



Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad Xochimilco

División: Ciencias Biológicas y de la Salud
Licenciatura: Química Farmacéutica Biológica

Reporte de servicio social

“Incidencia de reacciones adversas asociadas a la infusión de Paclitaxel (solo o en combinación) en el Servicio de Quimioterapia Ambulatoria en el Instituto Nacional de Cancerología.”

Alumno: Villagrán Ramos Gustavo Andrés

Asesor Interno: Dra. Karina Sánchez Herrera

Asesor Externo: Dra. Mireya López Gamboa

Lugar de realización: Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Cancerología.

Periodo de realización: 11/Septiembre/2017 al 11/Marzo/2018

Introducción

Cáncer es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; también se habla de tumores malignos o neoplasias malignas. Una característica definitoria del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, un proceso que se denomina «metástasis». La metástasis es la principal causa de muerte por cáncer (1).

El cáncer es la principal causa de muerte en todo el mundo. En 2015 se atribuyeron a esta enfermedad 8,8 millones de defunciones. Los cinco tipos de cáncer que causan un mayor número de fallecimientos son los siguientes: Pulmonar: 1,69 millones; Hepático: 788 000; Colorrectal: 774 000; Gástrico; 754 000 y Mamario: 571 000 (1).

Durante el 2013 se realizó un estudio de las principales causas de morbilidad hospitalaria por neoplasias entre una población de 20 años y más. Los resultados arrojaron que en los hombres las principales causas fueron: Cáncer de órganos digestivos (25%), de órganos genitales (11%) y órganos hematopoyéticos (10.6%). Mientras que en las mujeres fueron: Cáncer de mama (29.5%), de órganos genitales (18.6%) y el de órganos digestivos (13.8%)(2).

Dentro de los fármacos utilizados para el tratamiento del cáncer de mama están los taxanos (paclitaxel y docetaxel). El paclitaxel es derivado de la *Taxus brevifolia*. Este medicamento promueve la polimerización y estabilización de la tubulina, forma microtúbulos e inhibe su normal disociación, interfiere con la formación del huso mitótico, se trastorna la reorganización de los microtúbulos, los cuales participan en actividades vitales de las células (3). También puede ser utilizado para el cáncer de pulmón, ovario y digestivo (4).

Debido a la amplia versatilidad que presenta el Paclitaxel hacia una amplia gama de tipos de cáncer, es necesario realizar un seguimiento para asegurar la eficacia y seguridad de este medicamento una vez que ha salido al mercado, esto se realiza mediante la farmacovigilancia.

Según la NOM-220-SSAI-2016, la farmacovigilancia se define como una actividad de la salud pública, destinada a la detección, cuantificación, evaluación y prevención de los posibles riesgos derivados del uso de los medicamentos y vacunas en los seres humanos.

Para poder realizar un reporte de farmacovigilancia ante la autoridad competente, se vio la necesidad de realizar diferentes algoritmos para que la información fuera homogénea y se evaluaran a las reacciones de una manera más objetiva. En este estudio se utilizó el Algoritmo de Naranjo.

En 1981 Naranjo & et al. Desarrollaron un algoritmo el cual evalúa la relación causal entre el medicamento y el evento clínico desfavorable, el cual consiste en responder una serie de preguntas, las cuales tienen un puntaje dependiendo lo observado por el analista. Si el puntaje de causalidad es de ≥ 9 es definitiva, de 5 a 8 es probable, de 1 a 4 es posible y ≤ 0 es dudosa (5).

Debido a lo anteriormente mencionado se realizó este trabajo de servicio social, el cual tiene como objetivo determinar la incidencia de reacciones adversas asociadas a la infusión

de Paclitaxel solo o en combinación con otros medicamentos de quimioterapia como son: Carboplatino, Trastuzumab, Cisplatino, Afatinib y Ramucirumab, en pacientes entrevistados en el servicio de Quimioterapia Ambulatoria dentro del Instituto Nacional de Cancerología.

Marco teórico

Paclitaxel

Los taxanos se han convertido en una de las clases de los agentes quimioterapéuticos más potentes y con un amplio rango de actividad. Estos pueden ser usados en el tratamiento de primera línea para cáncer metastásico de mama, pulmón, ovario y digestivo, así como en el entorno adyuvante para cáncer de mama (4).

El paclitaxel se descubrió a principios de la década de 1960, como parte de un estudio de detección del Instituto Nacional del Cáncer para identificar compuestos naturales con actividad antineoplásica. Se identificó como el extracto crudo de la corteza del tejo pacífico norteamericano, *Taxus brevifolia*, a principios de la década de 1970 y se encontró que ejercía efectos citotóxicos significativos en estudios preclínicos contra muchos tumores. Sin embargo, el desarrollo clínico se ralentizó hasta principios de la década de 1980 debido a la escasa oferta de la corteza del árbol del tejo del Pacífico y su escasa solubilidad (6).

El Cremophor EL, derivado polioxetilado del aceite de ricino, es el solubilizante más usado para el Paclitaxel. Este vehículo incrementa las interacciones farmacológicas con otros antineoplásicos (p. ej. antraciclinas) y pueden alterar la farmacocinética de los fármacos con los que se formulan, predisponiendo a una mayor toxicidad, especialmente en el caso de Paclitaxel por su farmacocinética no lineal (7).

Mecanismo de acción

La tubulina es el "componente" de los microtúbulos, y se cree que los agentes que se unen a la tubulina bloquean la división celular al interferir con la función del huso mitótico, bloqueando las células en la unión metafase-anafase de la mitosis. Los microtúbulos son estructuras complejas implicadas en numerosas funciones celulares, que incluyen el mantenimiento de la forma de las células, el transporte intracelular, la secreción y la neurotransmisión.

Además, los microtúbulos son estructuras altamente dinámicas e inestables que incorporan constantemente dímeros libres y dímeros de liberación en el conjunto soluble de tubulina. La actividad antitumoral del Paclitaxel es el resultado de la unión del fármaco a las subunidades beta de tubulina, que causa la estabilización de la polimerización de tubulina. Esta estabilización da como resultado la detención del ciclo celular en la fase G2 / M, inhibiendo así la mitosis (4).

Farmacocinética

El Paclitaxel es ampliamente metabolizado en el hígado por las enzimas del citocromo P-450 y se someten a la excreción biliar como su ruta principal de eliminación, lo que resulta en la necesidad de reducciones de dosis en pacientes con enzimas hepáticas elevadas. Una fracción importante de la dosis de este taxano se excreta en las heces como fármaco original o metabolitos hidroxilados; los metabolitos conocidos de ambos taxanos son inactivos o menos potentes que los compuestos originales (4).

Un análisis determinó que la probabilidad de respuesta a Docetaxel no se vio afectada por el tratamiento previo con Paclitaxel.

La farmacocinética plasmática pseudo-no lineal de Paclitaxel en pacientes se ha establecido desde hace mucho tiempo; sin embargo, la causa de este fenómeno es menos conocida. Los estudios farmacocinéticos realizados en modelos de ratón describieron por primera vez que la farmacocinética no lineal del Paclitaxel resulta exclusivamente de CrEL. Los estudios en humanos han informado desde entonces de hallazgos similares. En las dosis más altas administradas con mayor frecuencia en un programa tres veces por semana y tasas de infusión más cortas (3 h frente a 24 h), la concentración plasmática de paclitaxel parece exceder la capacidad metabólica de sus vías de eliminación. El efecto global resultante es un aumento sustancial de la exposición sistémica a Paclitaxel con una depuración sistémica reducida concomitante, que conduce a características farmacodinámicas alteradas del fármaco solubilizado.

Esto es el resultado del atrapamiento micelar de Paclitaxel por CrEL en plasma, y estas micelas posteriormente actúan como los principales portadores de Paclitaxel en la circulación sistémica. Se ha demostrado que el porcentaje de Paclitaxel total atrapado en micelas aumenta desproporcionadamente con la administración de dosis más altas de CrEL, lo que hace que esté menos disponible para la distribución del tejido tumoral, el metabolismo y la excreción biliar (6).

Posología

Primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario: se recomienda un régimen de combinación de Taxol y Cisplatino. De acuerdo a la duración de la perfusión, se recomiendan las siguientes dosis de Taxol: 175 mg/m² de Taxol por vía intravenosa durante 3 horas, seguido de una dosis de 75 mg/m² de Cisplatino cada tres semanas o 135 mg/m² de Taxol, en una perfusión de 24 horas, seguido de 75 mg/m² de Cisplatino, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos (8,9).

Segunda línea de quimioterapia del carcinoma de ovario: la dosis recomendada de Taxol es de 175 mg/m², administrado durante un periodo de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos (8,9).

Quimioterapia adyuvante en carcinoma de mama: la dosis recomendada de Taxol es de 175 mg/m², administrado durante un periodo de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos, durante cuatro ciclos y a continuación del tratamiento AC (8,9).

Primera línea de quimioterapia de carcinoma de mama: cuando Taxol se utiliza en combinación con doxorrubicina (50 mg/m²), debe administrarse 24 horas después de la doxorrubicina. La dosis recomendada de Taxol es de 220 mg/m² por vía intravenosa durante un periodo de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos. Cuando se utiliza en combinación con Trastuzumab, la dosis recomendada de Taxol es de 175 mg/m² administrados por vía intravenosa durante un periodo de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

La perfusión de Taxol puede comenzar al día siguiente de la dosis de inicio de Trastuzumab o inmediatamente después de las dosis siguientes de Trastuzumab si la dosis precedente de Trastuzumab fue bien tolerada (8,9).

Segunda línea de quimioterapia de carcinoma de mama: la dosis recomendada de Taxol es de 175 mg/m² (8,9).

Premedicación

Tabla 1. Previamente a la administración de Taxol, todos los pacientes deberán recibir una premedicación con:

Medicamento	Dosis	Administración previa a TAXOL
dexametasona	20 mg oral* o IV	Para administración oral: aproximadamente 12 y 6 horas o para administración IV: 30 a 60 min
difenhidramina**	50 mg IV	30 a 60 min
cimetidina o ranitidina	300 mg IV 50 mg IV	30 a 60 min

* 8-20 mg para pacientes SK

** o un antihistamínico equivalente, ej. clorfeniramina

Sales de platino (carboplatino y cisplatino)

El carboplatino es un compuesto de platino de segunda generación con un amplio espectro de propiedades antineoplásicas. El carboplatino contiene un átomo de platino complejo con dos grupos de amoníaco y un residuo de ciclobutano -dicarboxilo. Este agente se activa por vía intracelular para formar complejos de platino reactivo que se unen a grupos nucleofílicos como los sitios ricos en GC (guanina, citocina) en el DNA, lo que induce enlaces cruzados de DNA intra e intercadena, así como enlaces cruzados de DNA-proteína. Estos efectos de DNA y proteínas inducidos por el carboplatino provocan apoptosis e inhibición del crecimiento celular. Este agente posee una actividad tumoricida similar a la de su compuesto original, cisplatino, pero es más estable y menos tóxico (10). Su forma farmacéutica es: Concentrado para solución para infusión. Solución transparente, de incolora a amarillo pálido y libre de partículas.

El cisplatino también llamado cis-diaminodicloroplatino (II), es un compuesto de coordinación metálico (platino) con una geometría plana cuadrada. Es un polvo cristalino blanco o amarillo intenso. Es eficaz contra varios tipos de cáncer, incluidos carcinomas, tumores de células germinales, linfomas y sarcomas. Su mecanismo de acción se ha relacionado con su capacidad de reticularse con las bases de purina en el DNA; interfiere con los mecanismos de reparación del DNA, provoca daños en el DNA y, posteriormente, induce la apoptosis en las células cancerosas. Sin embargo, debido a la resistencia a los medicamentos y a numerosos efectos secundarios indeseables, como problemas renales graves, reacciones alérgicas, disminución de la inmunidad a las infecciones, trastornos gastrointestinales, hemorragia y pérdida auditiva, especialmente en pacientes más jóvenes, otros medicamentos anticancerígenos que contienen platino como el carboplatino, Oxaliplatino y otros, también se han utilizado. Además, las terapias combinadas de cisplatino con otras drogas se han considerado altamente para superar la

resistencia a los medicamentos y reducir la toxicidad (11). Su forma farmacéutica es: Concentrado para solución para perfusión. Solución transparente, de incolora a amarilla pálida sin partículas.

Trastuzumab

Trastuzumab es un mAb (anticuerpo monoclonal) humanizado dirigido contra el dominio extracelular del receptor de tirosina quinasa HER2. HER2 es un receptor de tirosina quinasa transmembrana que pertenece a la familia del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), que se sobreexpresa en 25% a 30% de los cánceres de mama humanos. Trastuzumab ha mostrado actividad clínica en los cánceres de seno que sobreexpresan HER2 y, en la actualidad está aprobado para pacientes cuyos tumores tienen esta anormalidad, tanto en el contexto metastásico como en el adyuvante. Su mecanismo de acción no se comprende completamente, pero hay algunas propuestas como son: respuesta inmunomediada: se debe principalmente a la activación de las células asesinas naturales (NK), que expresan el receptor gamma Fc, que puede unirse por el dominio Fc de Trastuzumab. Este evento activa la lisis de las células cancerosas unidas a Trastuzumab. Inhibición del desprendimiento de HER2: Cuando se sobreexpresa, HER2 sufre una escisión proteolítica que resulta en la liberación del dominio extracelular y en la producción de un fragmento truncado unido a la membrana (p95), se demostró que Trastuzumab puede bloquear este desprendimiento del dominio extracelular del HER2 al inhibir la actividad de la metaloproteínasa (12). Su forma farmacéutica es: Polvo para concentrado para solución para infusión. Polvo liofilizado de color blanco a amarillo pálido.

Afatinib

Afatinib es una anilinoquinazolina de segunda generación que ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de pacientes con CPNM (cáncer de pulmón de células no pequeñas) la cual se une irreversiblemente a un dominio de tirosina quinasa intracelular, inhibiendo posteriormente a los miembros de la familia de receptores ErbB. Más específicamente, Afatinib inhibe los receptores EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2) y HER4 (ErbB4)(13). Se ha demostrado que las mutaciones de EGFR y la sobreexpresión del HER2 con prevalentes en tumores de CPNM (14).

La capacidad de inhibir múltiples objetivos puede ser una ventaja sobre Erlotinib y Gefitinib, que inhiben reversiblemente solo EGFR (ErbB1). Las propiedades de unión irreversible de Afatinib también pueden ser una ventaja en la inhibición de líneas celulares mutantes, incluidas las *mutaciones EGFR L858R / T790M*, que a menudo son resistentes a Erlotinib y Gefitinib(13). Su forma farmacéutica es: Comprimido recubierto con película (comprimido), se puede encontrar en dosis de 20, 30, 40 y 50 miligramos.

Ramucirumab

Ramucirumab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 humana recombinante que se une al dominio de unión extracelular de VEGFR-2 y evita la unión de los ligandos de VEGFR: VEGF-A, VEGF-C y VEGF-D. Mediante el bloqueo de la activación de VEGFR-2 por VEGF-A y los otros ligandos de VEGF, el Ramucirumab inhibe las vías de angiogénesis involucradas en el desarrollo y la progresión del cáncer gástrico (15). La angiogénesis consiste en una serie de complejos pasos que conducen a la formación de nuevos vasos sanguíneos, que aportan sangre a la masa tumoral. El VEGF tiene un papel primordial en

la angiogénesis neoplásica, y por tanto es una importante diana en el tratamiento de las neoplasias (16). Su forma farmacéutica es: Concentrado para solución para infusión (concentrado estéril). El concentrado es una solución de aspecto transparente a ligeramente opalescente y de tinte incoloro a ligeramente amarillo con pH 6.0.

Esquema terapéutico de Paclitaxel con otros medicamentos

Paclitaxel + Carboplatino

La combinación de paclitaxel y carboplatino para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico es atractiva no sólo desde el punto de vista de las actividades de cada agente, sino también porque sus perfiles de toxicidad no se superponen. Las principales toxicidades limitantes de la dosis de paclitaxel son neutropenia y neuropatía periférica, mientras del carboplatino es la trombocitopenia (17).

Lo encontrado en la literatura demuestra que esta combinación también puede ser utilizada en otros tipos de cáncer como son el cáncer de pulmón y el de ovario, lo cuales han presentado una respuesta factible al cáncer (18–20).

Paclitaxel + Cisplatino

En diversos estudios han evaluado la actividad y la tolerabilidad de la combinación de Paclitaxel y Cisplatino en pacientes con cáncer de mama metastásico, sin embargo, esta combinación a menudo produce una mayor incidencia de anemia grado 3-4, náuseas y emesis, toxicidad gastrointestinal y toxicidad renal (21,22). Debido a lo anterior se prefiere la combinación de Paclitaxel y Carboplatino ya que es más manejable para la administración ambulatoria (17).

Paclitaxel + Trastuzumab

El ensayo adyuvante de Paclitaxel y Trastuzumab se diseñó para abordar el tratamiento de pacientes con cáncer de mama positivo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). En un estudio en el cual se realizó un seguimiento de casi siete años del tratamiento con Paclitaxel y Trastuzumab, demostraron que a pesar de la duración con el tratamiento, este continuaba mostrando unos buenos resultados (23).

Paclitaxel + Afatinib

La combinación de paclitaxel con Afatinib se ha probado para el tratamiento en pacientes con tumores sólidos avanzados que probablemente expresen el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER1/EGFR) o HER2. En el estudio no se observaron interacciones farmacocinéticas, además esta combinación demostró actividad antitumoral prometedora (24).

Paclitaxel + Ramucirumab

Se ha estudiado la seguridad y eficacia de Paclitaxel en combinación con Ramucirumab, en pacientes con cáncer avanzado de unión gástrica o gastroesofágica con progresión a la enfermedad después de haber recibido quimioterapia combinada de primera línea. Ramucirumab más paclitaxel aumentó significativamente la supervivencia general en comparación con placebo más paclitaxel (25).

Justificación

La importancia de este trabajo radica en que el cáncer es una de las principales causas de muerte en México, siendo el cáncer por tumores malignos en órganos digestivos (en hombres) y el cáncer de mama (en mujeres) las principales neoplasias malignas para cada género en la población adulta del país (2). Ambos padecimientos pueden ser tratados con Paclitaxel (en primera línea para cáncer digestivo y adyuvante para cáncer de mama), por lo que es necesario investigar acerca de que reacciones puede generar este medicamento. Lo que se busca con este trabajo es animar y concientizar a más personal de la salud a realizar estudios acerca de las reacciones que generan los medicamentos, ya que esto ayudará a que los pacientes tengan una mejor calidad de vida.

Planteamiento del problema

¿Cuál será la incidencia de reacciones adversas asociadas a la infusión de Paclitaxel, solo o en combinación en el Servicio de Quimioterapia Ambulatoria en el Instituto Nacional de Cancerología?

Objetivo general

Determinar la Incidencia de reacciones adversas asociadas a la infusión de Paclitaxel solo o en combinación en el Servicio de Quimioterapia Ambulatoria en el Instituto Nacional de Cancerología.

Objetivos particulares

Recolectar mediante entrevistas a los pacientes y/o al profesional de la salud, las sospechas de reacciones adversas asociadas a la aplicación de Paclitaxel

Analizar la información otorgada de las sospechas de reacciones adversas asociadas a la aplicación de Paclitaxel

Reportar las sospechas de reacciones adversas asociadas a la aplicación de Paclitaxel a la institución competente.

Hipótesis

La reacción que se presentará con mayor frecuencia en el estudio es la Neuropatía.

Metodología utilizada;

Se realizó un estudio observacional, los datos fueron obtenidos mediante la entrevista a pacientes escogidos aleatoriamente en la sala de espera del servicio de quimioterapia ambulatoria. La información relacionada a las reacciones de hipersensibilidad fue tomada de una bitácora donde los médicos y enfermeras anotaban las reacciones que los pacientes presentaban a la hora de la infusión de los medicamentos.

El criterio de inclusión fue que los pacientes hayan estado en tratamiento de quimioterapia con Paclitaxel y haber presentado alguna reacción posterior a la aplicación de éste, además de lo anterior, sólo se tomaron en cuenta (para este estudio) todas las reacciones que

tuvieron como mínimo una causalidad considerada como probable establecida por el Algoritmo de Naranjo.

En total se obtuvieron 58 pacientes (56 mujeres y 2 hombres), que presentaron al menos una sospecha de reacción adversa posterior a la aplicación.

Los pacientes recibieron una dosis de Paclitaxel de 260 mg/m² administrada por vía intravenosa durante 30 minutos, cada 3 semanas. Se usa la medida de la superficie corporal debido a que éste medicamento tiene una ventana terapéutica muy pequeña. Además, recibieron premedicación oral con dexametasona 8 mg el día previo a la quimioterapia, y el mismo día por vía intravenosa: Ondansetron 8 mg, Dexametasona 8-12 mg, Clorfeniramina 50 mg y ranitidina 50 mg, 30 minutos antes de su administración. En la poliquimioterapia, Paclitaxel siempre fue administrado en primer lugar, por lo que las reacciones que pudieran aparecer durante los primeros minutos de la infusión sólo podían ser atribuidas a éste.

Todos los datos relacionados al paciente (edad, género y residencia), los datos clínicos (neoplasia, estadio clínico, antecedentes patológicos, alergias, medicación concomitante y tratamientos quimioterápicos previos) y datos relacionados al tratamiento oncológico (dosis, frecuencia, ciclo, quimioterapia concomitante y premedicación), fueron tomados del expediente electrónico del paciente. La relación de causalidad de las reacciones fue determinada por el algoritmo de Naranjo, además de otros algoritmos que contiene el software interno de la institución (PPROVigi ®).

Los datos se analizaron en Excel, mediante la realización de gráficas y tablas comparativas para determinar cuál era la reacción o reacciones que más se presentaban.

Actividades realizadas;

- Colaboración, mediante la realización de encuestas a pacientes, en un proyecto piloto acerca de cómo afecta la fatiga a los pacientes que reciben quimioterapia.
- Dar seguimiento a casos reportados anteriormente en la base de datos.
- Recolectar, analizar y reportar los casos de las reacciones adversas de diferentes servicios del Instituto Nacional de Cancerología
- Realizar difusión a pacientes de los diferentes servicios acerca de qué es Farmacovigilancia y las actividades que realiza el Centro de Farmacovigilancia.
- Dar capacitación a los alumnos que ingresaron al Centro de Farmacovigilancia para la utilización de los programas internos.

Objetivos y metas alcanzados;

Se logró la determinación de incidencia de reacciones asociadas a la infusión de Paclitaxel (solo o en combinación) en el Servicio de Quimioterapia Ambulatoria en el Instituto Nacional de Cancerología, esto se logró mediante la recolección (con entrevistas o revisando la bitácora de reacciones durante la infusión), análisis (utilizando el algoritmo de Naranjo para determinar la relación entre el medicamento y la reacción adversa) y reporte de las sospechas de reacciones adversas asociadas a la aplicación de Paclitaxel.

Resultados y discusión;

Se contaron con un total de 58 pacientes, 56 del género femenino y 2 del género masculino. El rango de edad de los pacientes fue de 30 a 89 años, donde el rango de mayor población fue de 50-59 (con 37.93%), la edad promedio fue de 54 años. En la tabla 1 se puede observar que el tipo de cáncer que presentaba la mayoría de los pacientes del estudio fue el cáncer de mama con 31 pacientes (53.45%), seguido por el cáncer de ovario con 14 pacientes (24.14%). Los tratamientos más utilizados en este estudio fueron Paclitaxel y Paclitaxel + Carboplatino (ambos con 25 pacientes).

Género, número de paciente, (%)	Femenino	56 (96.55%)
	Masculino	2 (3.45%)
Rango de edad, (%)	30-39	6 (10.34%)
	40-49	14 (24.14%)
	50-59	22 (37.93%)
	60-69	8 (13.79%)
	70-79	7 (12.07%)
	80-89	1 (1.72%)
Tipo de Cáncer, número de pacientes, (%)	Mama	31 (53.45%)
	Ovario	14 (24.14%)
	Cervicouterino	4 (6.90%)
	Endometrio	5 (8.62%)
	Pulmón	2 (3.45%)
	Laringe	1 (1.72%)
	Gástrico	1 (1.72%)
Esquema de quimioterapia, número de paciente, (%)	Paclitaxel	25 (43.10%)
	Paclitaxel + Carboplatino	25 (43.10%)
	Paclitaxel + Trastuzumab	4 (6.90%)
	Paclitaxel + Cisplatino	2 (3.45%)
	Paclitaxel + Afatinib	1 (1.72%)
	Paclitaxel + Ramucirumab	1 (1.72%)

Tabla 1. Características de los pacientes. En esta tabla se describe a los pacientes, su edad, tipo de cáncer y los esquemas de quimioterapia.

En la tabla 2 se puede observar que el Paclitaxel en solitario se ocupa en la mayoría de los casos para el tratamiento del cáncer de mama.

Tipo de cáncer/Tx	Paclitaxel	Paclitaxel + Carboplatino	Paclitaxel + Cisplatino	Paclitaxel + Trastuzumab	Paclitaxel + Afatinib	Paclitaxel + Racirumab
Mama	20	5	2	4	-	-
Ovario	1	13	-	-	-	-
Cervicouterino	-	4	-	-	-	-
Endometrio	2	3	-	-	-	-
Pulmón	1	-	-	-	1	-
Laringe	1	-	-	-	-	-
Gástrico	-	-	-	-	-	1

Tabla 2. Relación del tipo de cáncer, con el tratamiento (Tx) y el número de pacientes que cumplían con ambos criterios. En esta tabla se muestra cuantos pacientes presentan cada tipo de cáncer y el tratamiento correspondiente que recibieron.

Se obtuvieron 141 reacciones adversas, las cuales fueron organizadas mediante el Sistema de órganos y sistemas (SOC), con la finalidad de observar cual grupo es el más afectado por Paclitaxel y todas sus combinaciones en general, el resultado fue que el grupo de trastornos gastrointestinales presentó la mayor incidencia en este estudio.

Se puede apreciar que la reacción con mayor incidencia fue la neuropatía con un total de 22 pacientes que la presentaron, seguida por la hipersensibilidad con 14, fatiga con 12 y con 11 se encuentran las náuseas y el rash.

Organización por grupos SOC	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Herpes	1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia	6
	Anemia	3
	Descenso de hemoglobina	1
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	14
	Diaforesis	3
	Disgeusia	1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiporexia	1
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía	22
	Parestesias	4
Trastornos cardíacos	Lipotimia	1
Trastornos vasculares	Flebitis	2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	3
Trastornos gastrointestinales	Ascitis	1
	Cólico abdominal	1
	Diarrea	8
	Estreñimiento	4
	Mucositis	1
	Náuseas	11
	Vómito	5
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	2
	Eritema facial	4
	Hiperpigmentación	1
	Paroniquia	1
	Prurito	2
	Rash	11

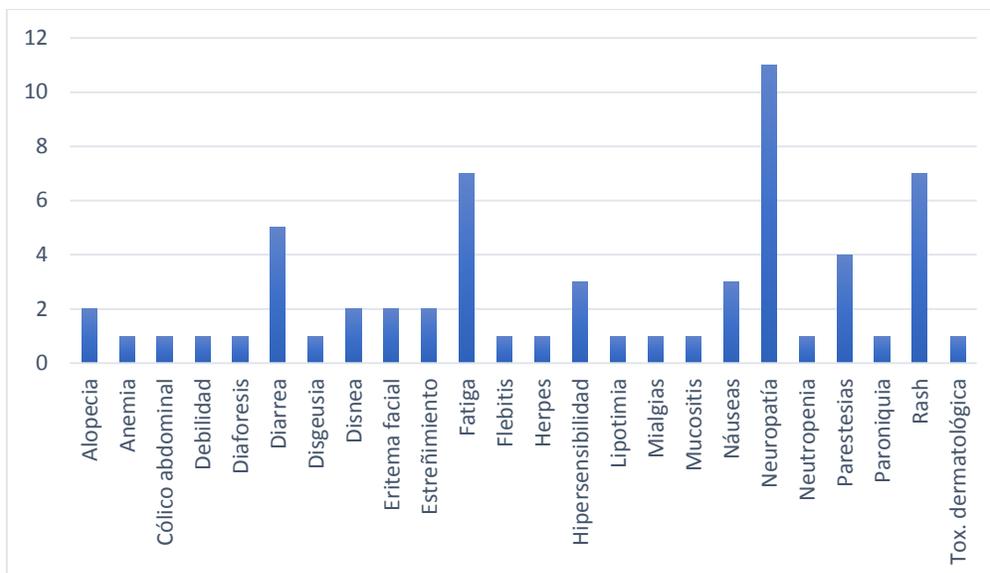
	Toxicidad dermatológica	1
	Xerosis	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Adinamia	1
	Astenia	8
	Debilidad	1
	Dolor lumbar	1
	Fatiga	12

Tabla 3. Listado de reacciones adversas asociadas a Paclitaxel. Esta tabla se organizó de acuerdo con el sistema SOC (del inglés System Organ Class, Clasificación por órganos y sistemas) (26).

Se puede observar en la tabla 3, que el grupo que tiene más incidencia es el de Trastornos gastrointestinales, las reacciones que aparecen con más frecuencia en este grupo son náuseas, diarrea y vómito con frecuencia de 11, 8 y 5 respectivamente, estas reacciones se presentan con una frecuencia del 20 al 45 % según lo señalado por Sibaud en 2016 (8,9,27), esto se acerca al 17% que se obtuvo en el estudio, esto pudo ser ocasionado, debido a que algunos pacientes refirieron que los médicos les mencionaban que estas reacciones eran algo normal, por lo que ellos no lo reportaban.

Paclitaxel

25 pacientes del estudio fueron tratados solo con Paclitaxel, de los cuales se presentaron un total de 61 reacciones adversas. Como se puede observar en la gráfica 1, las reacciones que se presentan con mayor frecuencia son la neuropatía 11 pacientes (44%), fatiga con 7(28%), rash con 7 (28%) y diarrea con 5 (20%).



Gráfica 1. Incidencia de reacciones adversas asociadas a la administración de Paclitaxel, como monoterapia. En esta tabla se muestran las reacciones asociadas al esquema Paclitaxel como monoterapia, además del número de pacientes que las presentaron.

En un estudio realizado por Yamaguchi en 2002 las principales reacciones fueron la mielosupresión, se observó leucopenia y neutropenia de grado 3 / 4 en 59 y 88 % de los pacientes respectivamente, alopecia y neuropatía periférica (se observó en 19 pacientes). La mielosupresión y la alopecia, en nuestro estudio sólo se observaron en 1 y 2 pacientes respectivamente, por lo que difiere en lo encontrado en la literatura (28). En cambio, en la reacción de neuropatía se asemejan mucho los resultados, ya que en el encontrado en la literatura lo presentaron un 59 % de los pacientes y en el presente estudio un 44 %.

En otro estudio realizado por Holmes en 1991, a pacientes con cáncer de ovario avanzado, tratadas con Paclitaxel, las reacciones más representativas fueron leucocitopenia y anemia (100% de los pacientes), alopecia (85%), neuropatía (82 %) y diarrea (17%). Los resultados obtenidos de las reacciones de neuropatía y diarrea son similares a los obtenidos en este estudio. Sin embargo, en nuestro estudio no sobresalen las reacciones de alopecia y anemia, a esto se le atribuir a que la reacción de alopecia, no muchas veces se reporta en los expedientes o los pacientes no la refirieron durante la entrevista, en el caso de la anemia y leucocitopenia, podría ser una situación similar (29) .

Fatiga

La fatiga asociada a la quimioterapia es una reacción multidimensional que se caracteriza por cansancio inusual o extremo, sensación de debilidad, necesidad inusual de descanso y disminución del rendimiento físico (30), esta es una reacción que muchas veces no se toma en cuenta, ya que esta puede ser ocasionada por otras causas, como son la edad del paciente, la distancia que tiene que recorrer para llegar al hospital, el tipo de cáncer que tiene, su estado de ánimo etc.

Sin embargo, en un estudio se mostró que 80 pacientes (20% del total) la presentaron y fue esta la reacción con mayor incidencia en el estudio (31). Los resultados obtenidos en este estudio son comparables a los obtenidos de la literatura.

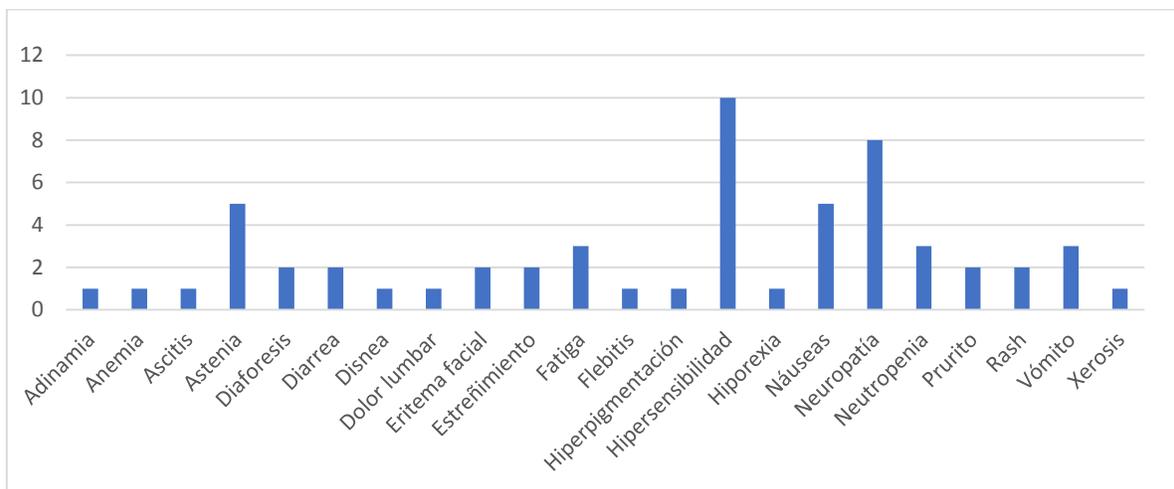
Se atribuye la fatiga al Paclitaxel debido a que el mecanismo de acción de éste medicamento es la estabilización de los microtúbulos, lo cual daña tanto a las células cancerosas como a las sanas, esto genera la interrupción axonal de las neuronas que produce la neuropatía periférica y por lo tanto, podría contribuir a la fatiga neuromuscular (30).

Paclitaxel + Carboplatino

25 pacientes dentro del estudio fueron tratados con el esquema de Paclitaxel + Carboplatino, de los que se obtuvieron la cantidad de 58 reacciones adversas. En la gráfica 2 se puede observar que las reacciones con mayor incidencia son: las reacciones de hipersensibilidad con 10 pacientes (40%), neuropatía 8 (32%), astenia y nauseas 5 (20%).

En un estudio realizado por Espinosa en 2006, a 22 pacientes, tratados con Paclitaxel + Carboplatino, las reacciones más importantes fueron; Anemia 12 pacientes (54%), neurotoxicidad 10 (45%), astenia 7 (31%) y alopecia 6 (27%). Estos resultados son parecidos a los obtenidos en nuestro estudio en dos reacciones las cuales son la neurotoxicidad y astenia, las presentan 32% y 20 % (respectivamente) de los pacientes. Sin embargo, en este estudio las reacciones de anemia y alopecia, no se presentaron con la

frecuencia reportada en la literatura, esto debido a lo anteriormente explicado con el Paclitaxel solo (32).



Gráfica 2. Incidencia de reacciones adversas asociadas a la administración de Paclitaxel + Carboplatino. En esta tabla se muestran las reacciones asociadas al esquema Paclitaxel + Carboplatino, además del número de pacientes que las presentaron.

En otro estudio realizado por Kosmidis en 1997, las reacciones que más destacaron fueron la alopecia con un 54% de la población, neutropenia con 15%, neurotoxicidad con 8% y náuseas/ vómito 4.3% (19). En comparación con lo obtenido en este estudio, no se obtuvieron cifras similares, aunque todas estas reacciones aparecen al menos una vez en nuestro estudio. Que los resultados de este estudio no coincidan con los reportados en la literatura podría ser ocasionado que, el estudio de la literatura se hizo con pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.

Neuropatía

Se tienen reportes de que el Carboplatino y otras sales del platino pueden llegar a generar efectos neurotóxicos en los pacientes. Una de las teorías de la neurotoxicidad por Carboplatino es que, el ganglio de la raíz dorsal no está protegido por la barrera hematoencefálica, lo que provoca que el DNA dentro del cuerpo celular de éste sea más susceptible a los agentes tóxicos, como los agentes del platino, esto genera que se dañe el ganglio de la raíz dorsal (33–35).

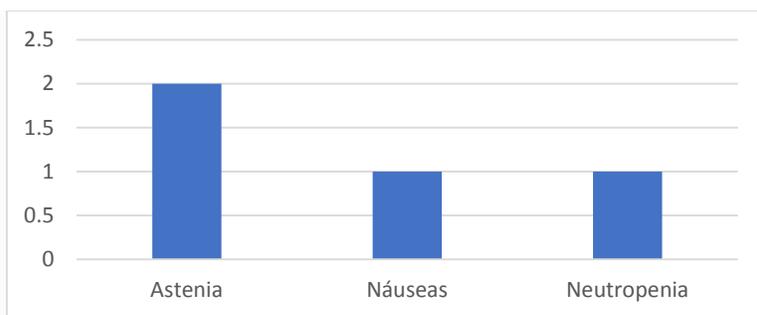
Existe otro posible mecanismo en el cual los agentes del platino pueden involucrar a ciertos transportadores de membrana, el cobre como otros transportadores de cationes orgánicos facilitan el transporte de Carboplatino al ganglio de la raíz dorsal de los nervios sensoriales, provocando que estos se dañen (36).

Esto quiere decir que se puede aumentar el riesgo de que se produzca neurotoxicidad al aplicar Paclitaxel junto con Carboplatino, ya que ambos pueden generarla de diferentes

mecanismos, lo que se desconoce es que si un medicamento podría potenciar al otro y saber con certeza cuál de los dos medicamentos es el que está generando la reacción.

Paclitaxel + Cisplatino

En el presente estudio sólo se encontraron 2 pacientes (Ambas con cáncer de mama) que fueron tratadas con el esquema de Paclitaxel + Cisplatino, sólo se obtuvieron 4 reacciones adversas, como se puede observar en la gráfica 3, las cuales fueron: astenia (la presentaron las 2 pacientes), una paciente presentó las náuseas y la otra neutropenia.



Gráfica 3. Incidencia de reacciones adversas asociadas a la administración de Paclitaxel + Cisplatino. En esta tabla se muestran las reacciones asociadas al esquema Paclitaxel + Cisplatino, además del número de pacientes que las presentaron.

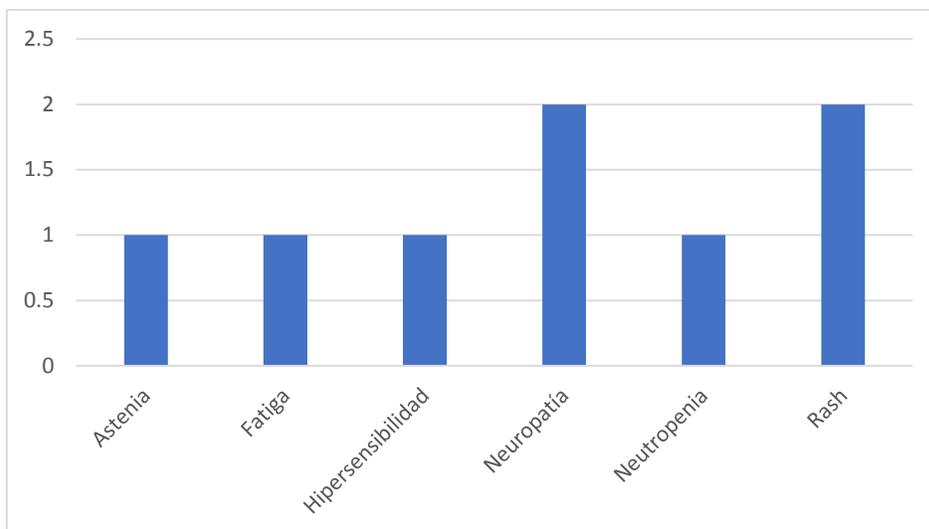
Según lo reportado en un estudio realizado por Pirker, R. & et. al., las principales reacciones que generó este esquema terapéutico fueron: Leucocitopenia 45%, anemia 65%. Náuseas/vómito 60 % y neurotoxicidad con 70 % (32). En nuestro estudio no se presentó ningún caso de neurotoxicidad, ni anemia, se desconoce la razón por la que no se presentó dicha reacción en el estudio.

Sin embargo en otro estudio realizado por Moiola en 2012, las reacciones que más se presentaron fueron: alopecia 100%, astenia 35.7%, náuseas/vómito, hipersensibilidad y neutropenia. Esto demuestra que todas reacciones que presentaron los pacientes en nuestro si están reportadas en la literatura, sin embargo, por la baja cantidad de pacientes, no se pudo realizar una comparación (37).

Paclitaxel + Trastuzumab

Se encuentran dentro del estudio 4 pacientes (todas con cáncer de mama) que fueron tratados con este esquema terapéutico, contando con un total de 8 reacciones adversas, las cuales fueron: Neuropatía 25%, Rash 25%; astenia, fatiga, hipersensibilidad y neutropenia con un 12.5 %, las cuales se muestran en la gráfica 4.

Según un estudio, realizado por Sara M. Tolaney en 2015, las reacciones que se presentaban con mayor frecuencia fueron: fatiga con 22% de pacientes, diarrea 13.1%, neuropatía 13.1% y neutropenia 10.6 % (31). Estos resultados son parecidos a los que obtuvimos en nuestro estudio, en las reacciones de fatiga, neuropatía y neutropenia.



Gráfica 4. Incidencia de reacciones adversas asociadas a la administración de Paclitaxel + Trastuzumab. En esta tabla se muestran las reacciones asociadas al esquema Paclitaxel + Trastuzumab, además del número de pacientes que las presentaron.

Paclitaxel + Afatinib

Sólo se encontró un paciente con el esquema de Paclitaxel + Afatinib. Esta paciente de 76 años, con cáncer de pulmón, refirió náuseas, vómito, diarrea, neuropatía, descenso de hemoglobina y xerosis. Todas las reacciones que refirió la paciente (excepto el descenso de hemoglobina) aparecieron al menos una vez en el estudio realizado por Suder en 2015, donde las reacciones con mayor incidencia fueron: diarrea 94%, fatiga 84% y rash 81%(24). Se desconoce la razón por la cual no se presentó la reacción de descenso de hemoglobina en el estudio de la literatura, sin embargo, mediante otros estudios se sabe que el paclitaxel puede llegar a generarla (28,29).

Paclitaxel + Ramucirumab

Al igual que con el tratamiento anterior, sólo se encontró un paciente, masculino, de 66 años con cáncer gástrico, presentando las siguientes reacciones adversas: anemia, fatiga, náuseas y vómito, todas las reacciones anteriores se presentaron al menos en una ocasión en el estudio realizado por Wilke en 2015. Las reacciones con más incidencia según el estudio de la literatura fueron: fatiga 57%, neuropatía 46%, dolor abdominal 40% y náuseas 35%. Lo anterior puede mostrar la relación que si existe una relación entre las reacciones y este esquema quimioterapéutico.

En la tabla 4 se puede observar un resumen de los esquemas quimioterapéuticos con sus respectivas reacciones.

Tratamiento	RAM's con mayor frecuencia en el estudio	RAM's con mayor frecuencia en la literatura
Paclitaxel	Diarrea, fatiga, neuropatía y rash	Mielosupresión, (leucopenia y neutropenia), alopecia y neuropatía periférica (28)
Paclitaxel + Carboplatino	Astenia, fatiga, neuropatía y vómito	Anemia, alopecia, astenia y neurotoxicidad (32)
Paclitaxel + Cisplatino	Astenia, náuseas y neutropenia	Náuseas/vómito, anemia, alopecia y neurotoxicidad (38)
Paclitaxel + Trastuzumab	Neuropatía, rash, neutropenia y fatiga	Fatiga, diarrea, neuropatía y neutropenia (31)

Tabla 4. Comparación de RAM's obtenidas en el estudio con RAM's obtenidas en la literatura.

Se colocó primeramente el esquema de quimioterapia, en la segunda fila se colocaron las reacciones que se presentaron con mayor frecuencia en nuestro estudio de cada esquema y en la tercera fila se colocaron las reacciones más frecuentes de diferentes estudios obtenidos en la literatura. En la tabla se omitieron los esquemas terapéuticos de Paclitaxel + Cisplatino y Paclitaxel + Ramucirumab, ya que ambos esquemas sólo contaban con un paciente.

Hipersensibilidad

Esta reacción se analizó por separado debido a que en todos los casos se le atribuye al Paclitaxel, ya que según el protocolo de quimioterapia se debe realizar primero la infusión de éste antes de cualquier otro medicamento. Se presentó la hipersensibilidad en 14 pacientes (24.14%) dentro de este estudio. Los principales síntomas que se presentan son sofocos, cambios hemodinámicos, disnea, dolor musculoesquelético, parestesias y síntomas gastrointestinales. Aparece mayoritariamente en la primera o segunda aplicación, por lo que no se necesita una sensibilización previa para que se presente (39).

En un estudio realizado por Weiss en 1990. De 301 pacientes que se les administró Paclitaxel, sólo 32 pacientes (10.6%) presentaron una reacción de hipersensibilidad, todas presentándose entre la primera o segunda exposición (40) . 13 pacientes (41%) recibieron una premedicación y aun así se presentó la reacción. Aunque en nuestro estudio el porcentaje fue mayor al presentado en el estudio de la literatura, se demuestra que existe una relación entre el Paclitaxel y la reacción de hipersensibilidad, aunque no se está dilucidado cual es el mecanismo exacto por la que se produce, pero se proponen diferentes teorías.

El mecanismo por el cual se llevan a cabo las reacciones de hipersensibilidad inducidas por Paclitaxel son desconocidas, sin embargo, se les puede asociar a una hipersensibilidad tipo 1, ya que mediante estudios han demostrado que induce la liberación de histamina mediante basófilos, algunas reacciones como la urticaria, el broncoespasmo, el edema laríngeo, los síntomas gastrointestinales y la hipotensión ocurren por dicha liberación, pero hay otras reacciones como el dolor musculoesquelético, la hipertensión, la bradicardia y la desaturación de O₂ que son atípicas (41). Añadido a lo anterior, para que sea considerada una reacción de hipersensibilidad tipo 1 se requiere que estas sean mediadas por la IgE y para que esta intervenga tendría que haber una sensibilización previa, lo cual con Paclitaxel

no siempre ocurre, por lo que podrían verse involucrados otros mecanismos, como la activación del complemento, la producción de óxido nítrico, la liberación de citoquinas y / o la formación de cininas, como se ha demostrado en estudios *in vitro* (42,43). Estas reacciones también se han asociado al solubilizante Cremophor EL, debido a que éste puede incorporarse en las lipoproteínas HDL y LDL, dando lugar a estructuras anormales, las cuales son capaces de activar el complemento (44,45).

Para controlar dichas reacciones de hipersensibilidad, el médico o enfermero detienen la infusión, aplican corticosteroides y antagonistas de la histamina, una vez que se controla continúan la infusión. A los pacientes que presentaron previamente hipersensibilidad, se les administra corticosteroides por vía intravenosa antes de la aplicación de Paclitaxel, lo cual, en la mayoría de los casos, logra que ya no se presente esta reacción (41).

Es importante realizar éste tipo de estudios ya que el Paclitaxel tiene un perfil de efectos secundarios favorable, además actualmente es poco frecuente que se suspenda el tratamiento debido al desarrollo de toxicidad excesiva. Además, se debe tratar de conocer el mecanismo o la fisiopatología por lo cual se llevan a cabo estas reacciones para que con esta información se pueda (en un caso ideal) modificar la formulación de los medicamentos, con el fin de minimizar estas reacciones, también esta información les sirve a los médicos para saber qué medicamento podría mejorar la sintomatología del paciente.

Conclusiones:

De acuerdo con los resultados obtenidos se logró determinar que la neuropatía es la reacción con mayor incidencia en este estudio, por lo que se le debe prestar atención, ya que en algunas ocasiones se debe disminuir la dosis o incluso interrumpir el tratamiento para que esta reacción mejore, sin embargo, al realizar esas medidas se disminuye la efectividad del tratamiento.

Además de la neuropatía, se le asocian a Paclitaxel distintas reacciones, ya sean frecuentes como la hipersensibilidad o raras como la astenia, sin embargo, en este estudio no se presentó ninguna reacción que ocasionara la muerte de algún paciente o el retiro definitivo del medicamento, por lo que el Paclitaxel sigue siendo una buena opción para el tratamiento de diversos tipos de cáncer, ya que en la mayoría de los casos es mayor el beneficio que el riesgo.

Este trabajo sirve como base para que un futuro se puedan realizar otros estudios relacionados y poder contrastar los resultados con datos obtenidos de manera nacional, ya que no se tienen muchos estudios sobre el tema en México.

Recomendaciones

Se sabe que la Farmacovigilancia es un área que está en crecimiento en México, por lo que se sugiere que en las universidades se impartan más clases o talleres con relación a éste tema.

Debido a lo anterior en el InCan, en otros institutos y hospitales no hay muchas personas que se dedican a esta actividad, por lo que no se puede realizar una atención y seguimiento personalizado, con lo cual se generaría información más precisa y puntual acerca de las reacciones adversas de los medicamentos.

También se recomienda que se realice mayor divulgación acerca de la importancia de esta área, ya que en México no se tiene la cultura de reportar las reacciones adversas, esto se puede lograr mediante pláticas, conferencias, comerciales y haciendo uso de otros medios de comunicación electrónica.

Bibliografía

1. OMS. Cáncer [Internet]. 2017 [citado 23 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
2. INEGI (Instituto Nacional de Estadística y Geografía). Estadísticas a propósito del día de la lucha contra el cáncer de mama (19 de octubre). 2014; Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2015/mama0.pdf>
3. Evaluación del uso del esquema de paclitaxel con carboplatino en pacientes con cáncer de mama metastásico [Internet]. [citado 8 de octubre de 2019]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232009000200003
4. Gligorov J, Lotz JP. Preclinical pharmacology of the taxanes: implications of the differences. *Oncologist*. 2004;9 Suppl 2:3-8.
5. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1 de agosto de 1981;30(2):239-45.
6. Hennenfent KL, Govindan R. Novel formulations of taxanes: a review. *Old wine in a new bottle? Ann Oncol*. mayo de 2006;17(5):735-49.
7. Castro IJ, Pons Busom M, Ballesteros Cabañas GI, Ramió Montero E, Álvarez Méndez A, Castro Chivato RD, et al. Estudio de las reacciones adversas relacionadas con la infusión de paclitaxel y docetaxel. *Farmacia Hospitalaria*. abril de 2013;37(2):88-94.
8. Ficha Técnica Paclitaxel (Abraxane®) [Internet]. [citado 23 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abraxane-epar-product-information_es-0.pdf
9. Ficha Técnica Paclitaxel (Teva®) [Internet]. [citado 23 de febrero de 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/66997/66997_ft.pdf
10. NCI Thesaurus [Internet]. [citado 11 de septiembre de 2019]. Disponible en: https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&ns=NCI_Thesaurus&code=C1282
11. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*. 5 de octubre de 2014;0:364-78.
12. Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol*. 1 de junio de 2007;18(6):977-84.

13. Ezeife DA, Melosky B, Tudor R, Lin S, Lau A, Panzarella T, et al. Afatinib in advanced pretreated non-small-cell lung cancer— a Canadian experience. *Curr Oncol.* octubre de 2018;25(5):e385-90.
14. Bonanno L, Favaretto A, Ruggie M, Taron M, Rosell R. Role of genotyping in non-small cell lung cancer treatment: current status. *Drugs.* 3 de diciembre de 2011;71(17):2231-46.
15. Oholendt AL, Zadlo JL. Ramucirumab: A New Therapy for Advanced Gastric Cancer. *J Adv Pract Oncol.* 2015;6(1):71-5.
16. Khosravi Shahi P, Castillo Rueda A del, Pérez Manga G. Angiogénesis neoplásica. *Anales de Medicina Interna.* julio de 2008;25(7):366-9.
17. Perez EA, Hillman DW, Stella PJ, Krook JE, Hartmann LC, Fitch TR, et al. A phase II study of paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for women with metastatic breast carcinoma. *Cancer.* 2000;88(1):124-31.
18. Natale RB. Preliminary results of a phase I/II clinical trial of paclitaxel and carboplatin in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol.* diciembre de 1996;23(6 Suppl 16):51-4.
19. Kosmidis P, Mylonakis N, Fountzilias G, Samantas E, Athanassiadis A, Pavlidis N, et al. Paclitaxel (175 mg/m²) plus carboplatin versus paclitaxel (225 mg/m²) plus carboplatin in non-small cell lung cancer: a randomized study. *Semin Oncol.* agosto de 1997;24(4 Suppl 12):S12-30-S12-33.
20. Bookman MA, McGuire WP, Kilpatrick D, Keenan E, Hogan WM, Johnson SW, et al. Carboplatin and paclitaxel in ovarian carcinoma: a phase I study of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol.* junio de 1996;14(6):1895-902.
21. Gelmon KA, O'Reilly SE, Tolcher AW, Campbell C, Bryce C, Ragaz J, et al. Phase I/II trial of biweekly paclitaxel and cisplatin in the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* abril de 1996;14(4):1185-91.
22. Sparano JA, Neuberg D, Glick JH, Robert NJ, Goldstein LJ, Sledge GW, et al. Phase II trial of biweekly paclitaxel and cisplatin in advanced breast carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol.* mayo de 1997;15(5):1880-4.
23. Tolaney SM, Guo H, Pernas S, Barry WT, Dillon DA, Ritterhouse L, et al. Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer. *JCO.* 2 de abril de 2019;37(22):1868-75.
24. Suder A, Ang JE, Kyle F, Harris D, Rudman S, Kristeleit R, et al. A phase I study of daily afatinib, an irreversible ErbB family blocker, in combination with weekly paclitaxel in patients with advanced solid tumours. *European Journal of Cancer.* 1 de noviembre de 2015;51(16):2275-84.
25. Wilke H, Muro K, Cutsem EV, Oh S-C, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a

double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 1 de octubre de 2014;15(11):1224-35.

26. [intguide_16_0_spanish.pdf](https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_16_0_spanish.pdf) [Internet]. [citado 28 de agosto de 2019]. Disponible en: https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_16_0_spanish.pdf
27. Sibaud V, Lebœuf NR, Roche H, Belum VR, Gladieff L, Deslandres M, et al. Dermatological adverse events with taxane chemotherapy. *Eur J Dermatol*. 1 de octubre de 2016;26(5):427-43.
28. Yamaguchi K, Tada M, Horikoshi N, Otani T, Takiuchi H, Saitoh S, et al. Phase II study of paclitaxel with 3-h infusion in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*. 1 de junio de 2002;5(2):90-5.
29. Holmes FA, Walters RS, Theriault RL, Forman AD, Newton LK, Raber MN, et al. Phase II trial of taxol, an active drug in the treatment of metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 18 de diciembre de 1991;83(24):1797-805.
30. Ray MA, Trammell RA, Verhulst S, Ran S, Toth LA. Development of a Mouse Model for Assessing Fatigue during Chemotherapy. *Comp Med*. abril de 2011;61(2):119-30.
31. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 8 de enero de 2015;372(2):134-41.
32. Pirker R, Krajnik G, Zöchbauer S, Malayeri R, Kneussl M, Huber H. Paclitaxel/cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. octubre de 1995;6(8):833-5.
33. Addington J, Freimer M. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update on the current understanding. *F1000Res* [Internet]. 22 de junio de 2016 [citado 16 de abril de 2019];5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4920214/>
34. Cavaletti G, Fabbrica D, Minoia C, Frattola L, Tredici G. Carboplatin toxic effects on the peripheral nervous system of the rat. *Ann Oncol*. abril de 1998;9(4):443-7.
35. McDonald ES, Windebank AJ. Cisplatin-induced apoptosis of DRG neurons involves bax redistribution and cytochrome c release but not fas receptor signaling. *Neurobiol Dis*. marzo de 2002;9(2):220-33.
36. Liu JJ, Jamieson SMF, Subramaniam J, Ip V, Jong NN, Mercer JFB, et al. Neuronal expression of copper transporter 1 in rat dorsal root ganglia: association with platinum neurotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol*. septiembre de 2009;64(4):847-56.
37. Moioli M, Papadia A, Mammoliti S, Pacella E, Menoni S, Menada MV, et al. Chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in locally advanced cervical cancer: has this regimen still a role as neoadjuvant setting? *Minerva Ginecol*. abril de 2012;64(2):95-107.

38. Espinosa R, Sánchez A, Maximiano C, Hurtado A, Espinosa P, España P. Estudio de fase II: combinación de carboplatino y paclitaxel como tratamiento de segunda línea del cáncer de células no pequeñas de pulmón metastásico. *Oncología (Barcelona)*. mayo de 2006;29(5):13-21.
39. Marupudi NI, Han JE, Li KW, Renard VM, Tyler BM, Brem H. Paclitaxel: a review of adverse toxicities and novel delivery strategies. *Expert Opinion on Drug Safety*. 1 de septiembre de 2007;6(5):609-21.
40. Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, Ohnuma T, Gralla RJ, Trump DL, et al. Hypersensitivity reactions from taxol. *J Clin Oncol*. julio de 1990;8(7):1263-8.
41. Feldweg AM, Lee C-W, Matulonis UA, Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecologic Oncology*. 1 de marzo de 2005;96(3):824-9.
42. Mullins DW, Burger CJ, Elgert KD. Paclitaxel enhances macrophage IL-12 production in tumor-bearing hosts through nitric oxide. *J Immunol*. 1 de junio de 1999;162(11):6811-8.
43. Perera PY, Mayadas TN, Takeuchi O, Akira S, Zaks-Zilberman M, Goyert SM, et al. CD11b/CD18 acts in concert with CD14 and Toll-like receptor (TLR) 4 to elicit full lipopolysaccharide and taxol-inducible gene expression. *J Immunol*. 1 de enero de 2001;166(1):574-81.
44. Sykes E, Woodburn K, Decker D, Kessel D. Effects of Cremophor EL on distribution of Taxol to serum lipoproteins. *Br J Cancer*. septiembre de 1994;70(3):401-4.
45. Szebeni J, Alving CR, Savay S, Barenholz Y, Prieu A, Danino D, et al. Formation of complement-activating particles in aqueous solutions of Taxol: possible role in hypersensitivity reactions. *Int Immunopharmacol*. abril de 2001;1(4):721-35.