

**UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN**

**Facultad de Ciencias de la Salud**

**Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica**

**DETERMINACIÓN DE LA HEPATOTOXICIDAD DE MEDICAMENTOS  
ONCOLÓGICOS MÁS USADOS EN EL SERVICIO DE  
ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL DANIEL ALCIDES  
CARRIÓN III - ESSALUD, TACNA 2022**

## **TESIS**

Presentada por:

**Bach. Janeth Jéssica Ventura Pari**

Para optar el Título Profesional de:

**QUÍMICO FARMACÉUTICO**

**TACNA – PERÚ**

**2024**

**UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN**

**Facultad de Ciencias de la Salud**

**Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica**

**DETERMINACIÓN DE LA HEPATOTOXICIDAD DE MEDICAMENTOS  
ONCOLÓGICOS MÁS USADOS EN EL SERVICIO DE  
ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL DANIEL ALCIDES  
CARRIÓN III – ESSALUD, TACNA 2022**

**TESIS**

Presentada por:

**Bach. JANETH JÉSSICA VENTURA PARI**

Para optar el Título Profesional de:

**QUÍMICO FARMACÉUTICO**

Aprobada por UNANIMIDAD, ante el siguiente jurado



**Dr. Juan José Evaristo Changllo Roas**  
Presidente



**Mgr. Juan Carlos Efraín Cervantes Zegarra**  
Miembro



**Mgr. Orlando Agustín Rivera Benavente**  
Miembro



**Mgr. Orlando Agustín Rivera Benavente**  
Asesor

## CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, **Orlando Agustín Rivera Benavente** en mi condición de **ASESOR** acreditado por la **Resolución de Facultad N° 11762-2023-FACS-UNJBG** del trabajo de investigación (Tesis) titulado: DETERMINACIÓN DE LA HEPATOTOXICIDAD DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS MÁS USADOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN III – ESSALUD, TACNA 2022. Presentado por la Bachiller: **Janeth Jéssica Ventura Pari**, para optar el título profesional de **QUÍMICO FARMACÉUTICO**. Habiendo cumplido con lo establecido en el reglamento de originalidad y de similitud de trabajos de investigación y producción intelectual, considerando que según la revisión, evaluación y análisis realizado a través del software de similitud textual **TURNITIN**, cuenta con el nivel de similitud permitido cuyo porcentaje es de: **10%**.

Por lo que **CERTIFICO LA SIMILARIDAD** de la tesis está de acuerdo al nivel **PERMITIDO**, para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio Institucional de la UNJBG**. Se emite el presente certificado con fines de continuar con los trámites respectivos para su obtención del título profesional de Químico Farmacéutico.

Tacna, 03 de enero del 2025.

  
-----  
**Mgr. Orlando Agustín Rivera Benavente**  
DNI: 00506187  
ASESOR.



  
-----  
**Bach. Janeth Jéssica Ventura Pari**  
DNI: 47996897  
Tesisista



## **DEDICATORIA**

“A Dios, por su fortaleza y amor sempiterno que siempre me acompañan.

A la familia feliz que construyeron mis amados padres Juan y Graciela, por su gran ejemplo y fortaleza.

A mi hija Gabriela por ser el principal motor y motivo para ser mejor cada día.”

## **AGRADECIMIENTOS**

“A mi asesor y docente Dr. Orlando Agustín Rivera Benavente, por brindarme sus consejos y conocimientos que aportaron para la realización de este estudio.

A los profesionales de la salud que laboran en la sala ambulatoria de oncología del hospital, en especial, al Dr. Eric Cotacallapa quien me brindó su orientación, compartiendo su conocimiento para un mejor enfoque en la investigación. De igual forma a la Lic. Yessenia Calle y a todo el personal de salud de la sala de quimioterapia del HDAC por su gran labor.”

## ÍNDICE

DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTO.....	v
ÍNDICE.....	vi
ÍNDICE DE TABLAS.....	ix
ÍNDICE DE FIGURAS.....	x
ÍNDICE DE ANEXOS.....	xii
RESUMEN.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA.....	4
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	7
1.2.1. Problema principal.....	7
1.2.2. Problemas secundarios.....	7
1.3. JUSTIFICACIÓN.....	8
1.4. OBJETIVOS.....	9
1.4.1. Objetivo general.....	9
1.4.2. Objetivos específicos.....	10
1.5. HIPÓTESIS.....	11

1.6. DETERMINACIÓN DE VARIABLES .....	11
1.6.1. Variable dependiente.....	11
1.6.2. Variable independiente .....	11
1.7. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	12
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....	15
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	15
2.1.1. Antecedentes internacionales.....	15
2.1.2. Antecedentes nacionales.....	21
2.2. BASES TEÓRICAS .....	25
2.2.1. Cáncer .....	25
2.2.2. Quimioterapia .....	28
2.2.3. Hepatotoxicidad.....	43
2.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS .....	48
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO .....	51
3.1. TIPO, DISEÑO Y NIVEL DE LA INVESTIGACIÓN.....	51
3.1.1. Tipo de investigación .....	51
3.1.2. Diseño de investigación.....	51
3.1.3. Nivel de la investigación .....	52
3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	52
3.2.1. Población.....	52
3.2.2. Muestra.....	52

3.3. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	53
3.4. ANÁLISIS DE DATOS .....	54
CAPÍTULO IV: RESULTADOS .....	56
DISCUSIÓN .....	74
CONCLUSIONES .....	83
RECOMENDACIONES.....	84
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	85
ANEXOS.....	92

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>TABLA 1.</b> CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE RECIBIERON QUIMIOTERAPIA DE ENERO A DICIEMBRE DEL AÑO 2022 EN EL HDAC.....	56
<b>TABLA 2.</b> MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS QUE RECIBIERON LOS PACIENTES DURANTE ENERO A DICIEMBRE DEL 2022 EN EL HDAC.....	61
<b>TABLA 3.</b> PARÁMETROS HEPÁTICOS DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON QUIMIOTERAPIA DE ENERO A DICIEMBRE 2022 EN EL HDAC.....	64
<b>TABLA 4.</b> DETERMINACIÓN DE LA HEPATOXICIDAD EN PACIENTES QUE RECIBIERON QUIMIOTERAPIA DURANTE ENERO A DICIEMBRE DEL 2022 EN EL HDAC.....	66
<b>TABLA 5.</b> COMPARACIÓN DE LA HEPATOXICIDAD SEGÚN SEXO DE LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE RECIBIERON QUIMIOTERAPIA DE ENERO A DICIEMBRE 2022 EN EL HDAC.....	68
<b>TABLA 6.</b> COMPARACIÓN DE LA HEPATOXICIDAD SEGÚN RANGOS DE EDAD DE LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE RECIBIERON QUIMIOTERAPIA DE ENERO A DICIEMBRE 2022 EN EL HDAC.....	70
<b>TABLA 7.</b> COMPARACIÓN DE LA HEPATOXICIDAD SEGÚN RANGOS DE DIAGNOSTICO DE LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE RECIBIERON QUIMIOTERAPIA DE ENERO A DICIEMBRE 2022 EN EL HDAC.....	72

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<b>GRÁFICO 1.</b> PORCENTAJES DE LOS PARTICIPANTES ONCOLÓGICOS SEGÚN SEXO QUE RECIBIERON QUIMIOTERAPIA DE ENERO A DICIEMBRE DEL 2022 EN EL HDAC.....	58
<b>GRÁFICO 2.</b> PORCENTAJES DE LOS PARTICIPANTES ONCOLÓGICOS SEGÚN RANGOS DE EDAD QUE RECIBIERON QUIMIOTERAPIA DE ENERO A DICIEMBRE DEL 2022 EN EL HDAC.....	59
<b>GRÁFICO 3.</b> PORCENTAJES DE LOS PARTICIPANTES ONCOLÓGICOS SEGÚN DIAGNÓSTICO QUE RECIBIERON QUIMIOTERAPIA DE ENERO A DICIEMBRE DEL 2022 EN EL HDAC.....	60
<b>GRÁFICO 4:</b> MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS USADOS EN LOS PARTICIPANTES QUE RECIBIERON QUIMIOTERAPIA DE ENERO A DICIEMBRE DEL 2022 EN EL HDAC.....	63
<b>GRAFICO 5.</b> <i>DETERMINACIÓN DE LA HEPATOTOXICIDAD EN PACIENTES QUE RECIBIERON QUIMIOTERAPIA DURANTE ENERO A DICIEMBRE DEL 2022 EN HDAC</i> .....	67
<b>GRÁFICO 6.</b> <i>COMPARACIÓN DE LA HEPATOTOXICIDAD SEGÚN SEXO DE LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE RECIBIERON QUIMIOTERAPIA DE ENERO A DICIEMBRE EN EL HDAC</i> .....	69
<b>GRÁFICO 7:</b> <i>COMPARACIÓN DE LA HEPATOTOXICIDAD SEGÚN RANGOS DE EDAD DE LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS</i>	

*QUE RECIBIERON QUIMIOTERAPIA DE ENERO A  
DICIEMBRE EN EL HDAC..... 71*

**GRÁFICO 8. PORCENTAJES DE PACIENTES QUE TIENEN  
HEPATOXICIDAD SEGÚN TIPO DE CÁNCER DE LOS  
PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE RECIBIERON  
QUIMIOTERAPIA DE ENERO A DICIEMBRE EN EL HDAC. .. 73**

## ÍNDICE DE ANEXOS

<b>ANEXO 1. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....</b>	<b>93</b>
<b>ANEXO 2. AUTORIZACIÓN PARA EJECUCIÓN DE PROYECTO.....</b>	<b>94</b>
<b>ANEXO 3. CONSTANCIA DE APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>95</b>
<b>ANEXO 4. MATRIZ DE CONSISTENCIA .....</b>	<b>96</b>

## RESUMEN

La presente investigación evaluó la hepatotoxicidad de los medicamentos oncológicos más usados en el “Servicio de Oncología del Hospital III Daniel Alcides Carrión de EsSalud”, Tacna 2022. El estudio fue observacional, retrospectivo y longitudinal. Se evaluaron 86 pacientes que recibieron quimioterapia ambulatoria en el HDAC durante el año 2022. La información sociodemográfica y clínica se obtuvo del “Sistema Informático del Servicio de Farmacia” del HDAC, así como de las historias clínicas. Respecto a los resultados se obtuvo que 15 pacientes (17,44 %) presentaron hepatotoxicidad, de los cuales el 9,3 % presentó hepatotoxicidad grado 1. En cuanto a los medicamentos oncológicos más prescritos tenemos Fluorouracilo (11,47 %), Ciclofosfamida (11,01 %), Doxorubicina (11,01 %) y Paclitaxel (10,09 %). Se evidenció que las mujeres, así como los adultos mayores y los pacientes diagnosticados con cáncer de mama tuvieron mayor probabilidad de presentar hepatotoxicidad. En conclusión, la hepatotoxicidad se presentó en el 17,44 % de pacientes, siendo la de grado 1 el de mayor prevalencia.

**Palabras clave:** Hepatotoxicidad, servicio de oncología en hospital, medicamentos oncológicos, parámetros hepáticos. (Fuente: DeCS/MeS)

## ABSTRACT

The objective of this study was to determine the hepatotoxicity of the most used oncological medications in the “Oncology Service of Hospital III Daniel Alcides Carrión de EsSalud”, Tacna 2022. To this end, the research was observational, retrospective and longitudinal. 86 patients who received outpatient chemotherapy at the HDAC during 2022 were evaluated. Sociodemographic and clinical information was obtained from the “Computer System of the HDAC Pharmacy Service”, as well as from clinical records. The main findings were that 15 patients (17,44%) presented hepatotoxicity, of which 9.3% presented grade 1 hepatotoxicity. Regarding the most prescribed oncological medications, we have Fluorouracil (11,47%), Cyclophosphamide (11,01%), Doxorubicin (11,01%) and Paclitaxel (10,09%). It was evident that women, older adults and patients Those diagnosed with breast cancer were more likely to present hepatotoxicity. In conclusion, hepatotoxicity occurred in 17,44% of patients, with grade 1 being the most prevalent.

**Keywords:** Hepatotoxicity, hospital oncology service, oncological medications, liver parameters. (Source: DeCS/MeSH)

## INTRODUCCIÓN

En el año 2020 se estimó que el cáncer fue responsable de diez millones de muertes, convirtiéndolo en una de las causas de mayor importancia de mortalidad en todo el mundo. El cáncer de mama, de pulmón, de colon, de recto y de próstata son algunos de los tipos de cáncer más comunes.(1)

La quimioterapia es un componente del tratamiento sistémico del cáncer. La quimioterapia se compone de una amplia gama de medicamentos que se clasifican, principalmente, según su mecanismo de acción y características químicas que tienen la capacidad para dirigirse con éxito a las células cancerosas e inhibir su crecimiento a lo largo de varias fases críticas del ciclo celular. En la lista de estos medicamentos se encuentra la quimioterapia. La expresión «quimioterapia combinada» se refiere a la práctica de emplear a menudo varios medicamentos diferentes para alcanzar el mayor grado posible de eficacia terapéutica durante la quimioterapia. Por ello, en el proceso de tratamiento del cáncer se utilizan varios fármacos quimioterapéuticos diferentes. Dado que estos medicamentos son incapaces de discriminar entre células normales y

células cancerosas, es posible que las células cancerosas también resulten dañadas. Esto puede provocar efectos secundarios indeseables.

En la práctica clínica, existen datos que demuestran la existencia de anomalías bioquímicas en el perfil hepático de pacientes que reciben quimioterapia. Estas modificaciones incluyen: “la alanina aminotransferasa (ALT), el aspartato aminotransferasa (AST), la fosfatasa alcalina (ALP) y las bilirrubinas”. Por ejemplo, la hepatotoxicidad, a menudo conocida como HTX, es una de las posibles consecuencias adversas. Hepatotoxicidad es el término utilizado para describir el daño o perjuicio que se causa al hígado como consecuencia de la exposición a un medicamento o a otros agentes que no son sustancias químicas.

Diversos factores de riesgo del paciente están relacionados con la incidencia de HTX. Estas variables de riesgo están relacionadas con el paciente. Estos factores de riesgo incluyen rasgos genéticos específicos, edad, sexo, problemas metabólicos, irregularidades hormonales, consumo de alcohol, consumo simultáneo de otras drogas y la existencia de enfermedades subyacentes. Aunado a ello, se incluyen en esta clasificación las propiedades específicas genéticas. Los adultos, en general, corren un mayor riesgo de sufrir daño hepático inducido por

fármacos (DILI), y es posible que las mujeres sean más sensibles a esta enfermedad que los varones.(2)

Además, hay algunos casos de medicamentos contra el cáncer que se sabe que tienen una probabilidad cierta de causar hepatotoxicidad. Entre ellos se encuentran el tamoxifeno, el everolimus y el metotrexato. Asimismo, hay otros casos de medicamentos contra el cáncer que se considera que tienen una hepatotoxicidad probable como: “flutamida, el etopósido, el imatinib, el ipilimumab, el oxaliplatino, la temozolomida, la tioguanina, el glatiramer, la azatioprina y el infliximab.” (3)

Es así que; sería relevante conocer la hepatotoxicidad de fármacos antineoplásicos más usados en nuestra región.

Por tal razón, el estudio es de gran importancia ya que mediante la evaluación de parámetros hepáticos podemos determinar el grado de hepatotoxicidad de los fármacos oncológicos durante el tratamiento que llevara a elegir un mejor tratamiento para el paciente.

# **CAPÍTULO I**

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA**

A nivel internacional, el cáncer es una importante amenaza para la salud pública. La quimioterapia es la segunda forma más común de tratamiento contra el cáncer en Perú, representando el 34,8% de todos los tratamientos contra el cáncer. Se calcula que el 17,9% de la población de Tacna padece de cáncer, encontrándose el de mama como el más prevalentes, seguido del cáncer de cuello uterino. (4)

Cuando se trata de personas diagnosticadas de cáncer, la quimioterapia es una opción terapéutica esencial. Por otra parte, algunas investigaciones han señalado que la administración de medicamentos oncológicos provoca con frecuencia hepatotoxicidad. Esto es posible debido a que estas sustancias químicas se metabolizan en el hígado. Los antineoplásicos hepatotóxicos incluyen, entre otros: “la asparginasa, el carboplatino, la citarabina, la dacarbazina, la hidroxurea, la mercaptopurina, el metotrexato, las nitrosoureas y la tioguanina”. Las terapias también incluyen inmunomoduladores, como la azatioprina y la

ciclofosfamida, así como algunos esteroides y sus inhibidores, como el tamoxifeno. Además, hay inmunomoduladores relacionados con los tratamientos.(5)

Haciendo mención a Mercaptopurina, Metrotexato , un estudio en España evidencio que niños tratados con estos antineoplasicos presentaron al menos un caso de HTX, sumando 98 casos de estas afecciones ,siendo en su mayoría daños hepatocelulares .(6)

La hepatotoxicidad que se produce tras la terapia con ciclofosfamida se analiza en otro estudio. En esta investigación se descubrió una relación entre las dosis elevadas de ciclofosfamida y sus metabolitos tóxicos y la hepatotoxicidad (8). Además de caracterizarse por citólisis y colostasis, la hepatotoxicidad puede observarse tanto si la sustancia se administra por vía oral como intravenosa, y parece depender de la dosis. En este caso concreto, la hepatotoxicidad se manifiesta en los dos métodos de administración mencionados. Las tres características histológicas que se han registrado para esta enfermedad son necrosis hepática masiva, necrosis de los hepatocitos perivasculares y daño hepatocelular generalizado con esteatosis leve. (9)

Anteriormente se señaló que la hepatotoxicidad inducida por medicamentos antineoplásicos constituye un serio problema en la salud pública que afecta a todos los actores involucrados en la práctica asistencial. Asimismo, este problema se hace cada más prevalente. Se ha estimado que cerca al 10% de todos los casos de insuficiencia hepática aguda que se producen en el mundo están provocados por lesiones hepáticas inducidas por medicamentos. Este tipo de lesión, incrementa considerablemente el riesgo de mortalidad en aquellos pacientes con insuficiencia hepática aguda. La hepatotoxicidad es la reacción adversa más común que, de acuerdo a ciertos estudios: “se ha relacionado con la interrupción del desarrollo de futuros fármacos durante la fase preclínica o clínica, la denegación de registros por parte de las autoridades reguladoras, la retirada de un fármaco del mercado o la imposición de restricciones a su uso una vez registrado, y la retirada de un fármaco del mercado.” (10)

Por lo anteriormente mencionado y siendo la institución de estudio un centro hospitalario de atención a pacientes oncológicos en la región sur del Perú, se produce el interés de identificar la hepatotoxicidad de medicamentos oncológicos.

## **1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

### **1.2.1. Problema principal**

¿Cuál es el grado de hepatotoxicidad de los medicamentos oncológicos más usados en pacientes del servicio de oncología del Hospital Daniel Alcides Carrión III, Tacna 2022?

### **1.2.2. Problemas secundarios**

- a) ¿Cuáles son las características demográficas y clínicas de los pacientes que recibieron tratamiento en el servicio de oncología del Hospital Daniel Alcides Carrión III, Tacna 2022?
  
- b) ¿Cuáles son los medicamentos antineoplásicos más prescritos que recibieron los pacientes en el servicio de oncología del Hospital Daniel Alcides Carrión III, Tacna 2022?

- c) ¿Existirán diferencias entre la presencia de hepatotoxicidad según las características demográficas y clínicas de los pacientes que recibieron tratamiento en el servicio de oncología del Hospital Daniel Alcides Carrión III, Tacna 2022?

### **1.3. JUSTIFICACIÓN**

Desde inicios del año 2008, la “Unidad de Quimioterapia del Hospital III Daniel Alcides Carrión” brinda atención de quimioterapia a pacientes de la ciudad de Tacna. Sin embargo, los pacientes que reciben este tratamiento ha incrementado en los últimos años. (4)

Para proporcionar un tratamiento más eficaz al paciente oncológico, es esencial conocer hechos tan significativos como el grado de hepatotoxicidad de los medicamentos que se emplean en la quimioterapia. Esta investigación es importante, ya que la toxicidad inducida por el tratamiento antineoplásico puede conllevar a problemas significativos de los pacientes que padecen de cáncer.

No existen trabajos en la región que hayan analizado la determinación de hepatotoxicidad de los medicamentos oncológicos, ello nos motiva más aun a iniciar este estudio e involucrarnos en la lucha contra el cáncer.

A la luz de la información presentada anteriormente, este estudio propone evaluar la hepatotoxicidad de los medicamentos oncológicos que se utilizan con mayor frecuencia en el departamento de oncología. Como resultado de su novedad, contribuirá a la provisión de datos epidemiológicos locales sobre la hepatotoxicidad de los medicamentos oncológicos, lo que será de gran ayuda en la provisión de una mejor terapia a los pacientes oncológicos.

#### **1.4. OBJETIVOS**

##### **1.4.1. Objetivo general**

Determinar la hepatotoxicidad de los medicamentos oncológicos más usados en pacientes del servicio de oncología del Hospital Daniel Alcides Carrión III, Tacna 2022.

#### **1.4.2. Objetivos específicos**

- a) Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes que recibieron tratamiento en el servicio de oncología del Hospital Daniel Alcides Carrión III, Tacna 2022.
  
- b) Identificar los medicamentos antineoplásicos más prescritos que recibieron los pacientes en el servicio de oncología del Hospital Daniel Alcides Carrión III, Tacna 2022.
  
- c) Comparar la presencia de hepatotoxicidad según las características demográficas y clínicas de los pacientes que recibieron tratamiento en el servicio de oncología del Hospital Daniel Alcides Carrión III, Tacna 2022.

## **1.5. HIPÓTESIS**

La presente investigación no lleva hipótesis principal de estudio debido a que se trata de un análisis descriptivo de las variables de interés.

## **1.6. DETERMINACIÓN DE VARIABLES**

### **1.6.1. Variable dependiente**

Hepatotoxicidad de los medicamentos antineoplásicos

### **1.6.2. Variable independiente**

Características de los pacientes oncológicos

### 1.7. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES	VALOR FINAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA
<i>Variable dependiente</i>  Hepatotoxicidad	“La hepatotoxicidad se define como la lesión o daño hepático causado por la exposición a un medicamento u otros agentes no farmacológicos. Con el término reacción medicamentosa adversa se designa a la aparición de efectos deletéreos no intencionales que se producen con dosis farmacológicas	Recolección de parámetros hepáticos de las historias médicas electrónicas del servicio de oncología y posterior registro en un documento de recolección (FRD)	Presencia	Presenta hepatotoxicidad (1) No presenta hepatotoxicidad (0)	Dicotómica	Nominal
			Grado de hepatotoxicidad	“ <b>Grado 0:</b> Elevación de TGO y/o TGP < 1,25 veces los valores máximos normales (VMN).  <b>Grado 1:</b> Elevación de TGO y/o TGP entre 1,25 y 2,5 veces VMN.	Politómica	Ordinal

	utilizadas con fines profilácticos y terapéuticos.”					
					<b>Grado 2:</b> Elevación de TGO y/o TGP entre 2,6 y 5 veces VMN.	
					<b>Grado 3:</b> Elevación de TGO y/o TGP entre 5,1 y 10 veces VMN.	
					<b>Grado 4:</b> Elevación de TGO y/o TGP 10 veces VMN.	
<b>Variable independiente</b>	Aspectos que describen a una población en términos sociales y demográficos, lo cual permite conocer su estructura y condiciones de un	La información sociodemográfica y clínica se obtiene de las historias clínicas de cada paciente del servicio de oncología. Posterior a ello se registra en	Edad Sexo Diagnóstico Medicamentos antineoplásicos TGO TGP	Años Masculino (0) Femenino (1) Tipo de cáncer Nombre de cada medicamento prescrito U/L U/L	Discreta Dicotómica Politómica Politómica Continua Continua	Razón Nominal Nominal Nominal Razón Razón

<p>grupo de personas. En cuanto a las características clínicas, estas corresponden a los aspectos del estado de salud de los pacientes, así como sus síntomas y condición clínica al momento del estudio.</p>	<p>una ficha de recolección de datos.</p>	Fosfatasa alcalina	U/L	Continua	Razón
		Bilirrubina directa	mg/dL	Continua	Razón
		Bilirrubina indirecta	mg/dL	Continua	Razón
		Bilirrubina total	mg/dL	Continua	Razón

## CAPÍTULO II

### MARCO TEÓRICO

#### 2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

##### 2.1.1. Antecedentes internacionales

Masuda et al. (12) en su estudio: ***“Seguridad en pacientes japonesas con cáncer de mama avanzado que recibieron abemaciclib, evaluación de la neutropenia, la diarrea y el aumento de los niveles de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa emergentes del tratamiento”***, realizó la evaluación de 101 pacientes a través de datos agrupados de dos ensayos clínicos; es así, que analizaron el abemaciclib y el placebo en combinación con fulvestrant (46 pacientes), en el cual obtuvieron como resultado que todos los pacientes presentaron eventos adversos, entre los cuales se encontraba la diarrea (cualquier grado 95%), neutropenia (cualquier grado 75,2 %), incremento de la alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa, cualquier grado, en 39,6 % y 37,6 % respectivamente; así también, presentaron

eventos adversos a nivel hepático y diarrea durante el primer ciclo de tratamiento.

Martinez D. (13), en el 2021 en Sevilla, España realizó la siguiente investigación titulada: ***“Determinación preoperatoria de la toxicidad hepática inducida por quimioterapia de inducción o conversión en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal mediante elastometría transitoria hepática y estudio de la capacidad de predicción de la elastometría sobre la morbilidad tras resección hepática en los pacientes tratados”***, el propósito de este estudio fue: “Evaluar la probabilidad de que exista una conexión entre los resultados preoperatorios del parámetro de rigidez hepática y atenuación controlada medidos con Fibroscan® y las alteraciones histopatológicas descubiertas en biopsias hepáticas no tumorales procedentes de resecciones hepáticas causadas por metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. Además, se llevó a cabo un experimento para determinar si existe o no una relación entre los valores del Fibroscan® y la aparición de morbilidad postoperatoria. Un total de 59 pacientes ancianos participaron en la investigación durante su realización. Para el

tratamiento de la mayoría de los pacientes se utilizaron regímenes que contenían oxaliplatino. Se demostró que el grado de rigidez hepática, que también estaba relacionado con la incidencia del síndrome de obstrucción sinusoidal durante la quimioterapia, estaba correlacionado con el número de rondas de quimioterapia, en particular de oxaliplatino. Se descubrió que así era. Esto se debe a la aparición de este patrón de daños en el hígado. Se demostró que estaba relacionado con un mayor riesgo de muerte, así como de insuficiencia hepática postoperatoria, según los resultados de nuestra investigación”. Esta investigación con Fibroscan® tiene el potencial de ser un instrumento eficaz para su uso en la evaluación preoperatoria de pacientes con metástasis hepáticas derivadas de cáncer colon-rectal y que van a someterse a una operación de hígado.

Meunier L., et al. (14) el 2020 hizo un estudio en Francia en el Departamento de Hepatogastroenterología y Trasplante titulado ***“Esteatohepatitis asociada a quimioterapia” donde se estudió que la esteatohepatitis puede ser causada por diversos agentes terapéuticos, dentro de ellas el 5-fluorouracilo, una de las moléculas quimioterapéuticas***

***prescritas con mayor frecuencia, esta molécula produce esteohepatitis en el hígado. En el estudio se muestra que estas lesiones son crónicas ya menudo reversibles cuando se interrumpe el tratamiento***". En el estudio se recomienda que la verificación de la funcionalidad hepática debe realizarse especialmente antes de cada nuevo ciclo de quimioterapia. En el caso de un aumento de las transaminasas, se debe discutir la interrupción del tratamiento si este aumento se debe al tratamiento. Por lo cual es importante identificar las quimioterapias con esteatosis o esteatohepatitis como factores asociados para mejorar el control de aquellos riesgos metabólicos asociados al paciente y reforzar la monitorización durante el tratamiento.

Urrutia E. (11), realizó en España 2020 el estudio titulado: ***"Hepatotoxicidad quimio-inducida en niños oncológicos en la unidad de Oncología y Hematología Pediátrica del Hospital Universitario Materno Infantil Virgen de las Nieves."*** Para determinar las características de la hepatotoxicidad causada por la quimioterapia en niños que recibían tratamiento contra el cáncer, el estudio observacional incluyó un total de 22

pacientes oncológicos. Además, se evaluó la influencia de características inmunogenéticas en el daño hepático inducido por citostáticos. Se comprobó que cada niño había experimentado más de un incidente de hepatotoxicidad, y se examinó un total de 98 sucesos con fines estadísticos. Los medicamentos más frecuentemente implicados en el incidente fueron el metotrexato y la mercaptopurina. Es más frecuente que los pacientes experimenten hepatotoxicidad idiosincrásica como consecuencia de la quimioterapia cuando se reutilizan para el tratamiento. La importancia del estudio queda demostrada cuando los datos adquiridos repercuten en el tratamiento del paciente. Esto se debe a que, en muchos casos, la detección de una lesión hepática sospechosa da lugar a un retraso en los tratamientos o a una reducción de las dosis de quimioterapia que se administran al paciente. El autor concluyó y sugirió que se establezcan monitoreos más estrechos de las enzimas hepáticas durante los periodos de tratamiento de elevado riesgo.

Simonetti A. et al., el 2017 realizaron en Brasil la investigación: ***“Variaciones en suero CEA, bilirrubina y aminotransferasas en pacientes con cáncer”***, el cual se basó

en la determinación sérica de marcadores biológicos importantes, como CEA (antígeno carcinoembrionario), aminotransferasas (ALT y AST) y la bilirrubina total (BT) y sus fracciones directa (BD) e indirecta (BI) para una posible detección del pronóstico de cáncer. Se tomó registros médicos archivados de individuos (n=80), atendidos en consulta externa y en régimen de ingreso hospitalario. Se adoptó un estudio transversal de cohortes para evaluar la prevalencia de positividad de CEA, correlacionada con niveles séricos elevados de bilirrubinas y aminotransferasas. Donde se obtuvo que: “el mayor porcentaje de individuos con valores alterados, correspondió al sexo masculino, observándose la mayor diferencia para IB (44,0% vs 18,2%). El porcentaje de resultados con cambio para AST, BT, BD y BI fue correspondientemente mayor entre individuos que expresaron valores alterados de CEA, con las dos mayores diferencias observado para BT (20,6% vs 8,7%) y BI (35,3% vs 19,6%). Por lo que el seguimiento dio a conocer las variaciones que existen durante el tratamiento, es de gran importancia el seguimiento en pacientes que están recibiendo quimioterapia.”

### 2.1.2. Antecedentes nacionales

Alvarado N. (15), el 2024 en Junín realizó el estudio **“Toxicidad de la quimioterapia y el estado nutricional en pacientes ambulatorios con diagnóstico de cáncer de mama en un hospital público”**. Realizó un estudio donde recolectó información de 37 historias clínicas de pacientes. Los datos señalaron que el 100% de la población estudiada fueron de sexo femenino, siendo la edad más frecuente de 60 a 69 años (29,73%), el estadio III B (40,54%) y pacientes con SIS (97,30%), también el 91,89% de pacientes presentaron toxicidad por quimioterapia, siendo la más frecuente la digestiva (48,65%) seguida de la hematológica (16,22%) y por último la hepática (5,41%). Obtuvo mediante resultados de laboratorio que la toxicidad hepática se evidencio con el incremento de TGO (40,54%) seguido del incremento de TGP (37,84%).

López (16) el 2021 en Arequipa realizó un estudio titulado **“Determinar la relación entre la toxicidad de la quimioterapia y el estado nutricional en pacientes oncológicos atendidos en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del**

**Sur, Arequipa 2020**". La investigación se llevó a cabo de forma descriptiva, correlacional y transversal. Se evaluaron a 52 pacientes mediante historias clínicas, una evaluación global subjetiva y un formulario de recogida de datos. En cuanto al IMC, no había ningún paciente con un peso inferior al normal, el 71,15% tenía un peso normal, el 17,31% tenía sobrepeso y el 11,54% era obeso. Además, el 80,77% de la población tenía un estado nutricional satisfactorio, el 19,23% presentaba desnutrición moderada y el 0% desnutrición grave, respectivamente. El 67,9% de los pacientes presentaban efectos tóxicos como consecuencia de la quimioterapia, según los resultados recogidos. El 75% de los pacientes presentaron un descenso de plaquetas y neutrófilos, y el setenta y tres coma ocho por ciento de los pacientes exhibieron un descenso de hemoglobina. En consecuencia, se evidenció que los pacientes que presentaban riesgo de desnutrición o que tenían una desnutrición moderada presentaban toxicidad de la quimioterapia.

Sandoval S. et al. (17), en 2019 realizan una investigación titulada **"Monitorización de los parámetros bioquímicos de**

***las enzimas TGO, TGP y creatinina en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que reciben tratamiento de metotrexato***” Fue un estudio no experimental, cuantitativo, retrospectivo, longitudinal y correlacional que se llevó a cabo en el Instituto Nacional Pediátrico Lima. El tamaño de la muestra para el estudio fue de treinta niños. Con el fin de evaluar los riesgos que enfrentan estos pacientes luego de iniciar la terapia con Metrotexate, estas pruebas son requeridas y solicitadas en el nivel clínico donde se administran. Como resultado de los resultados relativos al tiempo de post-infusión de metotrexato, se observó un aumento significativo de los niveles de TGP. Estos niveles pasaron de 0,30 mg/dL a las 0 horas a 0,34 mg/dL a las 48 horas, con un 33,3% de casos con valores elevados a las 0 horas y un 70% de casos con valores elevados a las 48 horas. Además, se observó un aumento significativo de los valores de creatinina. Entre los niños diagnosticados de LLA que reciben tratamiento con metotrexato, se elevan los niveles de las pruebas enzimáticas TGO, TGP y creatinina. Los resultados de este estudio demuestran que la administración de metotrexato como tratamiento de esta enfermedad se asocia a graves daños hepáticos y renales. Este daño contribuye de forma significativa

a la morbilidad de los pacientes oncológicos, a pesar de que sus manifestaciones clínicas no se conocen bien.

Moya J. et al. (18), Lima 2015 realizaron su estudio titulado **“Parámetros bioquímicos enzimáticos (ALT, AST, ALP,  $\gamma$ -GT, LDH) en niños con leucemia linfoblástica aguda antes del tratamiento antineoplásico”**, que fue prospectivo, experimental, observacional y transversal con 30 niños diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda (LLA), cuyas edades variaban entre 2 y 15 años. El objetivo fue analizar los niveles de diversas enzimas bioquímicas en suero: “transaminasa glutámico pirúvica (ALT), transaminasa glutámico oxalacética (AST), fosfatasa alcalina (ALP), gamma glutamiltransferasa ( $\gamma$ -GT) y lactato deshidrogenasa (LDH)”, para evaluar su comportamiento en niños con LLA. Los resultados mostraron que los niveles de AST estaban elevados en el 33,3% de los niños y el 50% de las niñas, mientras que los de ALT estaban elevados en el 33,3% de los niños y el 41,7% de las niñas. Además, la ALP aumentó en el 44,4% de los varones y el 66,7% de las mujeres. Los valores de LDH, AST, ALT y ALP fueron más altos en los niños con leucemia en

comparación con los niveles normales. Este incremento se debe a que las células cancerosas liberan enzimas que facilitan la invasión de tejidos circundantes, lo que favorece la migración y proliferación de las células tumorales. El estudio también tiene utilidad para evaluar riesgos antes de iniciar el tratamiento.

## **2.2. BASES TEÓRICAS**

### **2.2.1. Cáncer**

La enfermedad conocida como cáncer se caracteriza por la multiplicación incontrolada de determinadas células dentro del organismo, que luego se extienden a otras zonas del cuerpo. El cáncer es una enfermedad hereditaria. Las alteraciones en los genes que regulan el funcionamiento de las células, en particular su formación y multiplicación, son la causa fundamental del cáncer.

Estudios señalan que, los cambios genéticos que desencadenarían el cáncer son:

- Errores que se manifiestan como resultado de la diferenciación celular.
- Daños en el ácido desoxirribonucleico (ADN) causados por compuestos tóxicos del medio ambiente, como las sustancias químicas presentes en el humo del tabaco y los rayos UV que emite el sol. Para más información, consulte la sección sobre causas y prevención.
- Se transmiten de padres a hijos a través del proceso de herencia. (19)

#### **2.2.1.1. Clasificación del cáncer**

Es posible clasificar las neoplasias según su histología, lo que significa que la clasificación puede basarse en el tipo de tejido del que se origina el cáncer, así como en la localización principal de la enfermedad. Desde una perspectiva histológica, las neoplasias se clasifican en seis categorías distintas según la Clasificación Internacional de Enfermedades Oncológicas, a menudo conocida como CIE-O-3. Este sistema de clasificación es el estándar para clasificar las neoplasias.

- “Carcinoma: neoplasia maligna de origen epitelial
- Sarcoma: se origina en los tejidos de soporte y conectivos (huesos, los tendones, los cartílagos, los músculos y el tejido adiposo).
- Mieloma: cuyo origen son las células plasmáticas de la médula ósea
- Leucemia: son cánceres de la médula ósea
- Linfoma: se desarrollan en los nódulos del sistema linfático, una red de vasos y órganos (bazo, amígdalas y timo) que purifican los fluidos corporales.
- Tipos mixtos: pueden estar dentro de una categoría o de diferentes categorías (pej. Carcinosarcoma)”

La piel, el pulmón, la mama, la próstata, el colon-recto y el cuello uterino son las zonas más afectadas cuando se trata de clasificar el cáncer en función de la localización principal. Esta clasificación es más exhaustiva y tiene en cuenta la localización en la que el cáncer se manifestó inicialmente.

### **2.2.2. Quimioterapia**

La división celular se lleva a cabo mediante un proceso conocido como ciclo celular. Una de las características de este ciclo es que se caracteriza por una secuencia de acontecimientos que tienen lugar en un orden determinado. Estos acontecimientos incluyen la producción de ADN (fase S), el proceso de mitosis (fase M) y la finalización del desarrollo celular y la división en dos células hijas. La quimioterapia es un método que se utiliza para erradicar las células cancerosas. Este método implica la administración de medicamentos que interrumpen en gran medida los procesos de síntesis de ADN y mitosis, que se denominan fase S y ciclo celular M, respectivamente. Existe un gran número de agentes distintos, cada uno de los cuales actúa mediante un método diferente. Algunas de estas sustancias pueden dañar el material genético de la célula, mientras que otras están diseñadas para impedir deliberadamente que la célula se divida. Esto no sólo alivia los síntomas, sino que también tiene el potencial de disminuir el tamaño del tumor, lo cual es positivo porque reduce efectivamente la posibilidad de que el cáncer reaparezca.

Estudios han señalado que: “Es un hecho establecido que los medicamentos quimioterapéuticos son incapaces de diferenciar entre células normales y células cancerosas. Esta es la razón por la que las células cancerosas también pueden recibir el impacto de estos agentes, lo que podría dar lugar a efectos secundarios desfavorables. Es posible administrar la quimioterapia de diversas formas, dependiendo del tipo de cáncer y de su localización. Algunos de los métodos que pueden emplearse son intramuscular, intravenosa, intratecal (que se inyecta en el espacio líquido que rodea la médula espinal y el cerebro) e intravenosa (20). La inserción de un catéter estrecho en la vena principal o vía central, que se logra mediante un modesto procedimiento quirúrgico, se utiliza cuando el tratamiento se proporciona durante un periodo de tiempo más largo (21).”

La quimioterapia no sólo trata el cáncer en sí, sino que también puede utilizarse con fines paliativos. Hay una gran variedad de medicamentos que se utilizan en la quimioterapia. Estos medicamentos se clasifican; principalmente, según su mecanismo de acción y sus características químicas. Para lograr el mayor nivel posible de éxito con el tratamiento, es práctica común emplear una

mezcla de medicamentos, lo que se conoce como quimioterapia combinada.

#### **2.2.1.2. Mecanismo de acción de la Quimioterapia**

##### **a) AGENTES ALQUILANTES:**

Los alquilantes constituyen la familia más antigua de agentes antitumorales. Su actividad citotóxica fue descubierta al notarse los efectos nocivos del gas mostaza en la Primera Guerra Mundial.

En cuanto a su mecanismo de toxicidad, este se fundamenta en la alquilación del ADN (la más frecuente ocurre en la posición N7 de la guanina) formando aductos de ADN, que inhiben su replicación y transcripción, lo que afecta a la síntesis de ARN y proteínas. Esta interferencia con el ADN y su función lleva a la muerte celular por mecanismos todavía no bien definidos. Las células atacadas responden deteniendo el ciclo celular para intentar reparar el daño producido en su ADN. Ocurre también que p53 (proteína del gen del mismo nombre con función supresora de tumores) reconoce un daño extenso en el ADN y puede desencadenar fenómenos de apoptosis.(22)

### **Tipos de agentes alquilantes:**

- Mostazas nitrogenadas: ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán y clorambucilo.
- Alquilsulfonatos: busulfán.
- Etilenoiminas: tiotepa y altretamina.
- Nitrosureas: carmustina/BCNU, estreptozocina, lomustina/CCNU y fotemustina.
- Triazenos: dacarbacina y temozolamida.

### **Toxicidades más comunes del grupo de los alquilantes:**

Náuseas y vómitos, mielosupresión, cistitis hemorrágica (ciclofosfamida e ifosfamida), nefrotoxicidad, neumonitis (busulfán, ciclofosfamida y BCNU a dosis de 1 g/m<sup>2</sup>), toxicidad gonadal, carcinogénesis y teratogénesis, alopecia, encefalopatía (ifosfamida) e hiperuricemia.(23)

### **b) ANTIMETABOLITOS:**

Los antimetabolitos perturban la producción de ADN y ARN. La mayoría de ellos ejercen su influencia durante la fase S del ciclo

celular; sin embargo, algunos de ellos también son capaces de interferir en las fases G1 o G2/M. Un número significativo de estos fármacos son análogos estructurales de compuestos que, al integrarse en ácidos nucleicos, intervienen fisiológicamente en los procesos de desarrollo y división celular. Además, existen antimetabolitos que inhiben enzimas importantes para la fabricación de componentes esenciales para la célula.

- Antifolatos: metotrexato, pemetrexed y raltitrexed.
- Análogos de pirimidinas: 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina y citarabina.
- Análogos de purinas: 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fludarabina, cladribina y clofarabina.

### **Metotrexato**

El metotrexato es un derivado del ácido fólico que funciona como un potente inhibidor de la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR). Interviene en la síntesis de la desoxitimidina monofosfato (d-TMP), que es un componente esencial de la aminoácido deshidrogenasa (ADN). La inhibición de este proceso conduce al agotamiento de los folatos en el interior de la célula y al bloqueo de la síntesis de

monofosfato de adenosina (ADN), nucleótido de arginina (ARN), d-tetrametilfenilalanina (d-TMP) y purinas.

### **Pemetrexed y Raltitrexed**

El pemetrexed es un análogo del folato que suprime la actividad de tres enzimas dependientes del folato durante la fase S del ciclo celular. Estas enzimas son la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GFRT), la timidilato sintasa (TS) y la dihidrofolato reductasa (DHFR). Debido a que estas enzimas intervienen en la síntesis de novo de timidina y nucleótidos de purina, su inhibición sirve para impedir la síntesis de ADN y ARN. Un inhibidor de la TS es el raltitrexed.(24)

### **5-fluorouracilo (5-Fu)**

El 5-Fu tiene 3 mecanismos de citotoxicidad diferentes: – Inhibe la enzima TS, induciendo la fragmentación del ADN.(24)

- Se incorpora al ARN como ribonucleótido
- Se incorpora al ADN como desoxirribonucleótido

Al incorporarse a ambos, inhibe su síntesis y su función. El 5-Fu suele administrarse en combinación con ácido folínico porque aumenta su actividad antitumoral. El 5-Fu es degradado sobre todo en el hígado por una enzima llamada dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). Los pacientes con mutaciones relacionadas con deficiencia de DPD pueden tener toxicidades muy graves al administrárseles 5-Fu o capecitabina.

### **Capecitabina**

Es un profármaco de administración oral del 5-Fu y su activación hasta la forma citotóxica (5-Fu) requiere 3 pasos enzimáticos.

### **Gemcitabina**

La gemcitabina es un análogo de la desoxicitidina que se activa intracelularmente por ciclinas dependientes de quinasas a sus metabolitos monofosfato y trifosfato.

La incorporación de este metabolito al ADN desemboca en la inhibición de la síntesis y su función. Además, inhibe las

polimerasas, interfiriendo así tanto en la síntesis como en la reparación del ADN. También inhibe la ribonucleotidoreductasa, disminuyendo los niveles de desoxirribonucleótidos para la síntesis de ADN.

Toxicidad de los antimetabolitos: náuseas y vómitos, mielosupresión, mucositis orointestinal, diarrea, nefrotoxicidad (metotrexate), neumonitis por metrotexate (dosis y vía-independiente), cardiotoxicidad (5-Fu), toxicidad cutánea (síndrome mano-pie de capecitabina) y alopecia.

### **c) SALES DE PLATINO**

A través de la formación de puentes entre la estructura del ADN, los compuestos de platino ejercen su función citotóxica. También originan reacciones funcionalmente similares a las que se producen con los agentes alquilantes.

#### **Cisplatino**

Su toxicidad es alta, como emetogenicidad (dosis-dependiente), (25) importante ototoxicidad dosis dependiente consistente en pérdida de audición para sonidos de alta frecuencia, nefrotoxicidad

(insuficiencia renal, hipomagnesemia, hipopotasemia e hipocalcemia) , neuropatía periférica (dependiente de la dosis y de la duración del tratamiento, acumulativa) y mielotoxicidad moderada.

### **Carboplatino**

Agente de eficacia similar al cisplatino, pero con mejor perfil de toxicidad: produce menos emesis, nefrotoxicidad, ototoxicidad y neurotoxicidad; sin embargo, es más mielotóxico.

### **Oxaliplatino**

Causa una importante neuropatía periférica acumulativa y típicamente exacerbable con el frío que, en algunos casos, se manifiesta como disestesia faringolaríngea. Se usa, principalmente, en tumores digestivos (colon, pán- creas) en combinación con 5-Fu/capecitabina.

#### **d) INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA**

Los medicamentos que actúan sobre la topoisomerasa se dividen en dos grupos distintos: “los inhibidores de la topoisomerasa I y los inhibidores de la topoisomerasa II”. Existen dos tipos diferentes de topoisomerasa, y los fármacos que actúan sobre ellas son de dos clases distintas.

##### **Inhibidores de la topoisomerasa I**

Esta enzima corta una hebra de ADN, disminuyendo la torsión que se genera en la hélice durante la transcripción y la replicación; posteriormente, pega los extremos de la hebra cortada.

La inhibición de esta enzima produce la detención de la horquilla de replicación o de la burbuja transcripcional y, como consecuencia, se generan roturas de la doble cadena que llevan a la muerte celular.

##### **Camptotecinas: Irinotecán y Topotecán**

Análogos de la camptotecina, un derivado del árbol chino *camptotheca acuminata*. El irinotecán (CPT-11) se usa principalmente en tumores digestivos.

Es conjugado por la enzima uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UGT1A1), cuya actividad está disminuida en personas con polimorfismos genéticos en el gen que codifica su síntesis. Los pacientes afectados tienen un mayor riesgo de toxicidad relacionada con el fármaco.

El topotecán forma parte del grupo de antineoplásicos de segunda línea en cáncer de pulmón de células pequeñas, en cáncer de ovario y de cérvix. Causa una importante mielosupresión, fundamentalmente neutropenia.

### **Inhibidores de la topoisomerasa II**

Además, actúa reduciendo la tensión que se genera en el ADN durante el proceso de superenrollamiento. Esto se consigue cortando las dos cadenas de ADN y permitiendo que otra cadena doble pase a través del hueco que se ha creado en la rotura.

La acción de esta enzima se ve perturbada por los inhibidores de la topoisomerasa II, que provocan una reacción intermedia en la que las dos cadenas de ADN se unen covalentemente. Esto

conduce a la formación de un complejo que, una vez estabilizado, transforma la enzima en un agente dañino para el ADN. Esto se debe a que la enzima provoca roturas de doble cadena, que en última instancia dan lugar a la apoptosis. Además, se ha señalado que: “la inhibición de la topoisomerasa II impide que se produzcan los procesos de replicación y transcripción.”

### **Antraciclinas**

Como Doxorubicina, doxorubicina liposomal, epirubicina, daunorubicina e idarubicina.

Las antraciclinas son un grupo de fármacos antitumorales derivados de un antibiótico generado por las actinobacterias *Streptomyces peuceticus* que ejercen su efecto citotóxico mediante un mecanismo complejo, pues se intercalan en el ADN y, como consecuencia, inhiben la acción de la topoisomerasa II. Además, se generan radicales libres dependientes de hierro que aumentan el estrés oxidativo. Todos estos procesos acaban induciendo apoptosis.

La doxorubicina (o adriamicina) es la antraciclina más usada en oncología médica. El desarrollo de sus formulaciones liposomales permite una vida media más larga y una acumulación más selectiva en las células tumorales. Los ensayos clínicos sugieren que causan menos cardiomiopatía que la doxorubicina clásica (26).

Toxicidad de las antraciclinas: mielosupresión, náuseas y vómitos, alopecia, mucositis, necrosis tisular si hay extravasación del fármaco, cardiotoxicidad y leucemia mieloide aguda secundaria.

La epirubicina es un estereoisómero de doxorubicina, similar en eficacia antitumoral y con menor cardiotoxicidad (26).

### **Epipodofilotoxinas Etopósido**

Derivan de alcaloides procedentes de la raíz de la planta americana *Podophyllum peltatum*.

El análogo más utilizado como antineoplásico es el etopósido, que se une de forma directa a la topoisomerasa II e impide su efecto no solamente bloqueando la replicación o la transcripción sino, también, induciendo roturas en la doble cadena que llevan a la apoptosis celular.

Eventos adversos más frecuentes: mielosupresión, alopecia, diarrea, náuseas/ vómitos y mucositis.

#### **e) INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA**

##### **Alcaloides de la Vinca**

Vinflunina, vinblastina, vincristina y vinorelbina son los nombres de los medicamentos (27). Estos medicamentos ejercen sus efectos inhibiendo la polimerización de la tubulina y uniéndose a ella. Como resultado, son capaces de detener el ciclo celular durante la fase metafásica, y la siguiente agregación de células que han sido detenidas durante la fase mitótica da lugar a la apoptosis.

Eventos adversos más frecuentes: mielotoxicidad, neuropatía tanto periférica (acumulativa) como autonómica y de pares craneales, efecto vesicante en extravasación y alopecia.

## **Taxanos**

Paclitaxel, docetaxel, nab-paclitaxel y cabazitaxel (28). Los taxanos provienen del árbol tejo (*Taxus baccata*, *Taxus brevifolia*). Ejercen su acción antitumoral uniéndose a la tubulina (en un lugar distinto al de los alcaloides de la vinca) y promoviendo una excesiva polimerización de los microtúbulos, que se hacen muy estables y no permiten la mitosis (inhiben la despolimerización).

## **Paclitaxel**

Debido a su escasa hidrosolubilidad, en la formulación para su uso clínico se usa como disolvente una sustancia llamada cremophor EL, que es el responsable principal de las reacciones de hipersensibilidad.

## **Nab-paclitaxel**

Se trata de una formulación en la que el paclitaxel va unido a albúmina, lo que elimina la necesidad de cremophor EL y eso le otorga propiedades diferentes: tiempo más corto de infusión y menor riesgo de hipersensibilidad. No es equivalente a otras formulaciones de paclitaxel, y se usa en cáncer de páncreas,

cáncer de mama metastásico y cáncer de pulmón de célula no pequeña (29).

### **Docetaxel**

Fármaco usado en distintos tipos de tumores. Tiene menos reacciones de hipersensibilidad, pero mayor toxicidad digestiva (diarrea, mucositis, dolor abdominal) y toxicidad cutánea.

### **Cabazitaxel**

Es un taxano que penetra mejor la barrera hematoencefálica (BHE). Se usa después de docetaxel en cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) (30).

Toxicidad de los taxanos: mielotoxicidad, alopecia total, neuropatía periférica (acumulativa), reacciones de hipersensibilidad (sobre todo paclitaxel), toxicidad cutánea (onicolisis), retención de líquidos y diarrea (docetaxel).

### **2.2.3. Hepatotoxicidad**

A nivel hepático se llevan a cabo las reacciones metabólicas, siendo el citocromo P450 e1 que se relaciona con la hepatotoxicidad ya

que el mecanismo de toxicidad está estrechamente relacionada a la toxicidad mitocondrial (31), la misma que se evidencia mediante el incremento de biomarcadores como transaminasas séricas pero con menor frecuencia en la alanina fosfatasa sérica y la bilirrubina total. Es por ello que se debe evaluar niveles séricos de alanina transaminasa (ALT) o transaminasa pirúvica y aspartatoaminotransferasa (AST) o transaminasa glutámico oxalacética ya que estas enzimas solo se encuentran en el citoplasma y solo son secretadas a la circulación sanguínea después de un daño hepático(32) . Los valores normales de ALT son de 7 a 35 UI/L y AST de 6 a 34 UI/L en mujeres y ALT son de 10 a 40 UI/L y AST de 8 a 40 UI/L en varones (33).

## **PARAMETROS HEPÁTICOS**

Estas pruebas, que a veces se denominan pruebas de la función hepática, consisten en tomar una muestra de sangre para determinar las distintas sustancias químicas que genera el hígado. El uso de estas pruebas permite identificar, evaluar y controlar los daños o enfermedades hepáticos. Estas pruebas pueden utilizarse para llevar a cabo estas tareas. En la parte superior derecha del abdomen, justo detrás de las últimas costillas, se encuentra el hígado, considerado uno de los órganos más vitales del cuerpo. Ocupa una porción significativa de la cavidad torácica,

además del espacio que es esencialmente toda la región por debajo de las costillas.

### **Enzimas hepáticos:**

- “Alanina aminotransferasa (ALT): enzima localizado principalmente en el hígado, es el mejor para detectar la presencia de una hepatitis.
- Fosfatasa alcalina (FA): enzima relacionado con los conductos biliares pero asociado también a los huesos, intestino y placenta. Aumenta cuando existe obstrucción o lesión de los conductos biliares.
- Aspartato aminotransferasa (AST): enzima localizado en el hígado, pero también en otros tejidos, como el corazón y otros músculos del organismo.”

### **Proteínas:**

- “Albúmina: principal proteína producida por el hígado. Su concentración varía cuando hay alteraciones hepáticas, renales o cuando disminuye su producción o aumenta su destrucción.

- Proteínas totales: con esta prueba se miden tanto la albúmina como el resto de proteínas plasmáticas, entre las que se incluyen los anticuerpos (inmunoglobulinas) que se producen para combatir las infecciones.
- Bilirrubina: existen dos pruebas para la bilirrubina que se suelen realizar a la vez, sobre todo si el paciente presenta ictericia. La bilirrubina total mide toda la bilirrubina en sangre y la bilirrubina directa mide una forma de bilirrubina conjugada en el hígado (combinada con otras sustancias).” (34)

Algunas de estas pruebas pueden mostrar qué tan bien está funcionando su hígado y otras pueden mostrar si su hígado puede estar dañado por una enfermedad o lesión hepática. Pero, en general, las pruebas de función hepática por sí solas no pueden diagnosticar enfermedades específicas. Por ello, si sus resultados son anormales, usualmente necesitará otras pruebas para encontrar la causa exacta.(35)

## **ESCALA DE TOXICIDAD HEPÁTICA DEL AIDS CLINICAL TRIALS GROUP**

Existe una gran variación entre los estudios en cuanto a los parámetros que se utilizan para clasificar el grado de hepatotoxicidad. Cuando se descubren anomalías en las pruebas hepáticas, se cree que existe daño hepático. La escala de toxicidad hepática desarrollada por el Grupo de Ensayos Clínicos sobre el SIDA es la que se considera más ampliamente aceptada. Según esta escala, se considera que los pacientes han desarrollado hepatotoxicidad cuando sus niveles de ALT y/o AST aumentan por encima de los límites superiores de la normalidad (LSN).

Cuando los niveles serológicos de TGP y TGO aumentan de sus niveles previos al tratamiento a un nivel superior después de la terapia, será posible clasificar la hepatotoxicidad de acuerdo con una escala de graduación estandarizada, que puede resumirse como sigue:

- a. “Grado 0: Se define como las elevaciones de TGO y/o TGP < 1,25 veces los valores máximos normales (ULN= upper limit of normal).
- b. Grado 1: se define como las elevaciones de TGO y/o TGP entre 1,25 y 2,5 veces los valores máximos normales (ULN= upper limit of normal).

- c. Grado 2: se define como las elevaciones de TGO y/o TGP entre 2,6 y 5 veces los valores máximos normales (ULN= upper limit of normal).
- d. Grado 3: se define como las elevaciones de TGO y/o TGP entre 5,1 y 10 veces los valores máximos normales (ULN= upper limit of normal).
- e. Grado 4: se define como las elevaciones de TGO y/o TGP 10 veces los valores máximos normales (ULN= upper limit of normal).”

También se ha señalado que: “La lesión hepática grave, se define como un cambio de grado 3 o 4 en los niveles de AST y / o ALT durante el tratamiento antirretroviral. Si los grados AST y ALT fueron discordantes, se debe usar el más alto para fines de clasificación.”

### **2.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS**

**Bilirrubina:** “Este examen mide los niveles de bilirrubina en la sangre. La bilirrubina es una sustancia amarillenta que se forma durante el proceso”

**Factores de riesgo:** “Cualquier característica o circunstancia detectable de una persona o grupo de personas que se sabe asociada con un aumento en la probabilidad de padecer, desarrollar o estar especialmente expuesto a una enfermedad.” (37)

**Fosfatasa Alcalina:** “La prueba de fosfatasa alcalina mide los niveles de fosfatasa alcalina (FA) en la sangre. La fosfatasa alcalina es una enzima, una proteína que acelera ciertas reacciones químicas en el cuerpo. La fosfatasa alcalina se encuentra en todos los tejidos del cuerpo, pero puede haber cantidades mayores en el hígado, las vías biliares y los huesos. Cada parte del cuerpo produce un tipo diferente de fosfatasa alcalina.” (42)

**Glutámico Oxalacética (TGO o AST):** “La TGO es una enzima bilocular, se encuentra distribuida en el citoplasma y en las mitocondrias de las células, junto a la TGP cumple un rol de diagnóstico y de monitoreo de enfermedades con daño hepatocelular y muscular.” (40)

**Medicamentos oncológicos:** “Los medicamentos oncológicos son fármacos capaces de inhibir el crecimiento desordenado de las células, la característica común entre la mayor parte de ellos es su capacidad de

inducir directa o indirectamente daño letal sobre el ADN de la célula tumoral.” (38)

**Pruebas hepáticas:** “Las pruebas hepáticas son unos análisis de sangre que representan una técnica no invasiva para detectar la presencia de una enfermedad hepática.” (39)

**Quimioterapia:** “La quimioterapia es un tratamiento farmacológico con sustancias químicas fuertes que destruye las células de crecimiento rápido en el cuerpo.” (36)

**Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP o ALT).** “Es una enzima, una proteína que acelera ciertas reacciones químicas en el cuerpo. Se encuentra principalmente en el hígado. En general, usted tiene niveles bajos de ALT en la sangre. Pero cuando las células hepáticas están dañadas, liberan ALT en el torrente sanguíneo. Niveles altos en su sangre pueden ser un signo de lesión o enfermedad del hígado.” (41)

## CAPÍTULO III

### MARCO METODOLÓGICO

#### 3.1. TIPO, DISEÑO Y NIVEL DE LA INVESTIGACIÓN

##### 3.1.1. Tipo de investigación

**Cuantitativa:** Porque se miden y estiman magnitudes de las variables de interés, utilizando estadística descriptiva, así como inferencial.

**Retrospectiva:** Porque la información de las variables de estudio se realizó de fuentes secundarias o históricas, como las historias médicas de cada pacientes.

**Básica:** Porque genera y amplía el conocimiento o evidencia sobre la hepatotoxicidad de medicamentos oncológicos.

##### 3.1.2. Diseño de investigación

**Longitudinal:** Porque la información de las variables de estudio se realizó en varios momentos del tiempo.

### **3.1.3. Nivel de la investigación**

**Descriptiva:** Porque se especifican y describen las características de la variable de interés. Asimismo, para responder al objetivo general solo se utilizó estadística univariada

## **3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA**

### **3.2.1. Población**

La población de este estudio corresponde a los pacientes que acudieron a la “Unidad de Quimioterapia ambulatoria del Hospital III Daniel Alcides Carrión-EsSalud-Tacna”, del 2022.

### **3.2.2. Muestra**

La muestra será censal, es decir la totalidad de pacientes que acudieron a la “Unidad de Quimioterapia Ambulatoria del Hospital III Daniel Alcides Carrión-EsSalud-Tacna”, 2022.

### **3.2.2.1. Criterios de inclusión**

- Hombre o mujer con edad entre los 18 a más años.
- Pacientes que recibieron tratamiento quimioterapéutico ambulatorio.

### **3.2.2.1. Criterios de exclusión**

- Pacientes con cáncer de vesícula
- Pacientes con cáncer hepático

## **3.3. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN**

Se elaboró una ficha de recolección la cual estuvo conformada por los siguientes ítems: Ficha de recolección de datos en donde se consignó los siguientes datos:

- Tipo de patología.
- Pruebas bioquímicas
- Grupo etario.
- Sexo.

- Esquema de tratamiento
- Intervalo de dosis Duración del tratamiento, etc.

Los datos provienen de historias clínicas.

La presente investigación contó con la aprobación del Comité de Ética institucional del HDAC, el cual brindó los permisos correspondientes para el acceso al historial médico de cada pacientes en el servicio de oncología.

### **3.4. ANÁLISIS DE DATOS**

#### **Estadística descriptiva:**

- Las variables cuantitativas se presentan mediante medidas de resumen, que incluyen la tendencia central (representada por la media y la mediana) y la dispersión (representada por la desviación típica).

- La representación de variables categóricas, incluidas las escalas dicotómicas y politómicas, se realiza mediante tablas de frecuencia, que pueden ser relativas o absolutas.

#### **Estadística inferencial:**

- Se realizaron contrastes de hipótesis para evaluar la eficacia del objetivo concreto. Para ello se utilizaron tanto la prueba no paramétrica de homogeneidad Chi-cuadrado como la prueba exacta de Fisher.
- Se utilizó la herramienta estadística STATA versión 18 para todos los estudios realizados. En el caso de los análisis bivariados, se determinó que un valor  $p$  de 0,05 era estadísticamente significativo.

## CAPÍTULO IV

### RESULTADOS

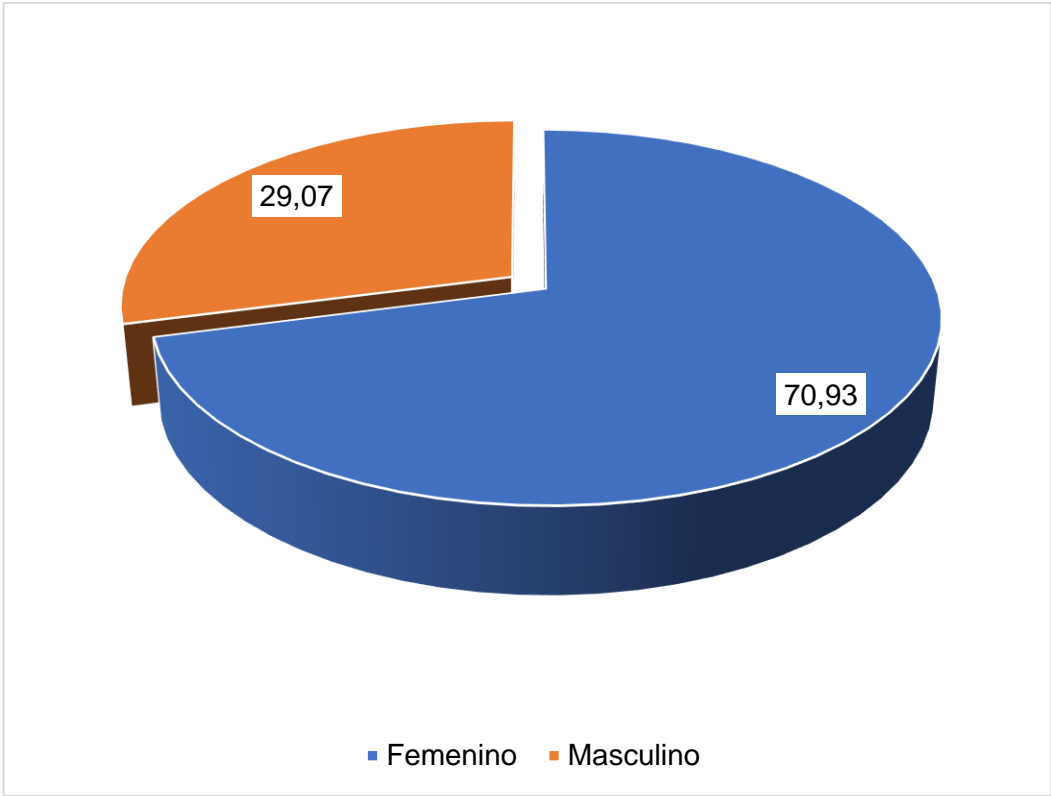
**Tabla 1.** Características de los pacientes oncológicos que recibieron quimioterapia de enero a diciembre del año 2022 en el HDAC.

<b>Características</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Femenino	61	70,93
Masculino	25	29,07
<b>Edad</b>		
De 30 a 50 años	25	29,07
De 51 a 70 años	52	60,47
De 71 a más años	9	10,47
<b>Diagnósticos</b>		
Cáncer de mama	37	43,02
Cáncer de Colon	14	16,28
LNH	8	9,3
Cáncer de Ovario	5	5,81
Cáncer de Recto	3	3,49
Cáncer de pulmón	3	3,49
Cáncer de Próstata	2	2,33
Otros tipos de cáncer	14	16,24
Total	86	100

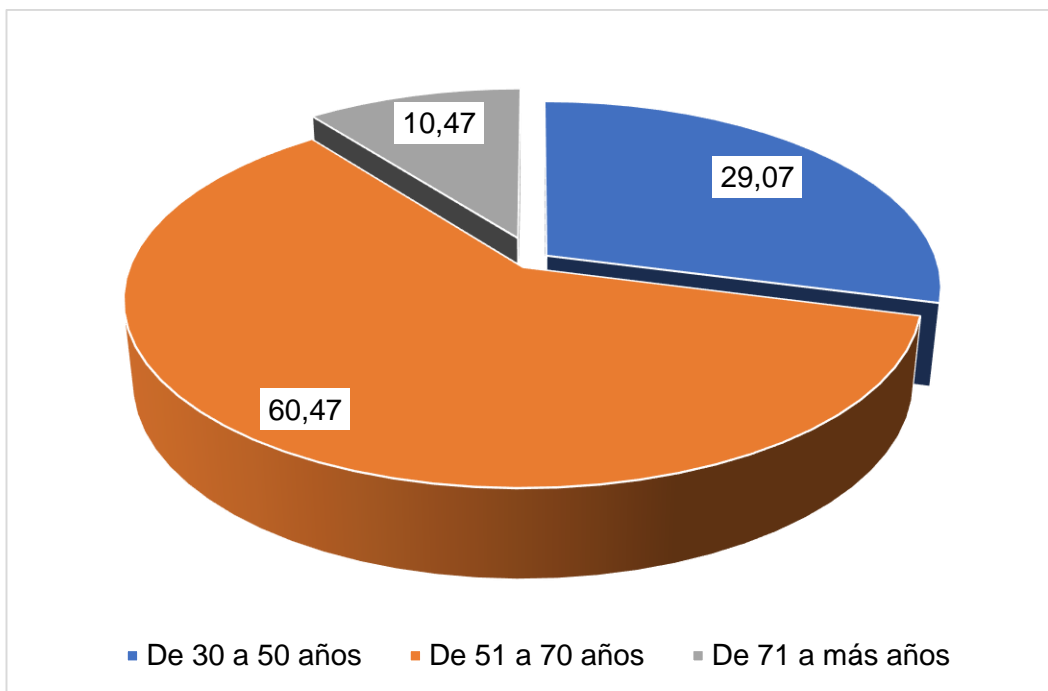
**Fuente:** Ficha de recolección de datos.

**Interpretación:**

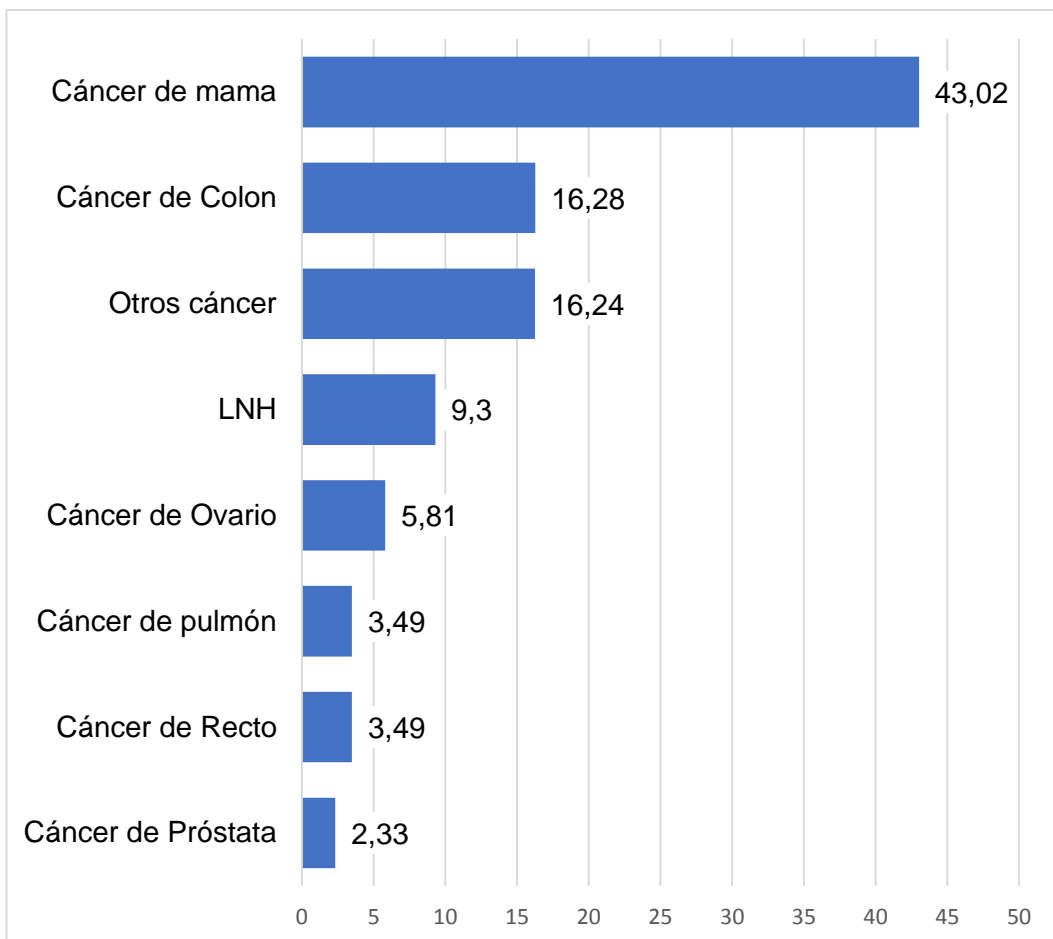
Del grupo de pacientes oncológicos evaluados, la mayoría fueron mujeres (70,93%). Asimismo, la edad más predominante fue de 51 a 70 años, siendo representada por adultos y adultos mayores. En cuanto a los diagnósticos más frecuentes, el cáncer de mama representó el 43,02%, seguidamente de cáncer de color con 16,28%.



**Gráfico 1.** Porcentajes de los participantes oncológicos según sexo que recibieron quimioterapia de enero a diciembre del 2022 en el HDAC.



**Gráfico 2.** Porcentajes de los participantes oncológicos según rangos de edad que recibieron quimioterapia de enero a diciembre del 2022 en el HDAC.



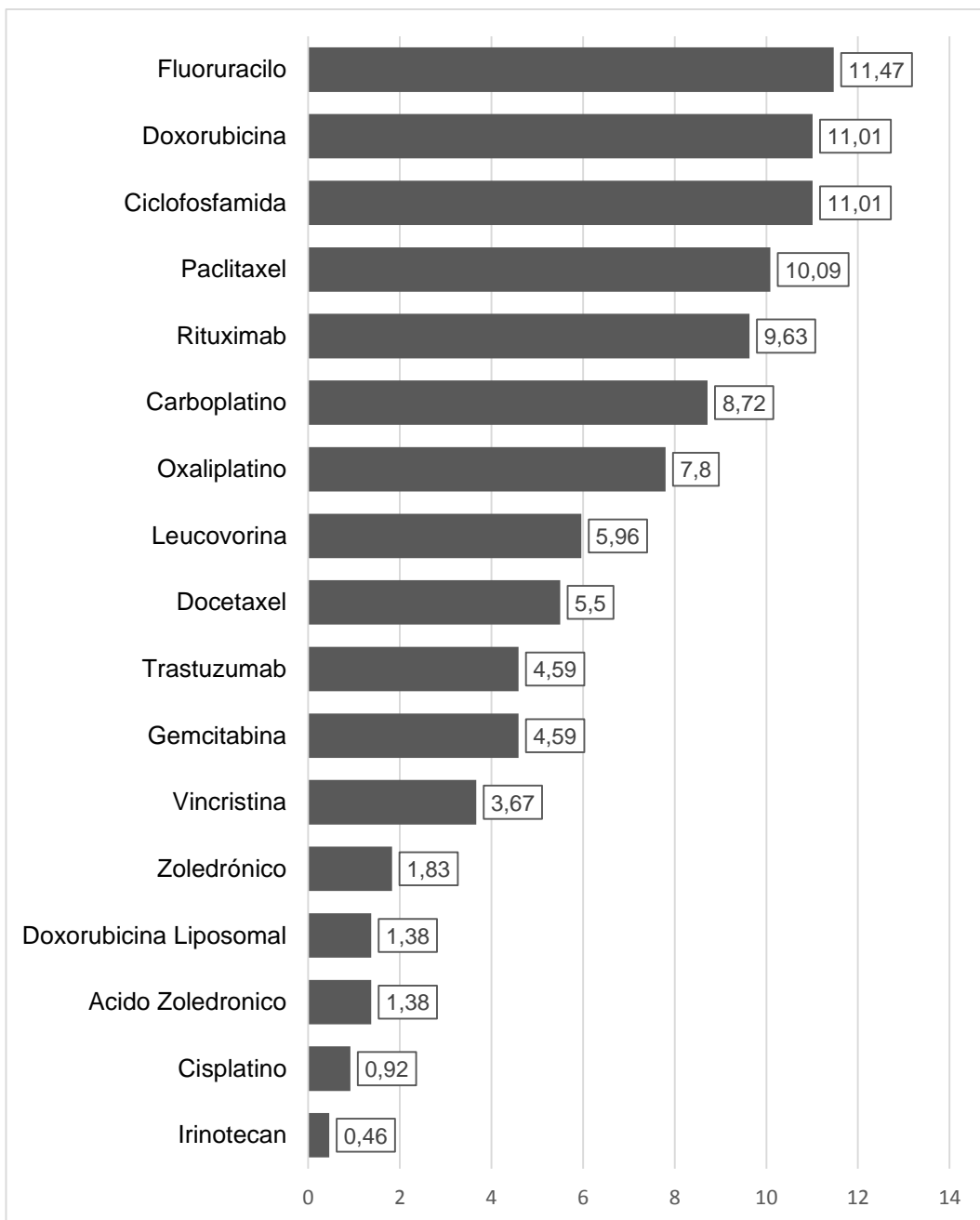
**Gráfico 3.** Porcentajes de los participantes oncológicos según diagnóstico que recibieron quimioterapia de enero a diciembre del 2022 en el HDAC.

**Tabla 2.** Medicamentos oncológicos que recibieron los pacientes durante enero a diciembre del 2022 en el HDAC.

<b>Medicamentos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Fluororacilo	25	11,47
Ciclofosfamida	24	11,01
Doxorubicina	24	11,01
Paclitaxel	22	10,09
Rituximab	21	9,63
Carboplatino	19	8,72
Oxaliplatino	17	7,8
Leucovorina	13	5,96
Docetaxel	12	5,5
Gemcitabina	10	4,59
Trastuzumab	10	4,59
Vincristina	8	3,67
Zoledrónico	4	1,83
Ácido Zoledronico	3	1,38
Doxorubicina Liposomal	3	1,38
Cisplatino	2	0,92
Irinotecan	1	0,46
Total	218	100

### **Interpretación:**

En los pacientes que recibieron quimioterapia durante enero a diciembre del 2022, se observa que los medicamentos oncológicos más usados tenemos Fluorouracilo (11,47%), Ciclofosfamida (11,01%), Doxorubicina (11,01%) y Paclitaxel (10,09%). Asimismo, los menos usados en los tratamientos son Cisplatino (0,92 %) y Irinotecan (0,46%).



**Gráfico 4:** Medicamentos oncológicos usados en los participantes que recibieron quimioterapia de enero a diciembre del 2022 en el HDAC

**Tabla 3.** Parámetros hepáticos de los pacientes que recibieron quimioterapia de enero a diciembre 2022 en el HDAC

<b>Parámetros hepáticos</b>	<b>Promedio</b>	<b>Desviación estándar</b>
Fosfatasa alcalina (FA)	323,6 U/L	205,83
TGO	34,11 U/L	27,16
TGP	35,47 U/L	24,82
Bilirrubina directa	0,29 mg/dL	0,52
Bilirrubina indirecta	0,51 mg/dL	0,91
Bilirrubina total	0,9 mg/dL	1,66

**Fuente:** Ficha de recolección de datos

### **Interpretación:**

El promedio de FA en los pacientes oncológicos fue de 323,6 U/L  $\pm$  205,83, el cual es superior al valor normal de 140 U/L.

El promedio de TGO en los pacientes oncológicos fue de 34,11 U/L  $\pm$  27,16, el cual es limite al valor normal de 36 U/L. El promedio de TGP en los pacientes oncológicos fue de 35,47 U/L  $\pm$  24,82.

El promedio de Bilirrubina directa en los pacientes oncológicos fue de 0.29 mg/dL  $\pm$  0.52 mg/dL.

El promedio de Bilirrubina indirecta en los pacientes oncológicos fue de 0.51 mg/dL  $\pm$  0.91 mg/dL y el promedio de Bilirrubina total en los pacientes oncológicos fue de 0.9 mg/dL  $\pm$  1.66 mg/dL.

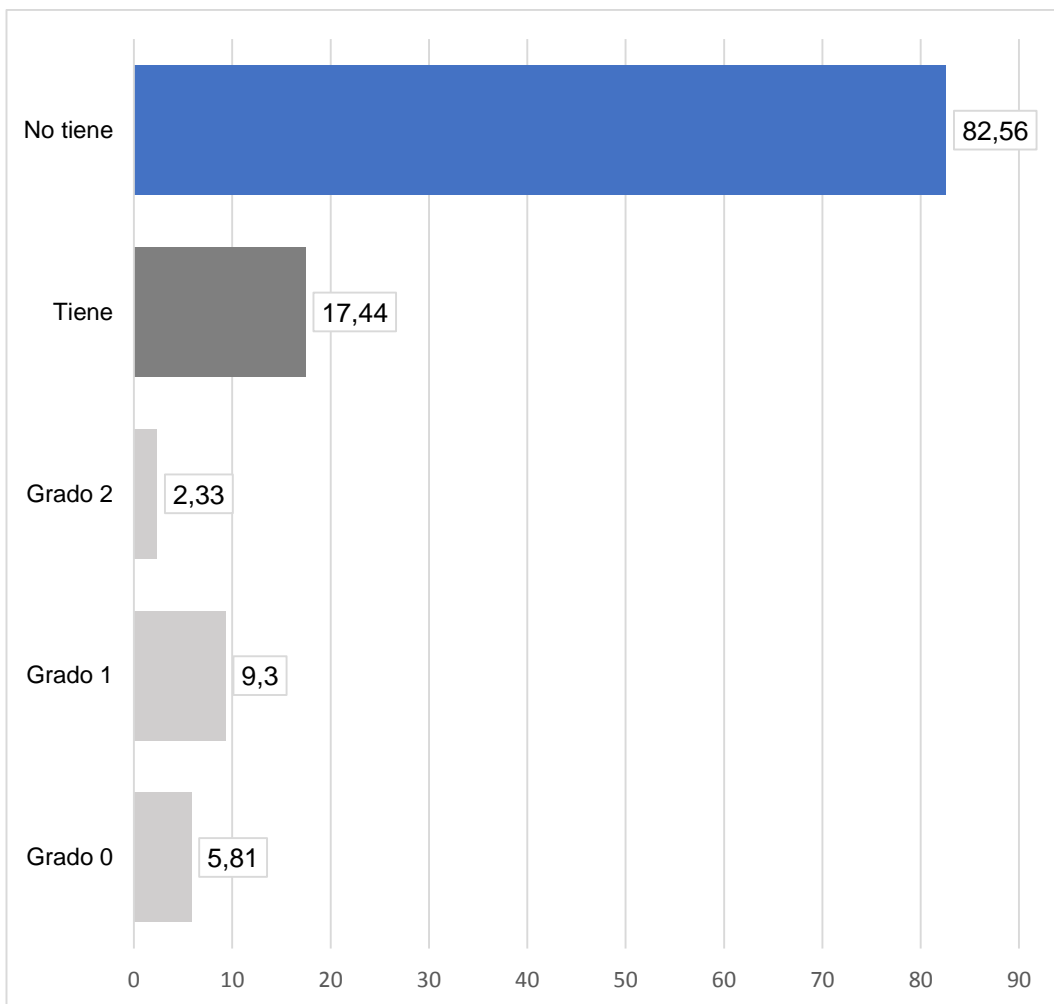
**Tabla 4.** Determinación de la hepatotoxicidad en pacientes que recibieron quimioterapia durante enero a diciembre del 2022 en el HDAC

<b>Hepatotoxicidad</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Tiene	15	17,44
Grado 0	5	5,81
Grado 1	8	9,3
Grado 2	2	2,33
No tiene	71	82,56
Total	86	100

**Fuente:** Elaboración propia.

**Interpretación:**

En los pacientes que recibieron quimioterapia durante enero a diciembre del 2022, el 17,44% presentaron algún grado de hepatotoxicidad, la cual fue evaluada considerando las enzimas hepáticas TGO y TGP. Asimismo, en aquellos pacientes, la Hepatotoxicidad grado 1 tuvo la mayor cantidad de casos.



**Gráfico 5.** Determinación de la hepatotoxicidad en pacientes que recibieron quimioterapia durante enero a diciembre del 2022 en HDAC

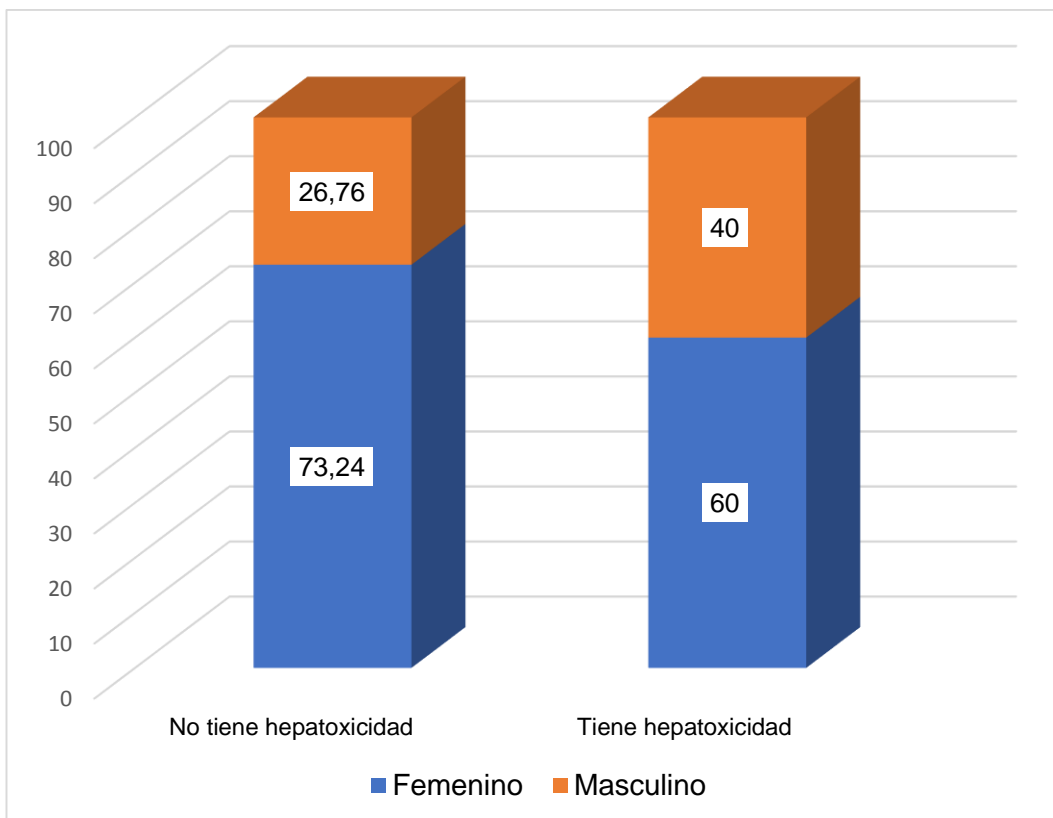
**Tabla 5.** Comparación de la hepatotoxicidad según sexo de los pacientes oncológicos que recibieron quimioterapia de enero a diciembre 2022 en el HDAC.

Sexo	No tiene hepatotoxicidad		Tiene hepatotoxicidad		X <sup>2</sup>	Valor p
	n	%	n	%		
Femenino	52	73,24	9	60	1,05	0305
Masculino	19	26,76	6	40		
Total	71	100	15	100		

**Fuente:** Elaboración propia.

**Interpretación:**

En los pacientes oncológicos que recibieron quimioterapia de enero a diciembre del 2022 en el HDAC, las mujeres tuvieron mayor probabilidad (60%) de presentar hepatotoxicidad a su tratamiento antineoplásico en comparación a los hombres. No obstante, aplicando la prueba estadística de Chi-cuadrado (X<sup>2</sup>), estas diferencias no son estadísticamente significativas, puesto que se obtuvo un valor p =0,305.



**Gráfico 6:** Comparación de la hepatotoxicidad según sexo de los pacientes oncológicos que recibieron quimioterapia de enero a diciembre en el HDAC

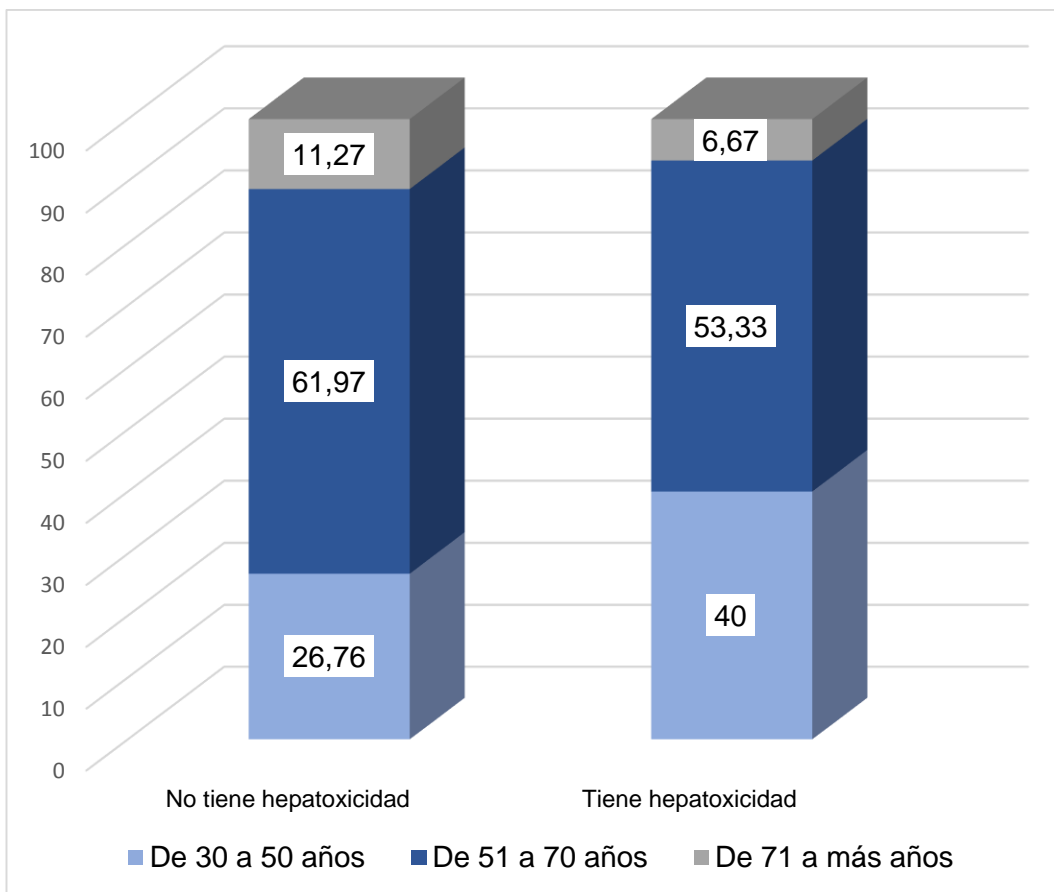
**Tabla 6.** Comparación de la hepatotoxicidad según rangos de edad de los pacientes oncológicos que recibieron quimioterapia de enero a diciembre 2022 en el HDAC.

Edad	No tiene hepatotoxicidad		Tiene hepatotoxicidad		Valor p <sup>§</sup>
	n	%	n	%	
De 30 a 50 años	19	26,76	6	40	0,576
De 51 a 70 años	44	61,97	8	53,33	
De 71 a más años	8	11,27	1	6,67	
Total	71	100	15	100	

§: Prueba Exacta de Fisher

### Interpretación:

En los pacientes oncológicos que recibieron quimioterapia de enero a diciembre del 2022 en el HDAC, los pacientes que tuvieron de 51 a 70 años de edad tuvieron mayor probabilidad (53,33%) de presentar hepatotoxicidad a su tratamiento antineoplásico en comparación a los que tuvieron otras edades. Sin embargo, aplicando la prueba estadística Exacta de Fisher, estas diferencias no son estadísticamente significativas, puesto que se obtuvo un valor  $p = 0,576$ .



**Gráfico 7:** Comparación de la hepatotoxicidad según rangos de edad de los pacientes oncológicos que recibieron quimioterapia de enero a diciembre en el HDAC.

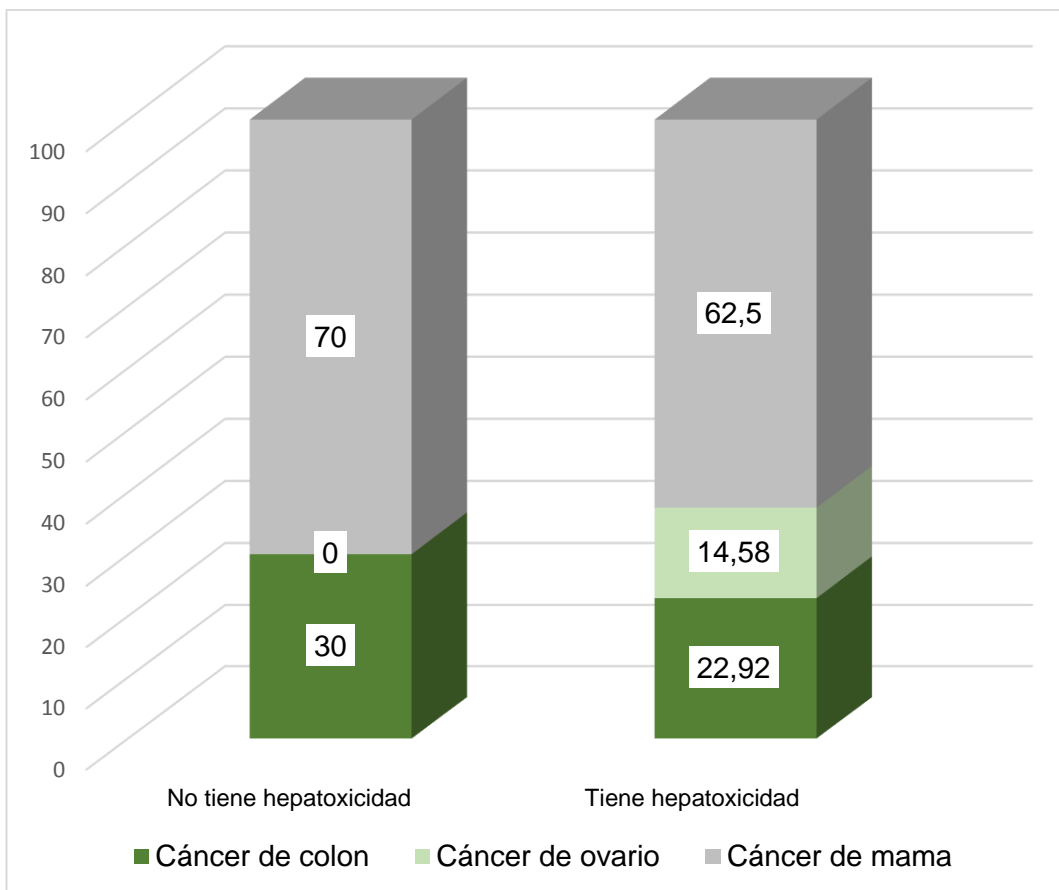
**Tabla 7.** Comparación de la hepatotoxicidad según rangos de Diagnóstico de los pacientes oncológicos que recibieron quimioterapia de enero a diciembre 2022 en el HDAC.

Diagnóstico	No tiene hepatotoxicidad		Tiene hepatotoxicidad		Valor p <sup>§</sup>
	n	%	n	%	
Cáncer de colon	3	30	11	22,92	0,603
Cáncer de ovario	0	0	7	14,58	
Cáncer de mama	7	70	30	62,5	
Total	10	100	48	100	

§: Prueba Exacta de Fisher

### Interpretación:

En los pacientes oncológicos que recibieron quimioterapia de enero a diciembre del 2022 en el HDAC, los pacientes que tuvieron el diagnóstico de Cáncer de mama tuvieron mayor probabilidad (62,5%) de presentar hepatotoxicidad a su tratamiento antineoplásico en comparación a los que tuvieron otros diagnósticos. Sin embargo, aplicando la prueba estadística Exacta de Fisher, estas diferencias no son estadísticamente significativas, puesto que se obtuvo un valor  $p = 0,603$ .



**Gráfico 8.** Porcentajes de pacientes que tienen hepatotoxicidad según tipo de cáncer de los pacientes oncológicos que recibieron quimioterapia de enero a diciembre en el HDAC.

## DISCUSIÓN

La presente investigación evaluó la hepatotoxicidad de los medicamentos oncológicos más usados en una muestra de 86 pacientes del servicio de oncología del Hospital Daniel Alcides Carrión III de la ciudad de Tacna durante el periodo de enero a diciembre del año 2022.

Para ello, en primer lugar, se analizaron las características de los pacientes que recibieron medicamentos oncológicos. Es así que, la muestra estudiada estuvo representada por las mujeres con 70,93 % y cuyas edades más prevalentes estuvieron comprendidas entre 51 a 70 años (60,47 %), correspondiendo al grupo etario de adultos y adultos mayores. Estos datos demográficos comparten similitud con el estudio de Aguilar (44). Realizado en Tacna 2023 por su parte. La población de sexo femenino predominó con un 63,46%, en el caso de la edad también se obtuvo similitud en este estudio el cual se obtuvo la edad promedio de 55,88 años. Esta predisposición se debería a que los adultos mayores suelen tener actividad metabólica reducida, cambios en el flujo sanguíneo hepático y en el sistema inmunitario se vuelve menos eficaz ejemplo los macrófagos tardan más en destruir células cancerosas. Por otro lado, el sexo femenino puede verse afectado por el cáncer debido a la exposición por tiempo

prolongado o las concentraciones elevadas a hormonas estrógeno y progesterona. Estas hormonas tienen funciones fisiológicas importantes en hombres y mujeres, pero también se sabe que son carcinógenos humanos en particular promueven el crecimiento de tumores mamarios, todo ello contribuye a que el sexo femenino sea predominante en distintos estudios del cáncer.

Por otra parte, referente a los diagnósticos de los pacientes oncológicos que recibieron quimioterapia de enero a diciembre del año 2022 en el Hospital Daniel Alcides Carrión, los diagnósticos más prevalentes fue el cáncer de mama que representó el 43,02 %, seguidamente de cáncer de colon con 16,28%. Según los hallazgos de otros estudios, como el realizado por Aguilar (14), el tipo de cáncer que se identifica en los pacientes oncológicos que reciben tratamiento activo en la sala de “Quimioterapia Ambulatoria del Hospital III Daniel Alcides Carrión”, el diagnóstico más prevalente es el cáncer de mama, que representa el 32,7% de los casos, seguido del cáncer de colon, que representa el 17,3% de los casos. Estos resultados son comparables a los descubiertos en el presente estudio. Este tipo de resultados se ven descritos en varios estudios nacionales e internacionales, podría deberse a que a nivel mundial

el cáncer de mama es el segundo tipo de cáncer con mayor prevalencia, seguido del cáncer de piel.

Con respecto a la frecuencia de prescripción de medicamentos oncológicos que recibieron los pacientes durante enero a diciembre del 2022 en el “Hospital Daniel Alcides Carrión” durante el periodo 2022, los medicamentos más prescritos, fueron el Fluorouracilo con 11,47 %, ciclofosfamida con 11,01% y seguidamente Doxorrubicina 11,01% y Paclitaxel 10,09%.

Los hallazgos de esta investigación también coinciden con los de un estudio realizado en Argentina por Palchik (45), que reveló que el tumor de mama fue el más incidente, con un 45,6% de todos los casos. Por otro lado, en varones, el tumor maligno de mayor frecuencia fue el de colon, representando el 18,5% de todos los pacientes. El fluorouracilo fue el medicamento que más se prescribió, con un 12,4% de todas las prescripciones, seguido del cisplatino, con un 11,6%, y el paclitaxel, con un 11,2% de todas las prescripciones. Estos resultados son coherentes con los obtenidos en el caso de las prescripciones de medicamentos.

La razón de esta similitud es que el fluorouracilo y los platinos están considerados como tratamientos de primera línea para el cáncer de mama y de colon por las guías de práctica clínica porque sus mecanismos de acción impiden que las células tumorales copien su ADN, lo que detiene su división, mientras que el paclitaxel actúa interrumpiendo la red microtubular necesaria para la división celular y otros procesos celulares regulares, lo que provoca la lisis celular.

En esta investigación se utilizó la escala de toxicidad hepática del AIDS Clinical Trials Group, a diferencia de la fosfatasa alcalina, que no es indicativa de daño hepático, ya que puede indicar diversas enfermedades, como hepatopatía, anomalías óseas y enfermedad renal crónica. Esto se debe a que implica la evaluación de dos enzimas particulares que dañan el hígado, la TGP y la TGO.

A medida que los niveles de TGP y TGO serológicos aumenten de sus valores previos al tratamiento a un nivel superior durante la terapia, será posible clasificar la hepatotoxicidad según un sistema de gradación definido.

Así, se obtuvo que, 15 pacientes presentaron hepatotoxicidad el cual fue representado por el 17,44%. Asimismo, en aquellos pacientes, la Hepatotoxicidad grado 1 tuvo la mayor cantidad de casos. El promedio de TGO en los pacientes oncológicos fue de 34,11 U/L  $\pm$  27,16, el cual es limite al valor normal de 36 U/L. El promedio de TGP en los pacientes oncológicos fue de 35,47 U/L  $\pm$  24,82, el cual es superior al valor normal de 33 U/L.

Los hallazgos de este estudio concuerdan con los del estudio de Alvarado (15), realizado en un hospital público de Junín. Los resultados de laboratorio indican que se observó toxicidad hepática de (5,41%), siendo el aumento más frecuente de TGO de 40,54%, seguido del aumento de TGP de 37,84%. El porcentaje de toxicidad hepática demostrado fue del 4%. No obstante, es esencial señalar que los estudios realizados por Alvarado se llevaron a cabo en pacientes ambulatorias a las que se había diagnosticado cáncer de mama. Esto contrasta con el presente estudio, que incluyó a todos los pacientes que recibían tratamiento en un servicio oncológico y tuvo en cuenta una variedad de cánceres.

Así también tenemos los resultados mostrados por Masuda et al. (46) En el año 2022 indicaron que si existió elevación de las enzimas

hepáticas TGP (39,6%) y TGO (37,6%) después del primer ciclo de tratamiento, resultado concordante con el análisis realizado aunque no sea en la misma proporción porcentual; esto es debido a que el estudio en mención se realizó con un medicamento oncológico específico y en determinadas condiciones de la enfermedad. Se ha observado un aumento de la frecuencia de alteraciones hepáticas en ciertos individuos que han sido tratados con lapatinib. Estas alteraciones pueden ir desde aumentos en los niveles de transaminasas hasta toxicidad hepática grave en una pequeña proporción de casos.

Entre los pacientes oncológicos, la media de la FA fue de 323,6 U/L  $\pm$  205,83, valor superior al habitual de 140 U/L. Como norma general, la elevación de la FA y, en consecuencia, de otras enzimas, como la GGT, nos hará sospechar la presencia de un cuadro colestásico. Sin embargo, la presencia conjunta de enzimas colestásicas elevadas e hiperbilirrubinemia es un hecho frecuente. Como repasaremos en el siguiente apartado, existen mecanismos específicos que pueden producir un aumento de la bilirrubina sérica sin provocar cambios en las enzimas colestásicas (47). Es así que se evidencia que la FA suele ser un buen indicador de afecciones al sistema biliar como la colestasis y colecistitis. De igual forma se encontró un estudio realizado por Espinoza (48) que determinó si la fosfatasa

alcalina es o no un factor de riesgo de complicaciones en individuos que fueron diagnosticados con colecistitis aguda. Se investigaron las historias clínicas de 324 individuos que fueron revisados en el Hospital Regional Docente de Trujillo entre 2015 y 2020 y fueron diagnosticados de colecistitis aguda. Seleccionamos pacientes con colecistitis aguda simple y complicada, y examinamos sus niveles de fosfatasa alcalina para determinar si estaban elevados o no. El 33% de los pacientes evaluados por colecistitis aguda presentaba síntomas de la enfermedad, mientras que el 67% no tenía ninguna dificultad. El 74% de los pacientes con colecistitis aguda complicada tenían valores normales de fosfatasa alcalina, mientras que el 82% por ciento tenían niveles elevados. Se determinó que un factor de riesgo significativo de la colecistitis aguda compleja es la presencia de un aumento de la fosfatasa alcalina. Este hallazgo se ve respaldado por la asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre el aumento de la fosfatasa alcalina y el riesgo de desarrollar colecistitis aguda compleja.

El promedio de Bilirrubina directa en los pacientes oncológicos fue de  $0,29 \text{ mg/dL} \pm 0,52 \text{ mg/dL}$ , el cual es limite al valor normal de  $0,3 \text{ mg/dL}$ . El promedio de Bilirrubina indirecta en los pacientes oncológicos fue de  $0,51 \text{ mg/dL} \pm 0,91 \text{ mg/dL}$ , el cual es limite al valor normal de  $0,8 \text{ mg/dL}$ .

y el promedio de Bilirrubina total en los pacientes oncológicos fue de 0,9 mg/dL  $\pm$  1,66 mg/dL, el cual es limite al valor normal de 1,2 mg/dL .

Las mujeres tuvieron mayor probabilidad (60%) de presentar hepatotoxicidad. Así como también los pacientes que tuvieron de 51 a 70 años de edad tuvieron mayor probabilidad (53,33%) de presentar hepatotoxicidad a su tratamiento antineoplásico en comparación a los que tuvieron otras edades.

Los resultados guardan similitud con varios estudios donde mencionan diferentes factores de riesgos a los cuales está sometida la mujer que intervienen desde menarquia temprana, uso de píldoras anticonceptivas, hasta terapia hormonal para la menopausia. En el caso de la edad predominante para la hepatotoxicidad podría darse por disminución del buen funcionamiento del sistema inmunitario, como también la tardía acción de los macrófagos sobre células cancerosas.

Según Tejada (2), ciertas características genéticas, la edad, el sexo, las anomalías metabólicas y hormonales, el consumo de alcohol, el uso simultáneo de otros medicamentos y la existencia de enfermedades

subyacentes son factores de riesgo de hepatotoxicidad relacionados con el paciente, que con frecuencia están vinculados a respuestas hepáticas graves. Otro factor de riesgo es la existencia de enfermedades subyacentes. En general, los adultos tienen un mayor riesgo de hepatotoxicidad medicamentosa, y las mujeres pueden ser más susceptibles a los efectos negativos de los fármacos que los varones.

Los pacientes que tuvieron el diagnóstico de Cáncer de mama tuvieron mayor probabilidad (62,5%) de presentar hepatotoxicidad a su tratamiento antineoplásico en comparación a los que tuvieron otros diagnósticos. Estos resultados podrían deberse a que algunos de los fármacos usados para este tipo de cáncer han resultado ser hepatotóxicos, por mencionar algunos tenemos a la ciclofosfamida, doxorubicina, capecitabina.

## CONCLUSIONES

**PRIMERA:** El estudio dio resultado de 15 pacientes con hepatotoxicidad (17,44%) los cuales en su mayoría fueron del Grado 1 (9,3 %)

**SEGUNDA:** Se identificó que características sociodemográficas de los pacientes que recibieron quimioterapia ambulatoria, fueron en su mayoría del sexo femenino (70,93 %). El rango de edad más representativo fueron los pacientes que tenían entre 51 a 70 años (60,47 %).

**TERCERA:** Los medicamentos más prescritos, fueron el Fluorouracilo con 11,47 %, ciclofosfamida con 11,01% y seguidamente Doxorubicina 11,01% y Paclitaxel 10,09%.

**CUARTA:** Según las características sociodemográficas las mujeres, los adultos mayores y los pacientes diagnosticados con cáncer de mama tuvieron mayor probabilidad de presentar hepatotoxicidad

## **RECOMENDACIONES**

**PRIMERA:** A los futuros investigadores de la región, se recomienda realizar estudios de corte longitudinal en pacientes con diferentes tipos de cáncer, tratamientos específicos y estadios de enfermedad para identificar la prevalencia y relación con la hepatotoxicidad a los distintos tratamientos.

**SEGUNDA:** Es necesario que se continúen con más estudios sobre grado de toxicidad de los medicamentos más usados en sala de quimioterapia poder hacer comparaciones con otros estudios y aportar mayores herramientas para lograr una mejor calidad de vida y un buen tratamiento.

**TERCERA:** Considerar que el control de la hepatotoxicidad no termina con el fin del tratamiento oncológico, sino que debe hacerse un seguimiento para vigilar también la aparición de toxicidades tardías.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cancer [Internet]. [citado 8 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Hepatotoxicidad por Fármacos [Internet]. [citado 6 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v3n3/especial1.pdf>
3. P AC, P LC, Amariles P. Toxicidad hepática causada por medicamentos: revisión estructurada. Rev Colomb Gastroenterol [Internet]. 2017 [citado 10 de noviembre de 2024];32(4):337-48. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3377/337754725005/html/>
4. 5089318-sala-situacional-diresa-tacna-se-03-2024.pdf [Internet]. [citado 28 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/5731355/5089318-sala-situacional-diresa-tacna-se-03-2024.pdf>
5. Dr. Castro e. y Castro N., Hepatotoxicidad por agentes quimioterápicos, escala de RUCAM, y su correlación con hiperferritinemia: Una propuesta de estudio - Revista Indexia [Internet]. 2021 [citado 5 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://revistaindexia.com/2021/04/08/hepatotoxicidad-por-agentes-quimioterapicos-escala-de-rucam-y-su-correlacion-con-hiperferritinemia-una-propuesta-de-estudio/>
6. Urrutia E. Hepatotoxicidad quimio-inducida en niños oncológicos. Análisis de factores inmunogenéticos asociados (HLA, polimorfismos IL-10 y genotipo KIR) [Internet] [<http://purl.org/dc/dcmitype/Text>]. Universidad de Granada; 2020 [citado 14 de noviembre de 2024]. p. 1. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=289188>
7. Martínez-Gabarrón M, Enríquez R, Sirvent A, García-Sepulcre M, Millán I, Amorós F. Hepatotoxicidad tras tratamiento con ciclofosfamida en un paciente

- con vasculitis MPO-ANCA. *Nefrología* [Internet]. 1 de julio de 2011 [citado 14 de noviembre de 2024];31(4):496-8. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-hepatotoxicidad-tras-tratamiento-con-ciclofosfamida-articulo-X0211699511052129>
8. Jonge M., Huitema A., Beijnen J. y Rodenhuis S. High exposures to bioactivated cyclophosphamide are related to the occurrence of veno-occlusive disease of the liver following high-dose chemotherapy. *Br J Cancer*. 8 de mayo de 2006;94(9):1226-30.
  9. Snyder L, Heigh R, Anderson M. Cyclophosphamide-induced hepatotoxicity in a patient with Wegener's granulomatosis. *Mayo Clin Proc*. diciembre de 1993;68(12):1203-4.
  10. Tejada F. Hepatotoxicidad por Fármacos. *Rev Clínica Med Fam* [Internet]. octubre de 2010 [citado 13 de noviembre de 2024];3(3):177-91. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1699-695X2010000300006&lng=es&nrm=iso&tlng=es](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1699-695X2010000300006&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
  11. Hepatotoxicidad quimio-inducida en niños oncológicos. Análisis de factores inmunogenéticos asociados [Internet]. [citado 8 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/63652/6248.pdf?sequence=4&isAllowed=y>
  12. Masuda N., Chen Y., Kawaguchi T., Dozono K., Toi M. Safety in Japanese Advanced Breast Cancer Patients Who Received Abemaciclib in MONARCH 2 and MONARCH 3: Assessment of Treatment-Emergent Neutropenia, Diarrhea, and Increased Alanine Aminotransferase and Aspartate Aminotransferase Levels. *Cancer Manag Res* [Internet]. 19 de marzo de 2022 [citado 8 de noviembre de 2024];14:1179. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8943964/>

13. Martínez D., Determinación preoperatoria de la toxicidad hepática inducida por quimioterapia de inducción o conversión en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal mediante elastometría transitoria hepática y estudio de la capacidad de predicción de la elastometría sobre la morbilidad tras resección hepática en los pacientes tratados [Internet] [<http://purl.org/dc/dcmitype/Text>]. Universidad de Sevilla; 2021 [citado 8 de noviembre de 2024]. p. 1. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=301900>
14. Meunier L, Larrey D. Chemotherapy-associated steatohepatitis. *Ann Hepatol.* 2020;19(6):597-601.
15. Toxicidad de la quimioterapia y el estado nutricional en pacientes ambulatorios con diagnóstico de cáncer de mama en un hospital público – Concepción, Junín 2021 – 2022 [Internet]. [citado 6 de noviembre de 2024]. Disponible en: [https://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13053/11957/T061\\_46613040\\_S.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13053/11957/T061_46613040_S.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
16. Relación entre la toxicidad de la quimioterapia y el estado nutricional en pacientes oncológicos. Instituto regional de enfermedades neoplásicas del sur, Arequipa 2020 [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://repositorioslatinoamericanos.uchile.cl/handle/2250/4864391>
17. Sandoval S., Vega C., Monitorización de los parámetros bioquímicos de las enzimas TGO, TGP y creatinina en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que reciben tratamiento de metrotexato año 2017. Univ Priv Norbert Wien - Wien [Internet]. 3 de noviembre de 2020 [citado 8 de noviembre de 2024]; Disponible en: <https://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/20.500.13053/4358>
18. Moya S., Pio D., Parámetros bioquímicos enzimáticos (ALT, AST, ALP,  $\gamma$ -GT, LDH) en niños con leucemia linfoblástica aguda antes del tratamiento antineoplásico. *Horiz Méd Lima* [Internet]. octubre de 2015 [citado 8 de

- noviembre de 2024];15(4):52-8. Disponible en:  
[http://rg.peorg.peorg.pe/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1727-558X2015000400008&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://rg.peorg.peorg.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-558X2015000400008&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
19. ¿Qué es el cáncer? [Internet]. 1980 [citado 14 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
  20. Introduction to Chemotherapy | SEER Training [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://training.seer.cancer.gov/treatment/chemotherapy/>
  21. Quimioterapia: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002324.htm>
  22. Hall A., Tilby M., Mechanisms of action of, and modes of resistance to, alkylating agents used in the treatment of haematological malignancies. *Blood Rev.* septiembre de 1992;6(3):163-73.
  23. Manual de la ESMO: Farmacología clínica de los agentes anticancerígenos [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://oncologypro.esmo.org/education-library/esmo-books/esmo-handbooks/clinical-pharmacology-of-anti-cancer-agents>
  24. Hughes A., Calvert H., An update on thymidylate synthase inhibitors. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 1 de noviembre de 1999;10:1137-9.
  25. Meyer K., Madias N., Cisplatin nephrotoxicity. *Miner Electrolyte Metab.* 1994;20(4):201-13.
  26. Smith L., Cornelius V., Plummer C., Levitt G., Verrill M., Canney P., et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer.* 29 de junio de 2010;10:337.

27. Farmacología, bioanálisis y farmacocinética de los alcaloides de la vinca y derivados semisintéticos (revisión) - PubMed [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1444238/>
28. Woodward E., Twelves C.,. Scheduling of taxanes: a review. *Curr Clin Pharmacol.* agosto de 2010;5(3):226-31.
29. Gradishar W., Albumin-bound paclitaxel: a next-generation taxane. *Expert Opin Pharmacother.* junio de 2006;7(8):1041-53.
30. Villanueva C., Bazan F., Kim S., Demarchi M., Chaigneau L., Thiery-Vuillemin A., et al. Cabazitaxel: a novel microtubule inhibitor. *Drugs.* 9 de julio de 2011;71(10):1251-8.
31. Esteatohepatitis asociada a quimioterapia - PubMed [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32061473/>
32. Abd Rashid N., Abd Halim S., Teoh S., Budin S., Hussan F., Adib Ridzuan N., et al. The role of natural antioxidants in cisplatin-induced hepatotoxicity. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 1 de diciembre de 2021 [citado 11 de noviembre de 2024];144:112328. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221011124>
33. Transaminasas, por qué suben y cómo bajar sus niveles [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.webconsultas.com/curiosidades/transaminasas-por-que-suben>
34. Perfil hepático [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.labtestsonline.es/tests/perfil-hepatico>
35. Pruebas funcionales hepáticas: Prueba de laboratorio de MedlinePlus [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/pruebas-funcionales-hepaticas/>

36. Quimioterapia - Mayo Clinic [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/tests-procedures/chemotherapy/about/pac-20385033>
37. INE [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2024]. Glosario de Conceptos. Disponible en: <https://www.ine.es/DEFIne/es/concepto.htm?c=4583>
38. Solmedix. ¿Qué son los medicamentos oncológicos? [Internet]. Solmedix. 2022 [citado 14 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://solmedixfarmacia.com/que-son-los-medicamentos-oncologicos/>
39. Manual MSD versión para público general [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2024]. Pruebas hepáticas en sangre - Trastornos del hígado y de la vesícula biliar. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/trastornos-del-higado-y-de-la-vesicula-biliar/diagnostico-de-los-trastornos-hepaticos-vesicales-y-biliares/pruebas-hepaticas-en-sangre>
40. TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACÉTICA (TGO) [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://farestaie.com.ar/cd-interpretacion/te/bc/377.htm>
41. Prueba de sangre de ALT: Prueba de laboratorio de MedlinePlus [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-de-sangre-de-alt/>
42. Fosfatasa alcalina: Prueba de laboratorio de MedlinePlus [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/fosfatasa-alcalina/>
43. Examen de bilirrubina en sangre: Prueba de laboratorio de MedlinePlus [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/examen-de-bilirrubina-en-sangre/>

44. AGUILAR A., Calidad de vida en pacientes oncológicos sometidos a tratamiento activo en la sala de quimioterapia ambulatoria del Hospital III Daniel Alcides Carrión, ESSALUD, Tacna 2023. Univ Priv Tacna [Internet]. 23 de octubre de 2023; Disponible en: <https://repositorio.upt.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12969/3117/Aguilar-Reyes-Angela.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
45. Palchik V., Traverso M., Colautti M., Bianchi M., Dolza L., Catena J., et al. Prescripción de medicamentos oncológicos en un Servicio de Oncología: adecuación a las guías de práctica clínica. Farm Hosp [Internet]. diciembre de 2016 [citado 7 de noviembre de 2024];40(6):491-5. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1130-63432016000600004&lng=es&nrm=iso&tlng=es](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1130-63432016000600004&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
46. Masuda N., Chen Y., Kawaguchi T., Dozono K., Toi M., Safety in Japanese Advanced Breast Cancer Patients Who Received Abemaciclib in MONARCH 2 and MONARCH 3: Assessment of Treatment-Emergent Neutropenia, Diarrhea, and Increased Alanine Aminotransferase and Aspartate Aminotransferase Levels. Cancer Manag Res [Internet]. 19 de marzo de 2022 [citado 6 de noviembre de 2024];14:1179. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8943964/>
47. Utilidad de los parámetros analíticos en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2024]. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-71992007000100010](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992007000100010)
48. “FOSFATASA ALCALINA COMO FACTOR DE RIESGO PARA COMPLICACIONES EN COLECISTITIS AGUDA [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2024]. Disponible en: [https://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12759/10864/REP\\_JOE.ESPINOZA\\_FOSFATASA.pdf?sequence=5&isAllowed=y](https://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12759/10864/REP_JOE.ESPINOZA_FOSFATASA.pdf?sequence=5&isAllowed=y)

# **ANEXOS**

**Anexo 1 :Ficha de Recolección de Datos.**

**Servicio de Oncología – Hospital Daniel Alcides Carrión**

**1. Parámetros Hepáticos**

- 1.1. Fosfatasa alcalina
- 1.2. TGO
- 1.3. TGP
- 1.4. Bilirrubinas

**2. Características sociodemográficas**

- 2.1. Edad
- 2.2. Género

**3. Características clínicas**

- 3.1. Diagnóstico
- 3.2. Dosis de antineoplásicos prescritos
- 3.3. Tratamiento con antineoplásicos

## Anexo 2: Autorización para ejecución de proyecto.



"Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional"

03  
NOTA N° -CEI-GRATA-EsSalud-2023

Tacna, 01 de febrero del 2023

Dr.  
Neil Flores Valdez  
Jefe de Departamento de Medicina  
Hospital III Daniel Alcides Carrión  
Red Asistencial Tacna

Asunto: **EVALUACIÓN DE PROYECTO: "DETERMINACIÓN DE LA HEPATOXICIDAD DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS MAS USADOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN III – ESSALUD, TACNA 2022"**

Ref: Directiva N° 025-GG-ESSALUD-2008  
Directiva N° 04 - IETSI - ESSALUD – 2016  
Resolución N° 027-IETSI-ESSALUD-2016  
Resolución de Gerencia N° 73-GRATA-ESSALUD-2022

Es muy grato dirigirme a usted para saludarlo y a la vez manifestarle que con relación al documento de referencia el Comité de ética e investigación de la Red Asistencial Tacna, luego de la revisión, ha considerado la autorización del Proyecto de Investigación del asunto de la referencia.

En tal sentido, solicito a usted brindarle las facilidades a la investigadora Janeth Jéssica Ventura Pari a fin de que cumpla con el acopio de información del área correspondiente a dicha labor, así como garantice el envío de las conclusiones de dicha investigación a este Comité.

Cabe mencionar que esta evaluación está sujeta a las disposiciones contenidas en la normativa vigente de la Institución para investigación en Essalud (Directiva N° 025-GG-ESSALUD-2008, Directiva N° 04 - IETSI - ESSALUD – 2016, Resolución N° 027-IETSI-ESSALUD-2016, Resolución de Gerencia N° 73-GRATA-ESSALUD-2022)

Sin otro particular, agradezco la atención a la presente.

Atentamente,

Dr. Miguel Rueda Zambrano  
MEDICINA INFECCIOLOGO  
C.O. 6898 RNE 32578

MHZ/err.  
c.c. archivo  
adj. lo indicado

7111-2023-03

## Anexo 3 :Constancia de Aprobación por el Comité de Investigación.

### CONSTANCIA DE APROBACIÓN POR UN COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

#### COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN TACNA

Constancia de Aprobación CIEI- - 2023

Tacna, 01 de febrero del 2023

Janeth Jéssica Ventura Pari  
Investigador Principal  
Presente. –

**Título del Protocolo:** "DETERMINACIÓN DE LA HEPATOTOXICIDAD DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS MAS USADOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL DANIEL ALCIDES CARRION III – ESSALUD, TACNA 2022"

**Versión y Fecha del Protocolo:** v1.0, 2023

**Tipo de Estudio:** Observacional

**Revisión del Comité:** 01 de febrero del 2023

**Decisión del Comité:** 01 de febrero del 2023

De nuestra consideración:

El Comité Institucional de ética en Investigación ha revisado la solicitud de evaluación al protocolo de la referencia expresada en su carta del 20/01/2023. Para la aprobación se ha considerado el cumplimiento de las consideraciones éticas para la investigación en salud con seres humanos señaladas en la Resolución Ministerial N°233-2020. En virtud a ello ha aprobado el siguiente documento:

- Protocolo de investigación: "DETERMINACIÓN DE LA HEPATOTOXICIDAD DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS MAS USADOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL DANIEL ALCIDES CARRION III – ESSALUD, TACNA 2022"

Incluyendo los siguientes documentos relacionados al protocolo que se detallan a continuación (Descripción detallada de los documentos evaluados y aprobados, incluir fecha y número de la versión vigente aprobada).

DOCUMENTO
1. Protocolo de investigación
2. Formulario de revisión

Ninguno de los miembros arriba mencionados declaró tener conflicto de interés.

El periodo de vigencia de la presente aprobación será de **(6) meses**; desde el **01.02.23 hasta el 01.07.23**, debiendo solicitar la renovación con 30 días de anticipación. Cualquier enmienda en los objetivos secundarios, metodología y aspectos éticos debe ser solicitada a este CIEI.

Sírvase hacernos llegar los informes de avance del estudio en forma **anual/semestral/trimestral** a partir de la presente aprobación y el artículo científico una vez concluido el estudio. El presente ensayo clínico sólo podrá iniciarse en el centro de investigación en mención bajo la conducción del Investigador Principal, después de obtenerse la aprobación por la Gerencia de la Red Prestacional y la autorización de la OGITT del INS. (\*)

Tacna, 01 de febrero de 2023.

  
Angeles Huézo Zavala  
MÉDICO INFECTOLOGO  
CNP: 63898 INE 32576

#### Anexo 4 : Matriz de consistencia

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA	TECNICAS INSTRUMENTOS
<b>PROBLEMA PRINCIPAL</b>	<b>OJETIVO</b>		Variable dependiente	Tipo de investigación	
	<b>GENERAL</b>	El presente estudio no tiene hipótesis de investigación, porque es un análisis descriptivo de las variables de estudio.	Hepatotoxicidad de los medicamentos antineoplásicos	Es una investigación aplicada. Dado que se utilizará conocimientos previos, para aplicarlos,	<b>Técnicas de recolección de datos:</b>
¿Cuál es el grado de hepatotoxicidad de los medicamentos oncológicos más usados en pacientes del servicio de oncología del Hospital Daniel Alcides Carrión III, Tacna 2022?	Determinar la hepatotoxicidad de los medicamentos oncológicos más usados en pacientes del servicio de oncología del Hospital Daniel Alcides Carrión III, Tacna 2022			Diseño de investigación	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ficha de recolección de datos</li> <li>Historias clínicas</li> </ul>
				Es una investigación descriptiva, no experimental, longitudinal.	<b>Técnicas estadísticas</b>
					Descriptivas: Cuadro de frecuencias, gráficos. Tablas figuras, porcentajes.
<b>PROBLEMAS SECUNDARIOS</b>	<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>		Variable independiente	<b>POBLACIÓN</b> La población a considerar para este estudios, serán	

<p>¿Cuáles son las características demográficas y clínicas de los pacientes que recibieron tratamiento en el servicio de oncología del Hospital Daniel Alcides Carrión III, Tacna 2022?</p>	<p>Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes que recibieron tratamiento en el servicio de oncología del Hospital Daniel Alcides Carrión III, Tacna 2022.</p>	<p>Características de los pacientes oncológicos</p> <p>-Características clínicas</p> <p>-Diagnóstico</p> <p>-Prescripción de medicamentos antineoplásicos</p>	<p>los usuarios que acudieron a la Unidad de Quimioterapia ambulatoria del Hospital III Daniel Alcides Carrión-EsSalud-Tacna, del 2022.</p>
<p>¿Cuáles son los medicamentos antineoplásicos más prescritos que recibieron los pacientes en el servicio de oncología del Hospital Daniel Alcides Carrión III, Tacna 2022?</p>	<p>Identificar los medicamentos antineoplásicos más prescritos que recibieron los pacientes en el servicio de oncología del Hospital Daniel Alcides Carrión III, Tacna 2022.</p>		<p>Muestra</p> <p>La muestra será la totalidad de usuarios que acudieron a la Unidad de Quimioterapia ambulatoria del Hospital III Daniel Alcides Carrión-EsSalud-Tacna, 2022.</p>
<p>¿Existirán diferencias entre la presencia de hepatotoxicidad según las características demográficas y clínicas de los pacientes que recibieron tratamiento en el servicio de</p>	<p>Comparar la presencia de hepatotoxicidad según las</p>		

---

oncología del Hospital Daniel Alcides Carrión III, Tacna 2022? características demográficas y clínicas de los pacientes que recibieron tratamiento en el servicio de oncología del Hospital Daniel Alcides Carrión III, Tacna 2022.

---