitual.

6. Resumen para medicamentos moderadamente emetógenos

Tabla 11. Resumen de esquema para profilaxis de náuseas y vómitos en medicamentos moderadamente emetógenos.

<i>Medicamento</i>	<i>Día 1</i>	<i>Día 2</i>	<i>Día 3</i>	<i>Día 4</i>	<i>Día 5</i>
Granisetrón	1-2 mg	-	-	-	-
Dexametasona	8 mg	8 mg (4 mg BID)	8 mg (4 mg BID)	-	-

BID: Dos veces al día.

Fuente: MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016 (actualización 2019).

Observaciones:

- A. Se recomienda iniciar esta profilaxis desde el primer ciclo de tratamiento antineoplásico.
- B. Si falla la profilaxis, se recomienda prescribir como rescate: metoclopramida 10-40 mg cada 8 horas, días 1 al 4, según se considere necesario. Algunas fuentes sugieren que puede utilizarse también cada 4-6 horas en caso necesario. También puede considerarse el uso de clorpromazina vía oral.
- C. Algunas guías recomiendan aumentar la dexametasona día 1 hasta 20 mg IV cuando el paciente no tiene una respuesta adecuada al esquema anterior.
- D. Valorar la utilización de lorazepam 0.5-2 mg vía oral los días 1 al 4, según necesidad del paciente.

- E. Valorar la utilización de un inhibidor de la bomba de protones o de un antagonista de receptores de histamina tipo 2 para controlar la dispepsia.
- F. Si no hay dexametasona disponible, la literatura recomienda que puede sustituirse por prednisona vía oral a dosis 7 veces mayores que las indicadas para la dexametasona.

7. Resumen para medicamentos bajamente emetógenos

Tabla 12. Resumen de esquema para profilaxis de náuseas y vómitos en medicamentos bajamente emetógenos.

<i>Medicamento</i>	<i>Día 1</i>	<i>Día 2</i>	<i>Día 3</i>	<i>Día 4</i>	<i>Día 5</i>
Granisetrón	1-2 mg	-	-	-	-
Dexametasona	4-8 mg	-	-	-	-
Metoclopramida	20 mg QID	-	-	-	-

QID: Cuatro veces al día.

Fuente: MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016 (actualización 2019).

Observaciones:

- A. Considerar solo una de las opciones planteadas anteriormente.
- B. Se recomienda iniciar esta profilaxis desde el primer ciclo de tratamiento antineoplásico.
- C. Si falla la profilaxis, se recomienda prescribir como rescate: metoclopramida 20 mg cada 8 horas, días 1 al 4, según se considere necesario. Algunas fuentes sugieren que puede utilizarse también cada 4-6 horas en caso necesario. También puede considerarse el uso de clorpromazina vía oral.

Referencias bibliográficas

Multinational Association of Supportive Care in Cancer & European Society for Medical Oncology. (2019). *MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016 (actualización 2019)*.

13. LIMITANTES

Este estudio se llevó a cabo con reportes obtenidos a partir de expedientes de salud de la población de interés, por lo que la principal limitante fue el subregistro de la información en dichos documentos. Muchos de ellos no contaban con la información completa, lo que dificultó la obtención de algunos datos pertinentes para el estudio.

Otra limitante fueron los expedientes desactualizados. En muchos de los documentos, los profesionales de salud solo copiaban datos de las atenciones anteriores, sin actualizar la evolución, progreso o deterioro del paciente en dicho momento. Esto dificultó en gran medida obtener información sobre la eficacia de los tratamientos utilizados para el manejo de efectos adversos.

Finalmente, la aprobación del protocolo por parte del Comité Ético Científico conllevó muchos cambios en el proyecto, gastos extras, y atrasos con el cronograma. Por esta razón, el proyecto no se pudo realizar en el plazo establecido inicialmente.

14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Regnier Denois V, Poirson J, Nourissat A, Jacquin J-P, Guastalla JP, Chauvin F. Adherence with oral chemotherapy: results from a qualitative study of the behaviour and representations of patients and oncologists. *Eur J Cancer Care (Engl)*. julio de 2011;20(4):520-7.
2. Vallathol SH. A study of adherence to oral temozolomide chemotherapy in central nervous system tumors. *Ann Oncol*. noviembre de 2018;29:ix137-8.
3. Greer JA, Amoyal N, Nisotel L, Fishbein JN, MacDonald J, Stagl J, et al. A Systematic Review of Adherence to Oral Antineoplastic Therapies. *The Oncologist*. marzo de 2016;21(3):354-76.
4. Messali A, Hay JW, Villacorta R. The cost-effectiveness of temozolomide in the adjuvant treatment of newly diagnosed glioblastoma in the United States. *Neuro-Oncol*. 1 de noviembre de 2013;15(11):1532-42.
5. García Gómez J, Pérez López ME, Alonso Bermejo M, Escobar Álvarez Y, García Mata J. SEOM guide to antiemetic prophylaxis in cancer patients treated with chemotherapy 2013. *Clin Transl Oncol*. diciembre de 2013;15(12):1030-6.
6. De Vos FY, Gijtenbeek JM, Bleeker-Rovers CP, van Herpen CM. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis during temozolomide treatment for high-grade gliomas. *Crit Rev Oncol Hematol*. marzo de 2013;85(3):373-82.
7. Cooley L, Dendle C, Wolf J, Teh BW, Chen SC, Boutlis C, et al. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014: Guidelines for prevention and treatment of PJP. *Intern Med J*. diciembre de 2014;44(12b):1350-63.
8. Duff J, Markham MJ. Overview of Cancer and Treatment. En: McKean SC, Ross JJ, Dressler DD, Scheurer DB, editores. *Principles and Practice of Hospital Medicine, 2e* [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017 [citado 6 de diciembre de 2020]. Disponible en:

accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1137618191

9. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization: Regional Office For Europe. World Cancer Report: Cancer research for cancer development. Wild C, Weiderpass E, Stewart B, editores. Lyon: IARC; 2020.
10. Wang S, Dea TO, Cornett PA. Introduction to Cancer. En: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, editores. Current Medical Diagnosis & Treatment 2021 [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2021 [citado 24 de diciembre de 2020]. Disponible en: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1175796856
11. Wang S, Dea TO, Cornett PA. Systemic Cancer Therapy. En: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, editores. Current Medical Diagnosis & Treatment 2021 [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2021 [citado 24 de diciembre de 2020]. Disponible en: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1175797563
12. Vargas Chaves S. Etiología y epidemiología del cáncer en Costa Rica. Rev Médica Costa Rica Centroamérica. 2016;73(618):33-6.
13. Colditz GA, editor. The SAGE encyclopedia of cancer and society. 2. ed. Los Angeles: SAGE; 2015. 1013 p.
14. Camacho Alvarado MC, Taboada Mora D. Glioblastomas: clasificación, caracterización molecular y vías de señalización comúnmente alteradas. Rev Cienc Salud Integrando Conoc. 2020;4(4):ág. 106-115.
15. Vargas Valenciano E, Escoe Bastos K, Alvarado Calderón F. Glioblastoma multiforme: metástasis extraneural en tejido subcutáneo periauricular. Neuroeje. 2015;28:1.
16. Salazar Villanea M, Ortega Araya LE, Ortiz Álvarez J, Esquivel Miranda MA, Vindas Montoya R, Montero Vega P. Calidad de vida en pacientes costarricenses con tumores cerebrales: aportes de la neuropsicología. Actual En Psicol. 5 de diciembre de 2016;30(121):49.
17. Wesolowski JR, Rajdev P, Mukherji SK. Temozolomide (Temodar). Am J

- Neuroradiol. septiembre de 2010;31(8):1383-4.
18. Mehan WA, Ginat DT. Temozolamide (Temodar). En: Ginat DT, Small JE, Schaefer PW, editores. Neuroimaging Pharmacopoeia [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [citado 6 de noviembre de 2020]. p. 131-6. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-12715-6_17
 19. Beier D, Beier CP. Glioblastoma: Temozolomide-Based Chemotherapy. En: Hayat MA, editor. Tumors of the Central Nervous System, Volume 1 [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2011 [citado 6 de diciembre de 2020]. p. 243-8. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-94-007-0344-5_25
 20. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med*. 10 de marzo de 2005;352(10):987-96.
 21. Teo M, Martin S, Owusu-Agyemang K, Nowicki S, Clark B, Mackinnon M, et al. A survival analysis of GBM patients in the West of Scotland pre- and post-introduction of the Stupp regime. *Br J Neurosurg*. junio de 2014;28(3):351-5.
 22. De Roma I, Lombardi L, Gadaleta-Caldarola G. Chemotherapy and Future Developments. En: Scarabino T, Pollice S, editores. Imaging Gliomas After Treatment [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [citado 6 de noviembre de 2020]. p. 29-37. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-31210-7_4
 23. Fisher BJ, Hu C, Macdonald DR, Lesser GJ, Coons SW, Brachman DG, et al. Phase 2 Study of Temozolomide-Based Chemoradiation Therapy for High-Risk Low-Grade Gliomas: Preliminary Results of Radiation Therapy Oncology Group 0424. *Int J Radiat Oncol*. marzo de 2015;91(3):497-504.
 24. van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *The Lancet*. octubre de 2017;390(10103):1645-53.

25. Seiz M, Krafft U, Freyschlag CF, Weiss C, Schmieder K, Lohr F, et al. Long-term adjuvant administration of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme: experience of a single institution. *J Cancer Res Clin Oncol*. noviembre de 2010;136(11):1691-5.
26. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med*. 16 de marzo de 2017;376(11):1027-37.
27. Teimouri F, Nikfar S, Abdollahi M. Efficacy and side effects of dacarbazine in comparison with temozolomide in the treatment of malignant melanoma: a meta-analysis consisting of 1314 patients. *Melanoma Res*. octubre de 2013;23(5):381-9.
28. Wellstein A, Giaccone G, Atkins MB, Sausville EA. Cytotoxic Drugs. En: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, editores. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017 [citado 8 de noviembre de 2020]. Disponible en: accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?aid=1162546947
29. Sabaté E, World Health Organization, editores. *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. Geneva: World Health Organization; 2003. 198 p.
30. Nayak L, Panageas KS, Reiner AS, Huse JT, Pentsova E, Braunthal SG, et al. Radiotherapy and temozolomide for anaplastic astrocytic gliomas. *J Neurooncol*. mayo de 2015;123(1):129-34.
31. Patil VM, Chandrasekharan A, Vallathol DH, Malhotra M, Abhinav R, Agarwal P, et al. Antiemetic prophylaxis with temozolomide: an audit from a tertiary care center. *Neuro-Oncol Pract*. 7 de diciembre de 2019;6(6):479-83.
32. Politsky JM. Brain Tumor-Related Epilepsy: a Current Review of the Etiologic Basis and Diagnostic and Treatment Approaches. *Curr Neurol Neurosci Rep*. septiembre de 2017;17(9):70.
33. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. *CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System*

- Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro-Oncol.* 30 de octubre de 2020;22(Supplement_1):iv1-96.
34. Sia Y, Field K, Rosenthal M, Drummond K. Socio-demographic factors and their impact on the number of resections for patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Neurosci.* octubre de 2013;20(10):1362-5.
 35. Pierscianek D, Ahmadipour Y, Michel A, Rauschenbach L, Darkwah Oppong M, Deuschl C, et al. Demographic, radiographic, molecular and clinical characteristics of primary gliosarcoma and differences to glioblastoma. *Clin Neurol Neurosurg.* enero de 2021;200:106348.
 36. Ghosh M, Shubham S, Mandal K, Trivedi V, Chauhan R, Naseera S. Survival and prognostic factors for glioblastoma multiforme: Retrospective single-institutional study. *Indian J Cancer.* 2017;54(1):362.
 37. Bray F, Piñeros M. Cancer patterns, trends and projections in Latin America and the Caribbean: a global context. *Salud Pública México.* 2016;58(2):104-17.
 38. Sun T, Warrington NM, Luo J, Brooks MD, Dahiya S, Snyder SC, et al. Sexually dimorphic RB inactivation underlies mesenchymal glioblastoma prevalence in males. *J Clin Invest.* 2 de septiembre de 2014;124(9):4123-33.
 39. Brem S, Abdullah KG. *Glioblastoma.* 2017.
 40. Yersal Ö. Clinical outcome of patients with glioblastoma multiforme: Single center experience. *J Oncol Sci.* diciembre de 2017;3(3):123-6.
 41. Rong X, Yang W, Garzon-Muvdi T, Caplan JM, Hui X, Lim M, et al. Influence of insurance status on survival of adults with glioblastoma multiforme: A population-based study: Influence of Insurance Status on GBM Survival. *Cancer.* 15 de octubre de 2016;122(20):3157-65.
 42. Hansen S, Rasmussen BK, Laursen RJ, Kosteljanetz M, Schultz H, Nørgård BM, et al. Treatment and survival of glioblastoma patients in Denmark: The Danish Neuro-Oncology Registry 2009–2014. *J Neurooncol.* septiembre de 2018;139(2):479-89.
 43. Cheo S, Lim G, Lim K. Glioblastoma multiforme outcomes of 107 patients

- treated in two Singapore institutions. *Singapore Med J.* enero de 2017;58(1):41-5.
44. Li K, Lu D, Guo Y, Wang C, Liu X, Liu Y, et al. Trends and patterns of incidence of diffuse glioma in adults in the United States, 1973-2014. *Cancer Med.* octubre de 2018;7(10):5281-90.
 45. Simińska D, Korbecki J, Kojder K, Kapczuk P, Fabiańska M, Gutowska I, et al. Epidemiology of Anthropometric Factors in Glioblastoma Multiforme—Literature Review. *Brain Sci.* 16 de enero de 2021;11(1):116.
 46. Killela PJ, Reitman ZJ, Jiao Y, Bettegowda C, Agrawal N, Diaz LA, et al. TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. *Proc Natl Acad Sci.* 9 de abril de 2013;110(15):6021-6.
 47. Arita H, Narita Y, Fukushima S, Tateishi K, Matsushita Y, Yoshida A, et al. Upregulating mutations in the TERT promoter commonly occur in adult malignant gliomas and are strongly associated with total 1p19q loss. *Acta Neuropathol (Berl).* agosto de 2013;126(2):267-76.
 48. Zhang W, Lv Y, Xue Y, Wu C, Yao K, Zhang C, et al. Co-expression modules of NF1, PTEN and sprouty enable distinction of adult diffuse gliomas according to pathway activities of receptor tyrosine kinases. *Oncotarget.* 13 de septiembre de 2016;7(37):59098-114.
 49. Labarthe D. Epidemiology and prevention of cardiovascular diseases: a global challenge. 2nd ed. Sudbury, Mass: Jones and Bartlett Publishers; 2011. 709 p.
 50. Krickeberg K, Pham VT, Pham TMH. Epidemiology of Cardiovascular Diseases. En: *Epidemiology [Internet]*. New York, NY: Springer New York; 2012 [citado 10 de octubre de 2021]. p. 197-204. (Gail M, Samet JM, Tsiatis A, Wong W. *Statistics for Biology and Health*). Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-1205-2_23
 51. Remington PL, Brownson RC, Wegner MV, American Public Health Association, editores. *Chronic disease epidemiology, prevention, and control.* 4th edition. Washington, DC: Alpha Press, an imprint of American Public

Health Association; 2016. 1152 p.

52. Wilson P, Lexicomp, Wolters Kluwer. Overview of established risk factors for cardiovascular disease [Internet]. UpToDate®. 2020. Disponible en: https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/overview-of-established-risk-factors-for-cardiovascular-disease?search=cardiovascular&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H5
53. Cristellys J, Mateos R. Assessment of Proton Pump Inhibitors Use in Population. *FarmaJournal*. 2017;2(1).
54. Lexicomp, Wolters Kluwer. Lexicomp® Drug Interactions [Internet]. UpToDate®. 2021. Disponible en: https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/drug-interactions?source=responsive_home
55. Neyns B, Hoorens A, Stupp R. Valproic acid related idiosyncratic drug induced hepatotoxicity in a glioblastoma patient treated with temozolomide. *Acta Neurol Belg*. diciembre de 2008;108(4):131-4.
56. Oberndorfer S, Piribauer M, Marosi C, Lahrmann H, Hitzenberger P, Grisold W. P450 enzyme inducing and non-enzyme inducing antiepileptics in glioblastoma patients treated with standard chemotherapy. *J Neurooncol*. mayo de 2005;72(3):255-60.
57. Prescribing information. Temodar (temozolomide). New Jersey: Schering Corp.; 2007.
58. Lexicomp, Wolters Kluwer. Temozolomide: Drug information [Internet]. UpToDate®. 2021. Disponible en: https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/temozolomide-drug-information?search=temozolamida&source=panel_search_result&selectedTitle=1~95&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
59. Rozzi A, Nardoni C, Corona M, Restuccia MR, Fabi A, Bria E, et al. Palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in glioblastoma patients treated with temozolomide: a phase II study. *Support Care Cancer*. mayo de 2011;19(5):697-701.

60. Bae SH, Park M-J, Lee MM, Kim TM, Lee S-H, Cho SY, et al. Toxicity Profile of Temozolomide in the Treatment of 300 Malignant Glioma Patients in Korea. *J Korean Med Sci.* 2014;29(7):980.
61. Diez BD, Statkevich P, Zhu Y, Abutarif MA, Xuan F, Kantesaria B, et al. Evaluation of the exposure equivalence of oral versus intravenous temozolomide. *Cancer Chemother Pharmacol.* marzo de 2010;65(4):727-34.
62. Chua D, Krzakowski M, Chouaid C, Pallotta MG, Martinez JI, Gottfried M, et al. Whole-Brain Radiation Therapy Plus Concomitant Temozolomide for the Treatment of Brain Metastases From Non–Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Open-Label Phase II Study. *Clin Lung Cancer.* mayo de 2010;11(3):176-81.
63. Grant R. Side Effects of Therapies for Brain Tumours. En: Bartolo M, Soffietti R, Klein M, editores. *Neurorehabilitation in Neuro-Oncology* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado 24 de junio de 2021]. p. 85-101. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-95684-8_7
64. Jiang G, Li R-H, Sun C, Jia H-Y, Lei T-C, Liu Y-Q. Efficacy and safety between temozolomide alone and temozolomide-based double therapy for malignant melanoma: a meta-analysis. *Tumor Biol.* enero de 2014;35(1):315-22.
65. Newton HB. Neurological complications of chemotherapy to the central nervous system. En: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2012 [citado 24 de junio de 2021]. p. 903-16. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444535023000318>
66. Panet-Raymond V, Souhami L, Roberge D, Kavan P, Shakibnia L, Muanza T, et al. Accelerated Hypofractionated Intensity-Modulated Radiotherapy With Concurrent and Adjuvant Temozolomide for Patients With Glioblastoma Multiforme: A Safety and Efficacy Analysis. *Int J Radiat Oncol.* febrero de 2009;73(2):473-8.
67. Minniti G, Scaringi C, Lanzetta G, Bozzao A, Romano A, De Sanctis V, et al. Whole brain reirradiation and concurrent temozolomide in patients with brain metastases. *J Neurooncol.* junio de 2014;118(2):329-34.

68. Li J, Chai X, Cao Y, Hu X, Zhu H, Wang J, et al. Intensity-modulated radiation therapy combined with concomitant temozolomide for brain metastases from lung adenocarcinoma. *Oncol Lett* [Internet]. 18 de julio de 2018 [citado 13 de agosto de 2021]; Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2018.9171>
69. Cohen MH, Johnson JR, Pazdur R. Food and Drug Administration Drug Approval Summary: Temozolomide Plus Radiation Therapy for the Treatment of Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *Clin Cancer Res*. 1 de octubre de 2005;11(19):6767-71.
70. Hou Y, Huan Y, Zhang Y, Liu X, Li Y. Temozolomide chemotherapy combined with radiotherapy versus radiotherapy alone after surgery in patients with high-risk low-grade gliomas. *J BU Off J Balk Union Oncol*. 2021;26(3):977-83.
71. Minniti G, De Sanctis V, Muni R, Rasio D, Lanzetta G, Bozzao A, et al. Hypofractionated radiotherapy followed by adjuvant chemotherapy with temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *J Neurooncol*. enero de 2009;91(1):95-100.
72. Fontanilles M, Marguet F, Alexandru C, Langlois O, Veresezan O, Gilard V, et al. Early platelet variation during concomitant chemo-radiotherapy predicts adjuvant temozolomide-induced thrombocytopenia in newly diagnosed glioblastoma patients. *Support Care Cancer*. febrero de 2019;27(2):477-84.
73. Gupta T, Mohanty S, Moiyadi A, Jalali R. Factors predicting temozolomide induced clinically significant acute hematologic toxicity in patients with high-grade gliomas: A clinical audit. *Clin Neurol Neurosurg*. septiembre de 2013;115(9):1814-9.
74. Leo S, Cova D, Rossi A, Repetto L. Drug Interactions and Polypharmacy. En: Gridelli C, Audisio RA, editores. *Management of Lung Cancer in Older People* [Internet]. London: Springer London; 2013 [citado 1 de septiembre de 2021]. p. 89-106. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-0-85729-793-8_6
75. Zwinkels H. Chemotherapy for Gliomas. En: Oberg I, editor. *Management of*

- Adult Glioma in Nursing Practice [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado 29 de agosto de 2021]. p. 229-43. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-76747-5_15
76. Molassiotis A, Brearley SG, Stamataki Z. Use of antiemetics in the management of chemotherapy-related nausea and vomiting in current UK practice. *Support Care Cancer*. julio de 2011;19(7):949-56.
 77. Escobar Y, Cajaraville G, Virizuela JA, Álvarez R, Muñoz A, Olariaga O, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting with moderately emetogenic chemotherapy: ADVICE (Actual Data of Vomiting Incidence by Chemotherapy Evaluation) study. *Support Care Cancer*. septiembre de 2015;23(9):2833-40.
 78. Dielenseger P, Börjeson S, Vidall C, Young A, Jahn P. Evaluation of antiemetic practices for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): results of a European oncology nurse survey. *Support Care Cancer*. noviembre de 2019;27(11):4099-106.
 79. Rosenthal V, Radtke B, Jordan M, Choararatana S. Effect of metoclopramide on nausea and vomiting in cancer patients under chemotherapy. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010;42(6):32-54.
 80. Denehy Y, Ho BF, Liu D, Christofi R. Effect of metoclopramide and placebo on nausea and vomiting in cancer patients under chemotherapy. *J Int Med Res*. 2011;54(7):65-87.
 81. Castro MC, Araújo SA de, Mendes TR, Vilarinho GS, Mendonça MAO. Effectiveness of antiemetics in control of antineoplastic chemotherapy-induced emesis at home. *Acta Paul Enferm*. octubre de 2014;27(5):412-8.
 82. Navari RM. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. En: Navari RM, editor. *Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [citado 19 de junio de 2021]. p. 107-20. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-27016-6_6
 83. Navari RM, Nagy CK, Gray SE. The use of olanzapine versus metoclopramide

for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer*. junio de 2013;21(6):1655-63.

84. Sirin K, Flynn J. Effect of dimenhydrinate on nausea and vomiting in cancer patients under chemotherapy. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2013;69(6):81-96.
85. Pierce D, Lin RH. Effect of dimenhydrinate on nausea and vomiting in prostate cancer patients under chemotherapy. *Biol Pharm Bull*. 2013;65(7):54-73.
86. Billio A, Morello E, Clarke MJ. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. En: *The Cochrane Collaboration*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [citado 25 de junio de 2021]. p. CD006272.pub2. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006272.pub2>
87. Saito M, Aogi K, Sekine I, Yoshizawa H, Yanagita Y, Sakai H, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol*. febrero de 2009;10(2):115-24.
88. Jordan K, Hinke A, Grothey A, Voigt W, Arnold D, Wolf H-H, et al. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT₃-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Support Care Cancer*. 27 de agosto de 2007;15(9):1023-33.
89. Ho CL, Su WC, Hsieh RK, Lin ZZ, Chao TY. A Randomized, Double-blind, Parallel, Comparative Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ramosetron plus Dexamethasone Injection for the Prevention of Acute Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting. *Jpn J Clin Oncol*. 1 de abril de 2010;40(4):294-301.
90. Ikeda M, Yasui M, Fukunaga H, Seshimo I, Takayama O, Ikenaga M, et al. Clinical usefulness of oral granisetron hydrochloride for alleviation of delayed nausea and vomiting induced by CPT-11. *Eur J Cancer Care (Engl)*. diciembre de 2005;14(5):435-9.

91. Just L, Rock H, Strik HM. P15.18 * NAUSEA AND EMESIS DURING NEUROONCOLOGICAL CHEMOTHERAPY - PROBLEM RESOLVED WITH ANY SETRONE? *Neuro-Oncol.* 1 de septiembre de 2014;16(suppl 2):ii77-8.
92. Matsuda M, Yamamoto T, Ishikawa E, Nakai K, Akutsu H, Onuma K, et al. Profile Analysis of Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting in Patients Treated with Concomitant Temozolomide and Radiotherapy: Results of a Prospective Study. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2015;55(9):749-55.
93. Geling O, Eichler H-G. Should 5-Hydroxytryptamine-3 Receptor Antagonists Be Administered Beyond 24 Hours After Chemotherapy to Prevent Delayed Emesis? Systematic Re-Evaluation of Clinical Evidence and Drug Cost Implications. *J Clin Oncol.* 20 de febrero de 2005;23(6):1289-94.
94. Grabenbauer GG, Holger G. Management of radiation and chemotherapy related acute toxicity in gastrointestinal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* agosto de 2016;30(4):655-64.
95. Grunberg S. Patient-Centered Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Cancer Control.* abril de 2012;19(2_suppl):10-5.
96. Bayo J, Fonseca PJ, Hernando S, Servitja S, Calvo A, Falagan S, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: pathophysiology and therapeutic principles. *Clin Transl Oncol.* junio de 2012;14(6):413-22.
97. Lau TKH, Yip CHW, Yeo W. State of the Art Antiemetic Therapy for Cancer Patients. *Curr Oncol Rep.* enero de 2016;18(1):2.
98. Jordan K, Olver I, Aapro M. Nausea and Vomiting. En: Olver I, editor. *The MASCC Textbook of Cancer Supportive Care and Survivorship [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [citado 9 de octubre de 2021]. p. 391-408. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-90990-5_26*
99. Rapoport BL. The Role of Neurokinin-1 Receptor Antagonists in CINV. En: Navari RM, editor. *Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [citado 8 de septiembre de 2021]. p. 85-105. Disponible en:*

http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-27016-6_5

100. Hesketh PJ, Grunberg SM, Herrstedt J, de Wit R, Gralla RJ, Carides AD, et al. Combined data from two phase III trials of the NK1 antagonist aprepitant plus a 5HT3 antagonist and a corticosteroid for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: effect of gender on treatment response. *Support Care Cancer*. abril de 2006;14(4):354-60.
101. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss HB, Herrstedt J, Eisenberg PD, et al. Efficacy and Tolerability of Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients With Breast Cancer After Moderately Emetogenic Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 20 de abril de 2005;23(12):2822-30.
102. Grote T, Hajdenberg J, Cartmell A, Ferguson S, Ginkel A, Charu V. Combination therapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: palonosetron, dexamethasone, and aprepitant. *J Support Oncol*. septiembre de 2006;4(8):403—408.
103. Patel MP, Woodring S, Randazzo DM, Friedman HS, Desjardins A, Healy P, et al. Randomized open-label phase II trial of 5-day aprepitant plus ondansetron compared to ondansetron alone in the prevention of chemotherapy-induced nausea-vomiting (CINV) in glioma patients receiving adjuvant temozolomide. *Support Care Cancer*. mayo de 2020;28(5):2229-38.
104. Matsuda M, Yamamoto T, Ishikawa E, Akutsu H, Takano S, Matsumura A. Combination of Palonosetron, Aprepitant, and Dexamethasone Effectively Controls Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting in Patients Treated with Concomitant Temozolomide and Radiotherapy: Results of a Prospective Study. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2016;56(11):698-703.
105. Singh C. Pain Management During Radiotherapy for Head and Neck Cancers. En: Thankappan K, Iyer S, Menon JR, editores. *Dysphagia Management in Head and Neck Cancers [Internet]*. Singapore: Springer Singapore; 2018 [citado 9 de septiembre de 2021]. p. 357-67. Disponible en:

http://link.springer.com/10.1007/978-981-10-8282-5_30

106. Stockler M, Vardy J, Pillai A, Warr D. Acetaminophen (Paracetamol) Improves Pain and Well-Being in People With Advanced Cancer Already Receiving a Strong Opioid Regimen: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Cross-Over Trial. *J Clin Oncol*. 15 de agosto de 2004;22(16):3389-94.
107. Coffeen U, Sotomayor-Sobrinho MA, Jiménez-González A, Balcazar-Ochoa LG, Hernández-Delgado P, Fresán A, et al. Chemotherapy-induced neuropathic pain characteristics in Mexico's National Cancer Center pain clinic. *J Pain Res*. mayo de 2019;Volume 12:1331-9.
108. Weber GF. Pain Management. En: *Molecular Therapies of Cancer* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [citado 11 de septiembre de 2021]. p. 445-50. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-13278-5_18
109. Liu Y-C, Wang W-S. Human mu-opioid receptor gene A118G polymorphism predicts the efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets (ultracet) in oxaliplatin-induced painful neuropathy. *Cancer*. 15 de marzo de 2012;118(6):1718-25.
110. Tsavaris N, Kopterides P, Kosmas C, Efthymiou A, Skopelitis H, Dimitrakopoulos A, et al. Gabapentin Monotherapy for the Treatment of Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain: A Pilot Study. *Pain Med*. noviembre de 2008;9(8):1209-16.
111. Silverman J, Gulati A. Cancer Pain. En: Khelemsky Y, Malhotra A, Gritsenko K, editores. *Academic Pain Medicine* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado 8 de octubre de 2021]. p. 177-210. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-18005-8_28
112. Ostgathe C, Maier B-O. Therapy of Cancer-Related Pain and Cancer Therapy-Related Pain. En: Alt-Epping B, Nauck F, editores. *Palliative Care in Oncology* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015 [citado 8 de octubre de 2021]. p. 59-78. Disponible en:

http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-46202-7_5

113. Wacnik PW, Boortz-Marx RL. Cancer Pain Management, Treatment of Neuropathic Components. En: Gebhart GF, Schmidt RF, editores. Encyclopedia of Pain [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013 [citado 8 de octubre de 2021]. p. 406-10. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-28753-4_544
114. Benzon HT, Raja S, Liu SS, Fishman S, Cohen SP, editores. Essentials of pain medicine. Fourth edition. Philadelphia, PA: Elseiver; 2018. 852 p.
115. Krishnamurthi S, Macaron C, Lexicomp, Wolters Kluwer. Management of acute chemotherapy-related diarrhea [Internet]. UpToDate®. 2021. Disponible en:
https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/management-of-acute-chemotherapy-related-diarrhea?search=loperamida&source=search_result&selectedTitle=2~116&usage_type=default&display_rank=1
116. Stein A, Voigt W, Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. Ther Adv Med Oncol. enero de 2010;2(1):51-63.
117. Cascinu S, Bichisao E, Amadori D, Silingardi V, Giordani P, Sansoni E, et al. High-dose loperamide in the treatment of 5-fluorouracil-induced diarrhea in colorectal cancer patients. Support Care Cancer. enero de 2000;8(1):65-7.
118. Kim K-W, Roh JK, Wee H-J, Kim C. Complications of Anticancer Drugs and Their Management. En: Cancer Drug Discovery [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2016 [citado 21 de agosto de 2021]. p. 239-56. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-94-024-0844-7_10
119. McQuade RM, Stojanovska V, Abalo R, Bornstein JC, Nurgali K. Chemotherapy-Induced Constipation and Diarrhea: Pathophysiology, Current and Emerging Treatments. Front Pharmacol [Internet]. 3 de noviembre de 2016 [citado 21 de agosto de 2021];7. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2016.00414/full>
120. Andrea CS. Insomnio: generalidades y alternativas terapéuticas de última

- generación. *Rev Médica Clínica Las Condes*. mayo de 2013;24(3):433-41.
121. Ceruelo Bermejo J, García Rodicio S. Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos. *FMC - Form Médica Contin En Aten Primaria*. diciembre de 2007;14(10):637-47.
122. Taurines R, Warnke A, Greenhill L, Gerlach M. Antidepressants. En: Gerlach M, Warnke A, Greenhill L, editores. *Psychiatric Drugs in Children and Adolescents* [Internet]. Vienna: Springer Vienna; 2014 [citado 8 de octubre de 2021]. p. 83-155. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-7091-1501-5_4
123. Haribhakti VV. Morbidities Related to Adjuvant Radiotherapy and Chemotherapy. En: *Restoration, Reconstruction and Rehabilitation in Head and Neck Cancer* [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2019 [citado 9 de octubre de 2021]. p. 275-306. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-981-13-2736-0_18
124. Nieder C, Andratschke NH, Grosu AL. Re-irradiation for Recurrent Primary Brain Tumors. *Anticancer Res*. 1 de octubre de 2016;36(10):4985-95.
125. Mann J, Ramakrishna R, Magge R, Wernicke AG. Advances in Radiotherapy for Glioblastoma. *Front Neurol*. 15 de enero de 2018;8:748.
126. Minniti G, Armosini V, Salvati M, Lanzetta G, Caporello P, Mei M, et al. Fractionated stereotactic reirradiation and concurrent temozolomide in patients with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*. julio de 2011;103(3):683-91.
127. Fiorentino A, Chiesa S, De Bonis P, Manfreda S, D'Agostino GR, Mangiola A, et al. Temozolomide and radiation therapy in elderly patients affected by glioblastomas: A pooled analyses of three prospective phase II trials. *J Clin Oncol*. 2010;28(15_suppl):2070-2070.
128. Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, Paraskevaidis M, Verigos C, Misailidou D, et al. Randomized Phase II Study of Temozolomide and Radiotherapy Compared With Radiotherapy Alone in Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol*. 1 de abril de 2005;23(10):2372-7.

129. Shankar A, Roy S, Malik A, Julka P, Rath G. Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 6 de octubre de 2015;16(15):6207-13.
130. Minniti G, De Sanctis V, Muni R, Filippone F, Bozzao A, Valeriani M, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma in elderly patients. *J Neurooncol.* mayo de 2008;88(1):97-103.
131. Niewald M, Berdel C, Fleckenstein J, Licht N, Ketter R, Rube C. Toxicity after radiochemotherapy for glioblastoma using temozolomide - a retrospective evaluation. *Radiat Oncol.* diciembre de 2011;6(1):141.

15. ANEXOS

Tabla 8. Frecuencias absolutas y relativas de la población usuaria de temozolomida, según comorbilidades crónicas presentadas, Hospital México, enero 2019 - diciembre 2020.

Comorbilidades crónicas presentadas	Frecuencia absoluta (n = 47)	Frecuencia relativa (n = 47)
Hipertensión arterial	18	38,3%
Epilepsia lesional	17	36,2%
Dislipidemia	10	21,3%
Depresión	9	19,1%
Gastritis	8	17,0%
NA	7	14,9%
Diabetes mellitus II	6	12,8%
Hipotiroidismo	5	10,6%
Ansiedad	4	8,5%
Tromboembolismo pulmonar	4	8,5%
Obesidad G1	3	6,4%
Epilepsia	2	4,3%
Insomnio	2	4,3%

Úlcera péptica	2	4,3%
Arritmia	1	2,1%
Asma	1	2,1%
Cardiopatía isquémica	1	2,1%
Diabetes mellitus insípida	1	2,1%
Distrofia muscular	1	2,1%
Dolor lesional	1	2,1%
Espondilosis	1	2,1%
Estreñimiento	1	2,1%
Fibromialgia	1	2,1%
Flebitis	1	2,1%
Hipertrigliceridemia	1	2,1%
Lesión renal aguda	1	2,1%
Osteoporosis	1	2,1%
Osteoartrosis	1	2,1%
Rinitis	1	2,1%
Steven Jonhson	1	2,1%
Trombosis venosa profunda	1	2,1%

Fuente: Elaboración propia.