



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN
PACIENTES BAJO TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA
ANTINEOPLÁSICA EN UN HOSPITAL PRIVADO
MEDIANTE LA ADAPTACIÓN DEL MÉTODO DÁDER**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

EDGARDO LOPEZ ORTIZ

**ASESORES: M. EN F.C. Ma. EUGENIA R. POSADA
GALARZA**

Q.F.B. SANDRA A. PALACIOS GARCIA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

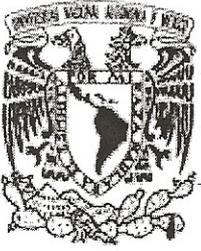


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES**

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

**DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE**

**ATN:L.A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefa del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:

Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes bajo tratamiento de quimioterapia antineoplásica en un hospital privado mediante la adaptación del método Dáder.

Que presenta el pasante Edgardo López Ortiz

Con número de cuenta: 099511696 para obtener el título de: Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
“POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU”
Cuautitlan Izcalli, Mex. a 25 de febrero de 2011

PRESIDENTE	<u>MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>	
VOCAL	<u>QFB. Martha Patricia Zúñiga Cruz</u>	
SECRETARIO	<u>QFB. Amparo Ramos Aguilar</u>	
1er SUPLENTE	<u>MFC. Cecilia Hernández Barba</u>	
2º SUPLENTE	<u>MFC. Beatriz de Jesús Maya Monroy</u>	

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecerle a Dios por permitirme existir y por estar en cada momento de mi vida.

Gracias a mi Madre por darme la oportunidad de vivir y enseñarme a lo largo de mi vida las herramientas necesarias para enfrentarla y disfrutarla, gracias por enseñarme con el ejemplo, que aún en las etapas más difíciles de la vida se puede tener fortaleza para superar las adversidades, gracias por tu confianza y apoyo incondicional, gracias por tu esfuerzo. Gracias Abi.

Gracias Nora por ser mi esposa, por ser el apoyo incondicional que me fortalece y por enseñarme lo hermoso que es compartir el corazón al lado de la persona ideal, gracias por tu lealtad, gracias por tu cariño, gracias por creer en mis sueños que también son los tuyos.

Gracias a la Universidad Nacional Autónoma de México por darme la oportunidad de crecer profesionalmente, por brindarme los conocimientos necesarios, gracias porque durante mi paso por la facultad tuve la oportunidad de conocer a mis mejores amigos y a mi esposa. Gracias UNAM, gracias FESC.

Gracias a mis hermanas porque siempre me apoyaron y fueron el pilar para que yo pudiera llegar a la universidad, gracias por ser mi familia. Gracias Edith, gracias Gisela, gracias Erika.

Gracias a todos mis amigos que durante mi estancia en la universidad y mas allá, han formado parte importante en mi vida; gracias pránganas.

Gracias a mis asesoras por toda la orientación, enseñanza y paciencia que me ofrecieron. Gracias Maestra Maru por todas sus observaciones y aportaciones. Gracias Sandy por ayudarme a visualizar con claridad la importancia de este trabajo, gracias por tus grandes aportaciones ideas y conocimiento, este trabajo es tuyo.

Gracias a todos los maestros que me alimentaron con sus conocimientos durante toda la carrera.

Gracias al doctor Víctor Manuel Lira Puerto, por permitirme realizar este trabajo. Gracias a todos los pacientes por darme la oportunidad de colaborar con ellos.

Gracias a mis hijos porque son el motor que alimentan mi vida hacia adelante y son el compromiso de seguir mejorando día a día.

DEDICATORIAS

“A veces sentimos que lo que hacemos es tan solo una gota en el mar,
pero el mar sería menos si le faltara una gota”.

Quiero dedicar muy especialmente este trabajo a todas las personas que han padecido y enfrentado algún tipo de neoplasia maligna (cáncer), gracias por su fortaleza que me inspiro a realizar este trabajo; todos ustedes engrandecen la calidad humana.

También quiero dedicar esta tesis a todas las personas que creyeron en mi, a todas las personas que me dieron su apoyo para realizar este trabajo.

A mis amigos, a mi familia, a mis hermanas, a mi madre, a mi esposa, a mis hijos, a mis asesoras, a todos los maestros que he tenido desde la primaria hasta la universidad, a la FES Cuautitlán, a la UNAM.

INDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS.....	2
2.1 OBJETIVO GENERAL.	2
2.2 OBJETIVOS PARTICULARES.....	2
3. GENERALIDADES	3
3.1 PROCESO FARMACOTERAPÉUTICO.....	3
3.2 ATENCIÓN FARMACÉUTICA	4
3.2.1 DEFINICIÓN DE ATENCIÓN FARMACEUTICA DE ACUERDO A LA OMS.....	4
3.2.2 SURGUIMIENTO DEL CONCEPTO “PHARMACEUTICAL CARE”	5
3.2.3 DEFINICIÓN DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA DE ACUERDO AL CONSENSO ESPAÑOL SOBRE ATENCIÓN FARMACÉUTICA.....	6
3.3 SEGUIMIENTO FARMACOTERAPEUTICO.....	10
3.3.1 DEFINICIÓN DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO.....	10
3.3.2 REQUISITOS DEL SERVICIO DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO PERSONALIZADO.	12
3.3.3 DISEÑO DEL SERVICIO DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO PERSONALIZADO.....	13
3.4 SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN ONCOLOGÍA.	14
3.5 EVOLUCIÓN DEL TÉRMINO “PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS” (PRM) HASTA “RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS AL USO DE LOS MEDICAMENTOS” (RNM).....	16
3.5.1 DEFINICIÓN DE PRM DE ACUERDO A LA PROPUESTA DE FORO	22
3.5.2 DEFINICIÓN DE RNM DE ACUERDO A LA PROPUESTA DE FORO.	23
3.5.3 CLASIFICACION DE RNM	23
3.5.4 TIPOS DE PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS	25
3.6 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS POR MEDICAMENTOS (AAM).	25
3.6.1 DEFINICIÓN DE AAM.....	25
3.7 ERRORES DE MEDICACIÓN (EM).....	27
3.7.1 CLASIFICACIÓN DE ERRORES DE MEDICACIÓN.....	28
3.8 REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM).....	30
3.8.1 CLASIFICACIÓN DE RAM.....	31
3.9 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS (IF).....	34
3.9.1 CLASIFICACIÓN DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.....	35
3.10 ADHERENCIA AL TRATAMIENTO (CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO).....	40
3.10.1 FACTORES ASOCIADOS A LA ADHERENCIA.....	41
3.10.2 CONSECUENCIAS DEL INCUMPLIMIENTO.....	44
3.11 CÁNCER.	46

3.11.1 CLASIFICACIÓN DE TUMORES SEGÚN SU ORIGEN CELULAR (CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA),	47
3.12 CICLO CELULAR.	48
3.12.1 CARACTERÍSTICAS DE LAS FASES DEL CICLO CELULAR.....	49
3.12.2 MECANISMOS DE REGULACIÓN DEL CICLO CELULAR.....	51
3.12.3 CINÉTICA TUMORAL.	52
3.13 CARCINOGENÉISIS.....	54
3.13.1 ETAPAS DE LA CARCINOGENÉISIS.....	54
3.13.2 CARCINÓGENOS.....	56
3.14 METÁSTASIS.....	57
3.14.1 PATOGÉNESIS DE LA METÁSTASIS CANCEROSA.	57
3.15 ESTADIFICACION DE LOS TUMORES.....	60
3.15.1 CLASIFICACIÓN DEL TNM CLÍNICO (CTNM).....	60
3.15.2 CLASIFICACIÓN DEL TNM PATOLÓGICO (PTNM).....	61
3.16 MANEJO TERAPÉUTICO DEL CÁNCER.....	62
3.16.1 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.....	63
3.16.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO (QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA).....	65
3.16.3 CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS.....	67
4. METODOLOGÍA.	71
5. RESULTADOS.....	95
6. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	117
7. CONCLUSIONES.....	127
8. COMENTARIOS.....	129
9. ANEXOS.....	131
ANEXO 1. Folleto para ofrecer el Servicio de Seguimiento farmacoterapéutico.	131
ANEXO 2. Cuestionario de apoyo en la entrevista farmacéutica.....	135
ANEXO 3. Escala de estado de salud de ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).....	137
ANEXO 4. Escala de estado de salud de Karnofsky.....	138
ANEXO 5. Comparación entre la escala de ECOG y de Karnofsky.....	139
ANEXO 6. Formato de la Ficha farmacoterapéutica.	140
ANEXO 7. Algoritmo de Junker y Wiedman.....	142
ANEXO 8. Ecuación de Mosteller.....	144
ANEXO 9. Formato para registrar el estado de situación.....	145
ANEXO 10. Escala de grados de toxicidad (Resumida).....	146
ANEXO 11. Formato de registro de Intervención Farmacéutica.....	148
ANEXO 12. Tratamiento antiemético.....	149
ANEXO 13. Algoritmo de Hesketh.....	153

INDICE DE TABLAS

# de Tabla		Pág
Tabla 1	Resultados buscados en la AF que mejoran la calidad de vida	5
Tabla 2	Actividades de la Atención Farmacéutica	8
Tabla 3	Actividades de la Atención farmacéutica (modificada)	8
Tabla 4	Objetivos del Seguimiento Farmacoterapéutico	11
Tabla 5	Definición de PRM de acuerdo al Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con los Medicamentos	19
Tabla 6	Clasificación de los PRM de acuerdo al segundo consenso de Granada	20
Tabla 7	Listado de Problemas Relacionados con los Medicamentos de acuerdo a la propuesta de Foro ...	22
Tabla 8	Clasificación de los resultados negativos asociados a la medicación	24
Tabla 9	Tipos de errores de medicación, fases y posibles causas	29
Tabla 10	Factores que predisponen la aparición de RAM	31
Tabla 11	Factores relacionados con las incompatibilidades químicas	36
Tabla 12	Factores fisicoquímicos y técnicos relacionados con las incompatibilidades físicas	36
Tabla 13	Mecanismo de producción de Interacciones Farmacológicas a nivel de la absorción	37
Tabla 14	Motivos que ocasionan los tipos de incumplimiento	41
Tabla 15	Factores asociados positivamente a la Adherencia	43
Tabla 16	Consecuencias de una inadecuada Adherencia al tratamiento	45
Tabla 17	Formas de empleo de la quimioterapia	66
Tabla 18	Clasificación de los principales agentes antineoplásicos en función de su actividad en el ciclo celular	68
Tabla 19	Clases de agentes antineoplásicos según el mecanismo de acción	69
Tabla 20	Fases de la metodología Dáder	72
Tabla 21	Distribución de pacientes por genero	95
Tabla 22	Distribución de pacientes por edad.....	96
Tabla 23	Distribución de pacientes por tipo de cáncer	98
Tabla 24	Cantidad total de PRM detectados de acuerdo al tipo	99
Tabla 25	Distribución de PRM por número de medicamentos	101
Tabla 26	Distribución de PRM por edad	102
Tabla 27	Distribución de PRM por genero	103
Tabla 28	Porcentaje de grados de toxicidad que presentaron los pacientes	104
Tabla 29	Distribución de pacientes que presentaron alopecia	105
Tabla 30	Distribución de pacientes que presentaron náusea	106
Tabla 31	Distribución de pacientes que presentaron vómito	107
Tabla 32	Distribución de pacientes que presentaron diarrea	108
Tabla 33	Distribución de pacientes que presentaron anorexia	109
Tabla 34	Intervenciones Farmacéuticas	110
Tabla 35	Potencial emetógeno de los esquemas quimioterapéuticos empleados	110
Tabla 36	Riesgo emético individual	111
Tabla 37	Frecuencia de antieméticos empleados	112
Tabla 38	Antieméticos empleados de acuerdo al grupo terapéutico	113
Tabla 39	Nivel de esquema antiemético recomendado en base al potencial emético y riesgo emético	114

Tabla 40	Tipos de protección (emesis)	115
Tabla 41	Estado de salud de acuerdo a la escala de ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)	116
Tabla 42	Comparación de los PRM detectados en diferentes estudios	122

INDICE DE FIGURAS

# DE FIGURA		Pág.
Figura 1	Relación entre Acontecimientos Adversos por Medicamentos (AAM), Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) y Errores de Medicación (EM)	26
Figura 2	Los cinco grupos principales de factores asociados a la Adherencia	43
Figura 3	Representación esquemática de las fases del ciclo celular	51
Figura 4	Curva de crecimiento tumoral de Gompertz	53
Figura 5	Modelo de iniciación-promoción-progresión	55
Figura 6	Patogénesis de la metástasis	59
Figura 7	Modalidades del tratamiento contra el cáncer	63
Figura 8	Diagrama de flujo de Proceso del Método Dáder	74
Figura 9	Metodología (diagrama de flujo)	76
Figura 10	Datos incluidos en el número de control	80
Figura 11	Parte superior de los formatos (cabecera)	81
Figura 12	Partes que componen el formato de estado de situación	82
Figura 13	Diagrama de flujo de la fase de evaluación para la identificación de resultados clínicos negativos de la farmacoterapia	88
Figura 14	Muestra de una Intervención farmacéutica de forma escrita. (Comunicación al médico)	93
Figura 15	Distribución de pacientes por genero.....	96
Figura 16	Distribución de pacientes de acuerdo a la edad	97
Figura 17	Distribución por tipos de cáncer	98
Figura 18	Distribución de los PRM detectados	100
Figura 19	Distribución de PRM por número de medicamentos	101
Figura 20	Distribución de PRM respecto a la edad	102
Figura 21	Distribución de PRM respecto al género	103
Figura 22	Distribución de pacientes que presentaron alopecia	105
Figura 23	Distribución de pacientes que presentaron náuseas	106
Figura 24	Distribución de pacientes que presentaron vómito	107
Figura 25	Distribución de pacientes que presentaron diarrea	108
Figura 26	Distribución de pacientes que presentaron anorexia	109
Figura 27	Potencial emetógeno por esquema de quimioterapia	111
Figura 28	Riesgo emético individual calculado con el algoritmo de Junker y Wiedman	112
Figura 29	Frecuencia de antieméticos empleados	113
Figura 30	Frecuencia de los antieméticos empleados de acuerdo al grupo terapéutico	114
Figura 31	Protección obtenida con la terapia antiemética	115
Figura 32	Distribución del estado de salud de acuerdo a la escala de ECOG	116
Figura 33	Distribución del tipos de cáncer en mujeres	120
Figura 34	Distribución del tipos de cáncer por edad	121

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es un problema muy serio de salud pública, el cual ocasiona una importante demanda asistencial y genera un importante costo sanitario, el cáncer es la tercer causa de muerte en nuestro país¹; las neoplasias malignas son una enfermedad devastadora que tienen gran impacto en la calidad de vida del paciente como en las personas que lo rodean; a través de los años y con los avances científicos y tecnológicos se ha comprendido mejor la enfermedad y la manera de combatirla, y sin duda el tratamiento farmacológico contra el cáncer (quimioterapia antineoplásica) ha demostrado su eficacia, sin embargo, debido al margen tan estrecho de seguridad y a su mecanismo de acción, el tratamiento citotóxico, como cualquier otro tratamiento farmacológico, no está exento de riesgos ni de efectos adversos que generan **problemas de salud**.²

Dentro del equipo asistencial, el farmacéutico puede contribuir a que la calidad de vida del paciente que padece cáncer mejore, participando activamente en tratar de conseguir la máxima efectividad de los medicamentos que el paciente tiene indicados (sin descuidar la seguridad);² esto se puede lograr al establecer un plan de Seguimiento Farmacoterapéutico Personalizado con el cual el farmacéutico pueda detectar Problemas Relacionados con los Medicamentos para la prevención y resolución de **resultados negativos** asociados a la utilización de quimioterapia antineoplásica, el tratamiento de soporte y otros medicamentos que tenga prescrito el paciente.³

El seguimiento farmacoterapéutico personalizado constituye una etapa de gran importancia en el proceso farmacoterapéutico, es la etapa en la cual el farmacéutico puede contribuir de manera más directa y notable en el mejoramiento de la calidad de vida del paciente.²

En el presente trabajo se realizó el Seguimiento Farmacoterapéutico personalizado en un grupo de pacientes que estaban bajo tratamiento farmacológico antineoplásico, se adaptó parte de una metodología con la cual fue posible detectar Problemas Relacionados con los Medicamentos, y fue posible realizar intervenciones farmacéuticas.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL.

Realizar Seguimiento Farmacoterapéutico individualizado a pacientes que padecen cáncer y que están bajo tratamiento farmacológico con quimioterapia antineoplásica a través de un estudio observacional prospectivo transversal mediante la adaptación de la metodología Dáder para colaborar en mejorar la calidad de vida de los pacientes.

2.2 OBJETIVOS PARTICULARES.

1. Adaptar la metodología Dáder como una herramienta para realizar Seguimiento Farmacoterapéutico en el ámbito hospitalario así como analizar su aplicabilidad.
2. Analizar los Problemas relacionados con los medicamentos asociados a la quimioterapia antineoplásica y los resultados negativos asociados con la medicación.
3. Identificar los principales factores que provocan los cambios no deseados en el estado de salud de los pacientes.

3. GENERALIDADES

3.1 PROCESO FARMACOTERAPÉUTICO

El proceso farmacoterapéutico engloba al tratamiento farmacológico en sí y a la secuencia de subprocesos como la prescripción, la dispensación, la administración y la monitorización, que constituyen el sistema de medicación o sistema de utilización de medicamentos (también llamado cadena terapéutica). La complejidad del proceso farmacoterapéutico es cada vez mayor, lo que conlleva un mayor riesgo de que se produzcan errores y de que estos causen problemas de salud no deseados en los pacientes.^{2,3}

Se pueden identificar cinco fases como integrantes del sistema de utilización de los medicamentos: selección, prescripción, preparación-dispensación, administración y seguimiento.³ Durante el proceso farmacoterapéutico y en cualquiera de sus fases pueden aparecer problemas relacionados con los medicamentos que den origen a morbilidad farmacoterapéutica en los pacientes y que interfieren o disminuyen la obtención de resultados óptimos de la farmacoterapia, teniendo como consecuencia la afectación de la calidad de vida y el incremento en los costos sanitarios asociados a dicha morbilidad. La finalidad del proceso farmacoterapéutico es proporcionar una terapéutica segura, apropiada, efectiva y eficiente a los pacientes, pero no siempre se consigue, los fallos que se producen en sus diferentes fases no permiten alcanzar el objetivo deseado, sin embargo, en la actualidad se considera que para mejorar la seguridad de la terapia, no solo es necesario desarrollar medicamentos más seguros sino también crear sistemas de utilización en los que se puedan reducir al máximo los errores en su proceso o garantizar que, si estos ocurren, no alcancen y lleguen a tener consecuencias negativas en los pacientes.³ Por otra parte, en el sistema sanitario es frecuente que un mismo paciente sea atendido por diferentes profesionales en el circuito asistencial, lo cual incrementa el riesgo de duplicidades o incompatibilidades en los tratamientos farmacológicos o bien un débil seguimiento del mismo.

3.2 ATENCIÓN FARMACÉUTICA

La farmacia es una profesión sanitaria asistencial que forma parte del conjunto de aquellas que atienden a las necesidades de salud de la población.⁴ En la actualidad, el objetivo principal de los sistemas sanitarios modernos es proporcionar una asistencia integral, en este sentido, el papel del farmacéutico dentro del equipo de salud ha venido cambiando en el último medio siglo reorientando su actividad hacia una función de mejora de la calidad asistencial y del uso racional de los recursos, por lo que se le ha dado mayor importancia a aspectos como el seguimiento de los tratamientos farmacológicos (seguimiento farmacoterapéutico), la dispensación activa responsable y la actividad de educación sanitaria, orientándose tanto a la promoción de la salud como a la prevención de la enfermedad.^{5,6,7} Todos estos aspectos se engloban en lo que se ha denominado como Atención Farmacéutica.

3.2.1 DEFINICIÓN DE ATENCIÓN FARMACEUTICA DE ACUERDO A LA OMS.

En 1978 la OMS en su reunión de Alma Ata (Rusia) definió Atención Primaria de Salud, este concepto tiene implícito la prevención, la educación sanitaria y la integración de todos los miembros del equipo de salud, tanto en los tratamientos agudos como en los crónicos.⁸ Posteriormente en el informe de la reunión de 1993 de la Organización Mundial de la Salud en Tokio (Japón)⁹ se examinaron las responsabilidades del farmacéutico en relación con las necesidades asistenciales del paciente y de la comunidad; en este informe se renovaron los conceptos de la reunión de 1978 y se desarrolló una definición de Atención Farmacéutica; a pesar de las diferencias en la evolución de la situación socioeconómica este concepto es aplicable a todos los países, y se menciona a continuación:

“Es un concepto de práctica profesional en la que el paciente es el principal beneficiario de las acciones del farmacéutico. La Atención Farmacéutica es el compendio de las actitudes, los comportamientos, los compromisos, las inquietudes, los valores éticos, las funciones, los conocimientos, las responsabilidades y las destrezas del

farmacéutico en la provisión de la farmacoterapia, con objeto de lograr resultados terapéuticos definidos en la salud y la calidad de vida del paciente”.⁹

Independientemente de las diferentes definiciones que existen de Atención Farmacéutica, se puede diferenciar claramente que el fin de la Atención Farmacéutica es un mejor control de la farmacoterapia a través, principalmente, de un seguimiento del tratamiento farmacológico del paciente, que debe estar a cargo de un farmacéutico responsable en detectar cualquier problema que pueda surgir del tratamiento y con esto obtener resultados que beneficien al paciente. Algunos de estos resultados son:

Tabla 1. Resultados buscados en la AF que mejoran la calidad de vida. ^{3,10,11}	
➔	La curación de la enfermedad.
➔	La eliminación o reducción de la sintomatología del paciente.
➔	La interrupción o disminución del proceso patológico.
➔	La prevención de una enfermedad o de una sintomatología.

3.2.2 SURGUIMIENTO DEL CONCEPTO “PHARMACEUTICAL CARE”

Alrededor de 1975 en Estados Unidos de Norteamérica surge un movimiento como consecuencia de los planteamientos que la Farmacia Clínica había llevado a la práctica profesional; a partir del llamado “Informe Millis” que tenía como título “Farmacéuticos para el futuro”, se mencionó la necesidad de implicar a los farmacéuticos en el control del uso adecuado de los medicamentos en los pacientes;^{6,12,13} por otra parte, en ese mismo año Mikeal y col. y anteriormente Brodie y col. en la década de 1960 realizaron publicaciones en las que hicieron referencia al concepto actual del término que años más tarde (1990) popularizarían Hepler y Strand en el trabajo “Opportunities and responsibilities in Pharmaceutical Care”^{10,14,15} (el artículo mas citado en la historia de la farmacia), en este artículo los autores proponen un nuevo ejercicio profesional que lo denominaron como

Pharmaceutical Care; este nuevo concepto lo definieron como **“La provisión responsable de la farmacoterapia con el propósito de alcanzar resultados definidos que mejoren la calidad de vida de los pacientes”** y bajo su punto de vista las responsabilidades que un farmacéutico debe asumir son, primero: garantizar que todo el tratamiento farmacológico del paciente sea el apropiado, el más efectivo posible, el más seguro disponible y de administración lo suficientemente cómoda según las pautas indicadas; y segundo: identificar, resolver y prevenir los posibles problemas relacionados con los medicamentos que dificultarán la consecución del primer grupo de responsabilidades.⁵

3.2.3 DEFINICIÓN DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA DE ACUERDO AL CONSENSO ESPAÑOL SOBRE ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A partir del trabajo de Hepler y Strand se difundió ampliamente este nuevo concepto fuera de Estados Unidos de Norteamérica, principalmente en los países desarrollados; en España (una referencia clave para nuestro entorno) la traducción del término tuvo ciertas dificultades y causó gran confusión entre los profesionales que trabajaban en la farmacia asistencial, algunos autores como Fernández-Llimós comenzaron a mencionarlo como “Asistencia Farmacéutica”, mientras que otros como Fernández de Toledo opinaban que debía traducirse como “Atención Farmacéutica” (que fue la más aceptada) y algunos otros lo mencionaban como cuidados farmacéuticos, también hubo quienes propusieron no utilizar ninguna traducción y acuñar el término *Pharmaceutical Care*; este no fue el único problema que presentó la introducción de este concepto, sino que más allá de la correcta traducción, se comenzó a mal emplear el verdadero significado de *Pharmaceutical Care* dándole una interpretación diferente entre los distintos autores y académicos. El término empleado en España con mayor aceptación fue el de Atención Farmacéutica, sin embargo muchos profesionales de la salud han entendido que Atención Farmacéutica era sinónimo de Servicios Farmacéuticos en general, lo cual no coincide con la definición inicial planteada por Hepler y Strand. A su vez Gastelurrutia y Soto realizaron un análisis detallado de la degradación del término Atención Farmacéutica y propusieron por primera vez el abandonar este término para

hacer referencia al *Pharmaceutical Care*, y sugieren el término más técnico y preciso de “Seguimiento del Tratamiento Farmacológico”.^{6,7,12}

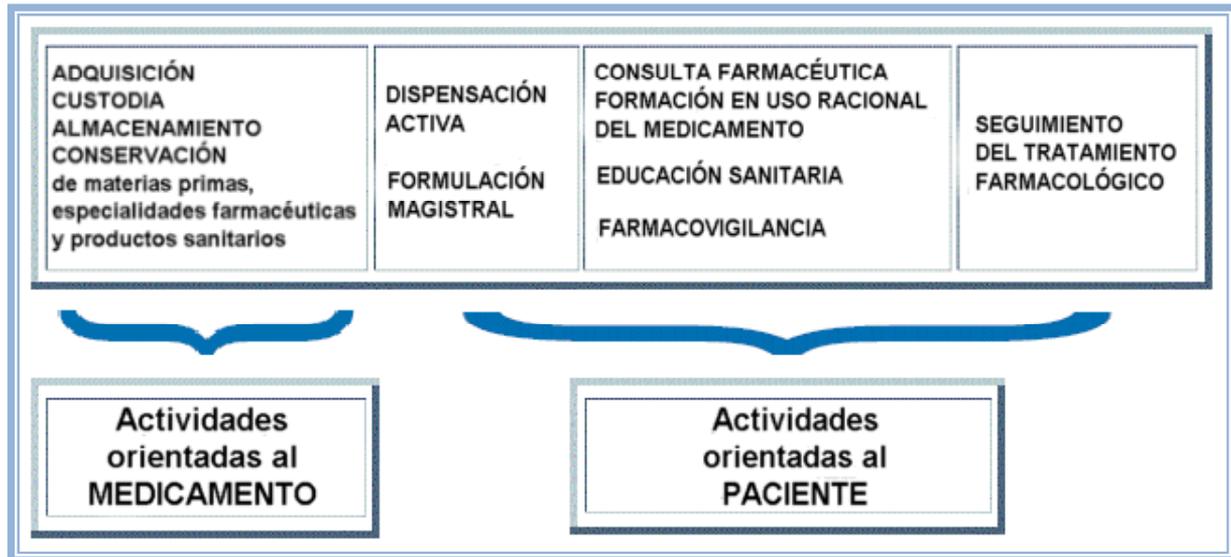
A causa de esta ambigüedad en la traducción del término *Pharmaceutical Care*, fue necesario que la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo de España publicaran en el año 2001 un Documento de Consenso sobre Atención Farmacéutica. Este documento fue elaborado bajo la coordinación de responsables de dicha dirección general y con la colaboración de un grupo de expertos en el área.^{16, 17}

En el documento del Consenso Español sobre *Atención Farmacéutica* (AF) se resalta la evolución que la asistencia sanitaria ha experimentado en los países desarrollados, también se resalta que los farmacéuticos son profesionales sanitarios cercanos a la población y, en complemento con su formación como expertos en medicamentos tienen la capacidad para contribuir al uso correcto de la farmacoterapia. La atención del farmacéutico al consumidor de medicamentos, de forma directa, personal, cotidiana y rigurosa, es una oportunidad única para contribuir a la obtención de los máximos beneficios que los medicamentos pueden proporcionar.¹⁷ Además se vislumbra que existe una necesidad de estructurar las distintas actuaciones profesionales (funciones asistenciales que el farmacéutico puede ejercer) agrupándolas bajo una denominación común que cumpla con las siguientes características:

- a) que implique la gestión del conocimiento farmacéutico aplicada a un paciente determinado, y
- b) que sea reconocido por otros profesionales del equipo de salud y por la población.

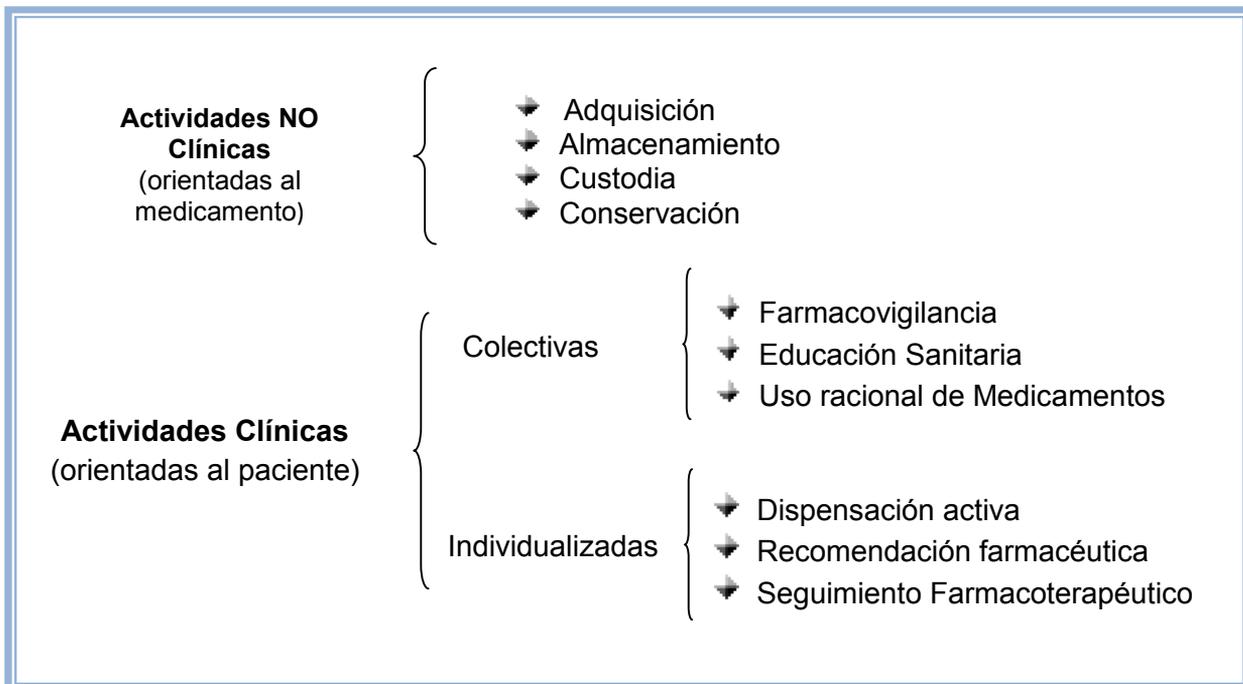
Bajo esta perspectiva el consenso sobre atención farmacéutica distingue lo que señala Fernández-Llimós como “El ámbito de trabajo del Farmacéutico” y que se establece esquemáticamente de la siguiente manera:

Tabla 2. Actividades de la Atención Farmacéutica.⁶



A partir del entendimiento de este esquema, se pretende fortalecer las actividades orientadas al paciente, cuyo beneficio debe ser el objetivo principal del farmacéutico como profesional sanitario. Fernández-Llimós ha representado este esquema de actividades de un modo más explicativo, en el cual las actividades orientadas al paciente se engloban dentro de las actividades clínicas:

Tabla 3. Actividades de la Atención Farmacéutica.⁶



En el documento del Consenso sobre *Atención farmacéutica* se considera que la *Atención Farmacéutica* equivale al conjunto de servicios farmacéuticos orientados al paciente, es decir, todas aquellas funciones asistenciales que el farmacéutico puede ejercer, dentro de las cuales se encuentra el seguimiento farmacoterapéutico; el cual coincide con el concepto de *Pharmaceutical Care* propuesto por Hepler y Strand¹⁷.

“**Atención Farmacéutica** es la participación activa del farmacéutico para la asistencia del paciente en la dispensación y seguimiento de un tratamiento farmacoterapéutico, cooperando así con el médico y otros profesionales sanitarios a fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente. También conlleva la implicación del farmacéutico en actividades que proporcionen buena salud y prevengan las enfermedades”¹⁶.

“Dentro de la **Atención Farmacéutica** se distinguen actividades que podrían agruparse en el ámbito de la clínica por estar orientadas a la asistencia al paciente en el manejo de los medicamentos antes que al medicamento en sí, son actuaciones como la recomendación de medicamentos que no requieren prescripción médica, prevención de la enfermedad, educación sanitaria, Farmacovigilancia, seguimiento farmacoterapéutico personalizado y todas aquellas otras que se relacionen con el uso racional del medicamento”¹⁶.

En este documento¹⁶ se llega a la conclusión de que el término *Pharmaceutical Care* sea traducido literalmente como Seguimiento farmacoterapéutico personalizado del paciente y que es solo una parte del término más amplio y genérico de Atención Farmacéutica, además el documento de consenso equipara la denominación de Atención farmacéutica con la de servicios farmacéuticos orientados al paciente^{16, 17}.

La importancia de considerar estos conceptos radica en que se pueden adaptar a nuestro entorno como una forma de continuidad y de generalizar la práctica farmacéutica en este ámbito; actualmente, en varios países de centro y sur América como Colombia, Costa Rica, Argentina, y Brasil se ha tomado como ejemplo el trabajo realizado en España, en particular lo relacionado con el seguimiento farmacoterapéutico personalizado

y se han comprometido a impulsar éste modelo de práctica profesional ya que se han obtenido muy buenos resultados.^{18,19,20,21}

3.3 SEGUIMIENTO FARMACOTERAPEUTICO

La evolución de la profesión farmacéutica se fundamenta en la participación del farmacéutico dentro del equipo de salud con la obtención de alcanzar los objetivos terapéuticos que se pretende en cada paciente. Esta colaboración se puede realizar de manera amplia con la implantación del servicio de Seguimiento del Tratamiento Farmacoterapéutico personalizado. El seguimiento farmacoterapéutico (en adelante SFT) es un elemento necesario de la asistencia sanitaria y debe estar integrado con los otros elementos que conforman la **Atención Farmacéutica**. Este servicio es proporcionado para el beneficio directo del paciente y por lo tanto el farmacéutico es el responsable directo de la calidad de la asistencia. El SFT se realiza con los pacientes que pueden beneficiarse de él tras un acuerdo entre el farmacéutico, el médico y el paciente.^{16,22}

3.3.1 DEFINICIÓN DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO.

Una de las definiciones más adecuadas por ser la más completa y considerando que se ha realizado un consenso para la generalización del término por parte de los profesionales de la salud en un país desarrollado como España, es el concepto que se da en el documento de Consenso Español de Atención Farmacéutica¹⁶ emitido por el ministerio de Sanidad Español, en el se define **Seguimiento Farmacoterapéutico Personalizado** como: *“Práctica Profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos. Esto se realiza mediante la detección, prevención y resolución de Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM). Este servicio implica un compromiso, y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente”*.

La colaboración multidisciplinaria es indispensable para proporcionar una asistencia sanitaria global y completa. La participación del farmacéutico en la prevención, detección y resolución de problemas relacionados con los medicamentos es una responsabilidad ineludible debido a la morbilidad y mortalidad asociada a la utilización de medicamentos.

El adecuado desarrollo del SFT personalizado requiere de un esfuerzo especial de estudio y formación continua. El farmacéutico deberá desarrollar habilidades que le permitan mejorar las técnicas de comunicación con el paciente y con otros profesionales del equipo de salud, esta comunicación deberá ser de forma escrita y/o verbal. El servicio de SFT personalizado pretende los siguientes objetivos:

TABLA 4. Objetivos del Seguimiento Farmacoterapéutico. ²	
➤	Buscar la obtención de la máxima efectividad de los tratamientos farmacológicos.
➤	Minimizar los riesgos asociados al uso de medicamentos, y por tanto, mejorar la seguridad de la farmacoterapia.
➤	Contribuir a la racionalización del uso de los medicamentos como principal herramienta terapéutica de nuestra sociedad.
➤	Mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Para tener un buen entendimiento de estos objetivos es necesario que el farmacéutico tenga claro cuál es su función y misión a ejercer con el paciente. Por lo tanto, el farmacéutico como experto en medicamentos debe:²³

- Realizar seguimiento Farmacoterapéutico.
- Buscar, encontrar y documentar PRM, manifestados o no.
- Informar al médico de los PRM encontrados para tratar de resolverlos una vez valorado el beneficio-riesgo, y que el médico decida si seguir con el mismo tratamiento o realizar los cambios que considere oportunos.
- Documentar resultados.

Y el farmacéutico nunca debe, ya que no es el experto en enfermedades:

- Hacer anamnesis.
- Diagnosticar o pronosticar enfermedades.
- Prescribir medicamentos.
- Cambiar dosificaciones y pautas prescritas.
- Seguir la evolución de una enfermedad.

3.3.2 REQUISITOS DEL SERVICIO DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO PERSONALIZADO.

Para poder ofrecer el servicio de seguimiento farmacoterapéutico al igual que alguna otra actividad sanitaria, debe realizarse de forma normalizada y sistemática, para ello es necesario utilizar una secuencia metodológica la cual le permita contar con el conocimiento completo de una serie de datos personales y sanitarios relacionados con el paciente²⁴; esto se puede iniciar con la oferta del servicio.²⁵ La oferta y realización del SFT de un paciente concreto es un servicio novedoso y complejo que conlleva una serie de exigencias y requisitos para el farmacéutico, los cuales se mencionan a continuación:

- a) Compromiso del Farmacéutico con los resultados de la farmacoterapia en cada paciente. El farmacéutico de común acuerdo con el paciente asume la responsabilidad de haber puesto todos los medios a su alcance para que los medicamentos que el paciente utilice le produzcan los efectos beneficiosos para su salud.
- b) El farmacéutico debe de darle al paciente la garantía de continuidad en el servicio. Esto implica que el compromiso adquirido va a ser ofrecido y prestado mientras el paciente este de acuerdo con ello.
- c) Disponibilidad de información actualizada sobre el paciente y su tratamiento.
- d) Documentación y registro de la actividad, tanto de las intervenciones realizadas como de los resultados obtenidos.

3.3.3 DISEÑO DEL SERVICIO DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO PERSONALIZADO.

De acuerdo con los objetivos asistenciales que persigue y debe tener este servicio, el seguimiento del tratamiento farmacoterapéutico en un paciente debe diseñarse conforme a las siguientes premisas:

1. Debe disponerse de una metodología que asegure una práctica sistemática y que facilite el trabajo para mejorar o mantener el estado de salud del paciente, por lo que se necesita del diseño y desarrollo de procedimientos fácilmente aplicables en cualquier ámbito asistencial, que establezca un modo estructurado y ordenado de actuar.²⁶

2. El servicio deberá ser ofertado al paciente. Para ofertar el servicio se deberán establecer criterios de inclusión que permitan identificar a los pacientes más susceptibles de beneficiarse de este servicio. Debido a que la colaboración del paciente es imprescindible, es necesario informarle adecuadamente y obtener su consentimiento.

En México prácticamente se carece de una práctica establecida de la atención farmacéutica en farmacias de hospital y en el ámbito de las farmacias comunitarias esta carencia es más evidente, por lo que un paciente muy raramente demandará por sí solo éste servicio, ya que son pocos los que conocen las funciones del farmacéutico; esta es una realidad de nuestro entorno, por lo que los farmacéuticos interesados en el área deben realizar un mayor esfuerzo en proporcionar información adecuada respecto a las actividades que realiza el farmacéutico con el fin de motivar al paciente para que acceda a participar en él.

3. La necesidad de información detallada de los medicamentos que el paciente utiliza exige la apertura de una ficha farmacoterapéutica obtenida mediante una entrevista inicial e implica su adecuado mantenimiento posterior. En ésta debe constar como mínimo de los problemas de salud del paciente, los medicamentos que utiliza, y dependiendo de la enfermedad, valores clínicos de importancia.^{2,20,21}

4. El SFT implica satisfacer las necesidades del paciente en relación con los medicamentos. Para ello debe evaluarse la existencia de problemas relacionados con los medicamentos, o la posibilidad de su aparición. Esto exige el estudio de la situación concreta del paciente y de las posibles intervenciones farmacéuticas.

5. En el caso de detectar posibles problemas de salud relacionados con los medicamentos en ese paciente, debe producirse la intervención farmacéutica para prevenir o resolver dichos problemas. Cuando la intervención pudiera suponer una modificación del tratamiento prescrito por un médico, o ante cualquier otra circunstancia que lo recomiende, se establecerá comunicación con este, informándole del posible problema encontrado. El médico valorará la decisión a tomar en el contexto de la enfermedad de ese paciente.

6. Siempre se dará adecuada información al paciente y al médico de los problemas detectados y de las soluciones propuestas, respetando su autonomía de decisión.

7. Todas las actividades e intervenciones deben ser convenientemente registradas. El compromiso con los resultados de la intervención exige una evaluación rigurosa de los mismos.

3.4 SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN ONCOLOGÍA.

El seguimiento farmacoterapéutico es posible realizarlo a pacientes que padezcan cualquier patología, el farmacéutico debe estar capacitado para estudiar cada caso único y particular independientemente de la patología de la cual se trate, siempre con el único fin de colaborar en lo posible en el mejoramiento de la salud y de la calidad de vida del paciente.

El paciente que padece una enfermedad neoplásica requiere de una atención especial debido a la severidad de ésta enfermedad; en general, existen algunas características de los pacientes oncológicos que sirven de base para identificar las necesidades de atención farmacéutica, así mismo muchas de estas características

dependen del tipo de terapia que esté recibiendo el paciente. Desde el punto de vista farmacéutico, el tratamiento sistémico (quimioterapia antineoplásica) constituye el área de mayor interés; la quimioterapia es un tratamiento que inevitablemente está asociado con efectos adversos de gravedad variable, los cuales deben de ser prevenidos y tratados. Los medicamentos antineoplásicos se dosifican individualmente en función de las características de cada paciente y requieren ajustes relacionados con los parámetros hematológicos y bioquímicos así como por el grado de toxicidad de administraciones anteriores. Frecuentemente el número de medicamentos que un paciente oncológico recibe como parte del tratamiento es elevado (polifarmacia) por lo que el riesgo de que aparezcan interacciones se incrementa.

Para poder realizar un Seguimiento Farmacoterapéutico en pacientes oncológicos existen algunos aspectos que el farmacéutico debe considerar con gran interés, por ejemplo:

a) En los pacientes que acuden a recibir su terapia en el consultorio del médico se tiene cierta dificultad para tener el primer contacto con el paciente y obtener sus datos clínicos, lo cual podría dificultar el seguimiento.

b) Es necesario establecer una presencia continua del farmacéutico en el periodo en el cual el paciente se encuentra hospitalizado.

c) Se debe interactuar con el paciente oncológico teniendo claro que es complejo debido al entorno propio de la enfermedad lo que requiere un amplio entrenamiento.

d) Los requerimientos de formación para los farmacéuticos que realizan el seguimiento farmacoterapéutico deben ser muy altos pues se tendrá el contacto con especialistas en el tema como los oncólogos y los hematólogos, ya que de su preparación dependerá la expansión gradual de la participación e intervención farmacéutica.²⁷

Algunas recomendaciones al realizar el seguimiento farmacoterapéutico en oncología son:

- a) Revisar que las dosis prescritas correspondan con las del esquema original y que estén calculadas correctamente sin que sobrepasen la dosis máxima ni la dosis acumulada.
- b) Comprobar que no existan interacciones farmacológicas teniendo en consideración el tratamiento completo que recibe el paciente.
- c) Comprobar que las dosis se ajusten en función de la toxicidad de ciclos anteriores, de estudios hematológicos y bioquímicos y si se han considerado enfermedades concomitantes.
- d) Identificar posibles problemas relacionados con la administración y preparación de los medicamentos como por ejemplo la vía de administración, duración, y vehículos apropiados, estudiar los problemas de incompatibilidad.
- e) Comprobar que la pauta terapéutica incluye la medicación adyuvante apropiada para prevenir los efectos secundarios y en especial la pauta antiemética.
- f) Identificar las necesidades de información del paciente, especialmente las referentes a los posibles efectos secundarios, las orientadas a la automedicación.

3.5 EVOLUCIÓN DEL TÉRMINO “PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS” (PRM) HASTA “RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS AL USO DE LOS MEDICAMENTOS” (RNM).

Debido, en gran medida a que en la actualidad se tiene un gran número de medicamentos disponibles, la farmacoterapia se ha convertido en una herramienta terapéutica accesible y rápida, ya que es la forma más común de tratamiento,^{28,29} esta práctica no está exenta de riesgos, debido a la iatrogenia inherente al medicamento como a la secuencia de decisiones y acciones tomadas durante el proceso de su utilización

(proceso farmacoterapéutico). Esta conciencia de la existencia de problemas derivados de la utilización de medicamentos existe, por lo menos desde mediados del siglo pasado,³⁰ y ha obligado a darle una mayor importancia a este concepto denominado Problemas Relacionados con los Medicamentos.

La primera vez que se mencionó el concepto de Problemas Relacionados con los Medicamentos (en adelante PRM) probablemente fue en un trabajo de Bergman y Wiholm en 1981, en él se mencionaba que la farmacoterapia fallaba por dos motivos, uno: porque alcanza resultados no deseados, y dos: porque no alcanza los resultados deseados.⁶ Posteriormente en 1990 Strand et al desarrollaron el término en el artículo *“Problemas Relacionados con los Medicamentos: su estructura y su función”*³¹ y lo definen como **“una experiencia indeseable del paciente que involucra a la farmacoterapia y que interfiere real o potencialmente con el resultado deseado en el paciente”**, y en este mismo artículo establecen una clasificación sistemática la cual consta de ocho categorías. Tiempo después, prácticamente los mismos autores dan una definición ligeramente distinta en la que señalan que un PRM es **“cualquier suceso indeseable experimentado por el paciente que involucra o se sospecha que involucra un tratamiento farmacológico y que interfiere real o potencialmente con un resultado deseado del paciente”**, bajo las siguientes consideraciones, para que un suceso pueda ser considerado como PRM deben existir al menos dos condiciones^{12,31,32}:

- i) El paciente debe estar experimentando o debe ser posible que experimente una enfermedad o sintomatología, y
- ii) Que ésta patología debe tener una relación confirmada con la terapia farmacológica.

Posteriormente, en 1998, se publica un libro por parte del grupo de investigación del Instituto Peters en el que se realiza un desarrollo conceptual de Pharmaceutical Care y de Problemas Relacionados con Medicamentos; y definen PRM como: **“cualquier evento indeseable que presenta el paciente, y en el que está involucrado o se sospecha que lo está el tratamiento farmacológico y que interfiere de manera real o puede interferir en una evolución deseada en el paciente”** y se explica que el término

problema se refiere a algo que puede ser detectado, tratado o prevenido y se establecen nuevamente las dos condiciones mencionadas anteriormente para que un suceso pueda ser considerado como PRM.^{6,12,32}

A finales de 1998 en España se consideró esta corrección que se hizo del término y se llevó a cabo el primer consenso de Granada³³, en el que se define PRM como **“un problema de salud vinculado con la farmacoterapia y que interfiere o puede interferir con los resultados de salud esperados en el paciente”** entendiendo como problema de salud el concepto que previamente había definido el equipo CESCA: “todo aquello que requiere, o puede requerir, una acción por parte del agente de salud (incluido el paciente)”. Un problema de salud debe satisfacer tres criterios³²:

- a) Debe ser percibido por cualquier miembro del equipo de salud (incluido el paciente).
- b) Debe alejarse de lo normal, o mejor dicho, de lo deseable.
- c) Debe afectar a la salud del paciente.

En este primer consenso se clasificaron los PRM en base a las tres necesidades básicas de una farmacoterapia: indicación, efectividad y seguridad, agrupándose en seis categorías de PRM.

Debido a diferentes interpretaciones de la definición original de PRM fue necesario que el concepto y su clasificación se revisaran, por lo que se realizó un segundo consenso de Granada en el año 2002, en él se modificó el concepto y la clasificación y se aportó una definición más completa y clara de PRM:³⁰

Tabla 5. Definición de PRM de acuerdo al Segundo Consenso de Granada³⁰.

“Problemas relacionados con medicamentos son problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados”

Entendiendo por problema de salud la definición que la WONCA (World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners) proporciona: “cualquier queja, observación o hecho que el paciente y/o el médico reciben como una desviación de la normalidad que ha afectado, puede afectar o afecta a la capacidad funcional del paciente”.

La clasificación que se realizó en el segundo consenso de Granada sobre PRM toma en cuenta otras clasificaciones existentes, de las que se han realizado las siguientes consideraciones: a) una clasificación debe ser exhaustiva y, por lo tanto, categorías inespecíficas que en ocasiones se denominan como “otros”, no pueden ser aceptables; b) las clasificaciones que distinguen entre reacciones adversas y alergias no consideran que las segundas son una categoría de las primeras, por lo que son redundantes; c) las clasificaciones que contengan como una categoría las interacciones o las duplicidades o el incumplimiento (falta de adherencia), no consideran que estas son la causa de un posible fallo de la farmacoterapia y no un resultado. Esta clasificación consta de seis tipos, que a su vez se agrupan en tres categorías:

Tabla 6. Clasificación de PRM de acuerdo al Segundo Consenso de Granada.³⁰

CATEGORIAS	TIPOS
i) NECESIDAD	PRM tipo 1. El paciente sufre un problema de salud consecuencia de no recibir una medicación que necesita
	PRM tipo 2. El paciente sufre un problema de salud consecuencia de recibir un medicamento que no necesita
ii) EFECTIVIDAD	PRM tipo 3. El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inefectividad (falta de efectividad) no cuantitativa de la medicación
	PRM tipo 4. El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inefectividad (falta de efectividad) cuantitativa de la medicación
iii) SEGURIDAD	PRM tipo 5. El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad no cuantitativa de un medicamento
	PRM tipo 6. El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad cuantitativa de un medicamento

Entendiéndose que:

- Un medicamento es necesario cuando ha sido prescrito o indicado para un problema de salud concreto que presenta el paciente.
- Un medicamento es inefectivo cuando no alcanza suficientemente los objetivos terapéuticos esperados.
- Un medicamento es inseguro cuando produce o empeora algún problema de salud.
- Un PRM se considera cuantitativo cuando depende de la magnitud de un efecto.

Sin embargo se debe considerar que los PRM hay que entenderlos como resultados clínicos negativos derivados del uso o desuso de los medicamentos, por lo que no deben de ser confundidos con los problemas o fallos que tengan que ver con el proceso del uso de medicamentos entendidos como causas de PRM.

En el 2005 se publicó un artículo³⁴ en el que se realizó una revisión del concepto PRM y problemas de la farmacoterapia y sus relaciones con otros conceptos, como los resultados negativos de la medicación, en este artículo se explica como el término PRM ha sido ampliamente utilizado en la literatura pero no siempre representando al mismo concepto, además bajo las diversas definiciones y clasificaciones de PRM se han mezclado procesos (causas) y resultados; otro aspecto importante que se destaca en este artículo es la diversidad de términos que se han empleado para referirse a los PRM, tales como drug-related problems (DRP), drug therapy problems (DTP), medicine-related problems (MRP), medication-related problems (MTP), Pharmacotherapy failures o drug treatment failure, entre otros; estos aspectos condujeron a los autores (Fernández Limós y col.) a proponer el uso del nombre de **“resultados clínicos negativos asociados al uso de medicamentos”** que de forma abreviada se denominarían resultados negativos asociados a la medicación (RNM), considerando para esto que al emplear términos biomédicos que siendo comúnmente aceptados tendrían una mayor especificidad y no se presentarían a debate.

En febrero del 2004 en España, la Organización Farmacéutica Colegial impulsó la formación de un grupo de debate constructivo formado por representantes de distintas instituciones de todos los ámbitos de interés relacionados con la AF, este proyecto se denominó Foro de Atención Farmacéutica (FORO)²⁴. En el trabajo de revisión de conceptos y definiciones, los integrantes de FORO consideraron necesario separar de forma nítida a:

- Los problemas relacionados con el proceso de uso de medicamentos, y
- Los problemas ocasionados en la salud de los pacientes cuando el uso ha conducido a un resultado no esperado o no deseado.

Y se publicó un documento sobre PRM y RNM en el que proponen conceptos y definiciones³⁵, además se propone un listado, no exhaustivo ni excluyente de PRM y se puntualiza que para el análisis de los PRM, cualquiera que sea el listado que se utilice, se debe recordar que estos problemas se relacionaran con la necesidad, la efectividad y la seguridad del medicamento

3.5.1 DEFINICIÓN DE PRM DE ACUERDO A LA PROPUESTA DE FORO

En el artículo que realizó FORO como el primero de una serie de carácter informativo y divulgativo se da una propuesta de definición de RNM y se redefine el concepto de PRM según el Segundo Consenso de Granada como: **“Aquellas situaciones que en el proceso de uso de los medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación (RNM)”**; los PRM son elementos de proceso (entendiendo por tal todo lo que acontece antes del resultado), que suponen para el usuario de medicamentos un mayor riesgo de sufrir RNM. Además se propone la elaboración de un listado de PRM, no exhaustivo ni excluyente, y que por tanto podrá ser modificado con su utilización en la práctica clínica, además con la posibilidad de identificar la coexistencia de varios PRM en una misma situación, como posible causa de un resultado negativo de la medicación:

Tabla 7. Listado de Problemas Relacionados con los Medicamentos de acuerdo a la propuesta de FORO²⁴.

- Administración errónea del medicamento
- Características personales
- Conservación inadecuada
- Contraindicación
- Dosis, pauta y/o duración no adecuada
- Duplicidad
- Errores en la dispensación y prescripción
- Incumplimiento
- Interacciones
- Otros problemas de salud que afectan al tratamiento
- Probabilidad de efectos adversos
- Problema de salud insuficientemente tratado
- otros

3.5.2 DEFINICIÓN DE RNM DE ACUERDO A LA PROPUESTA DE FORO.

De acuerdo a lo considerado en el concepto de PRM propuesto por FORO, de igual manera se define Resultados Negativos Asociados a la Medicación (RNM) como: ***“los resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos”***. En este sentido se toma la definición de “resultado en salud” que Donabedian³⁶ definió como: *“cambio en el estado actual y futuro en de la salud del paciente que puede ser atribuido al antecedente de la atención medica”*. En el caso del uso de medicamentos, los profesionales de la salud esperan obtener un resultados positivo, ya sea por diagnostico, prevención, curación o control de la enfermedad. Cuando estos objetivos no se alcanzan o cuando como consecuencia de la utilización de un medicamento aparece un nuevo problema de salud, es cuando se puede afirmar que existe lo que se ha denominado como un resultado negativo asociado a la medicación (RNM)³⁵.

3.5.3 CLASIFICACION DE RNM

La clasificación de los resultados negativos asociados a la medicación es similar a la establecida para los PRM propuesta en el Segundo Consenso de Granada. Para su clasificación es necesario considerar tres premisas con las que ha de cumplir la farmacoterapia utilizada en los pacientes: **necesaria** (debe existir un problema de salud que justifique su uso), **efectiva** (debe alcanzar los objetivos terapéuticos planteados cuando se instauró) y **segura** (no debe producir ni agravar otros problemas de salud); el RNM se clasifica en función de cuál de estas premisas no cumple el medicamento o medicamentos.

Tabla 8. Clasificación de resultados negativos asociados a la medicación³⁵.

NECESIDAD	Problema de salud no tratado. El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.
	Efecto de medicamento innecesario. El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.
EFFECTIVIDAD	Inefectividad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.
	Inefectividad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.
SEGURIDAD	Inseguridad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.
	Inseguridad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

Con respecto a la clasificación de los PRM del Segundo Consenso de Granada (tabla 6), la propuesta para los resultados negativos asociados a la medicación presenta las siguientes diferencias²⁶:

- Desaparece el término PRM.
- Desaparece la numeración que se asociaba a cada tipo de PRM.
- En el enunciado de los resultados negativos asociados a la medicación se sustituye la palabra “consecuencia” por “asociado”, evitando así una relación causal directa.

3.5.4 TIPOS DE PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS

Desde el punto de vista del proceso farmacoterapéutico y teniendo en cuenta la secuencia cronológica de sucesos potenciales en la que el paciente experimenta, o podría llegar a experimentar, algún suceso indeseable asociado a la medicación que interfiere o podría interferir con los resultados deseados, es posible distinguir tres tipos de PRM.^{2,31,37}

PRM potencial: Ocurren cuando el paciente podría llegar a experimentar algún suceso indeseable que podría interferir con los resultados deseados. Es probable que ocurra (algo que el paciente está en riesgo de desarrollar) si el farmacéutico no realiza una intervención.

PRM real: Se identifica cuando el paciente está experimentando un suceso indeseable, relacionado con la farmacoterapia, que interfiere o podría interferir con los resultados deseados, es decir, que está ocasionando ya o podría ocasionar morbilidad en el paciente. Un problema real es el que ya ha ocurrido y de este modo el farmacéutico debe intentar arreglarlo.

PRM declarados: Son aquellos posibles problemas relacionados con el medicamento, en los cuales la re exposición los vuelve a producir. El problema está entonces bien identificado y se considera declarado.

3.6 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS POR MEDICAMENTOS (AAM).

Los acontecimientos adversos producidos por medicamentos (AAM) son un elemento relevante que afecta directamente a la calidad asistencial sanitaria y la seguridad del paciente³⁸.

3.6.1 DEFINICIÓN DE AAM.

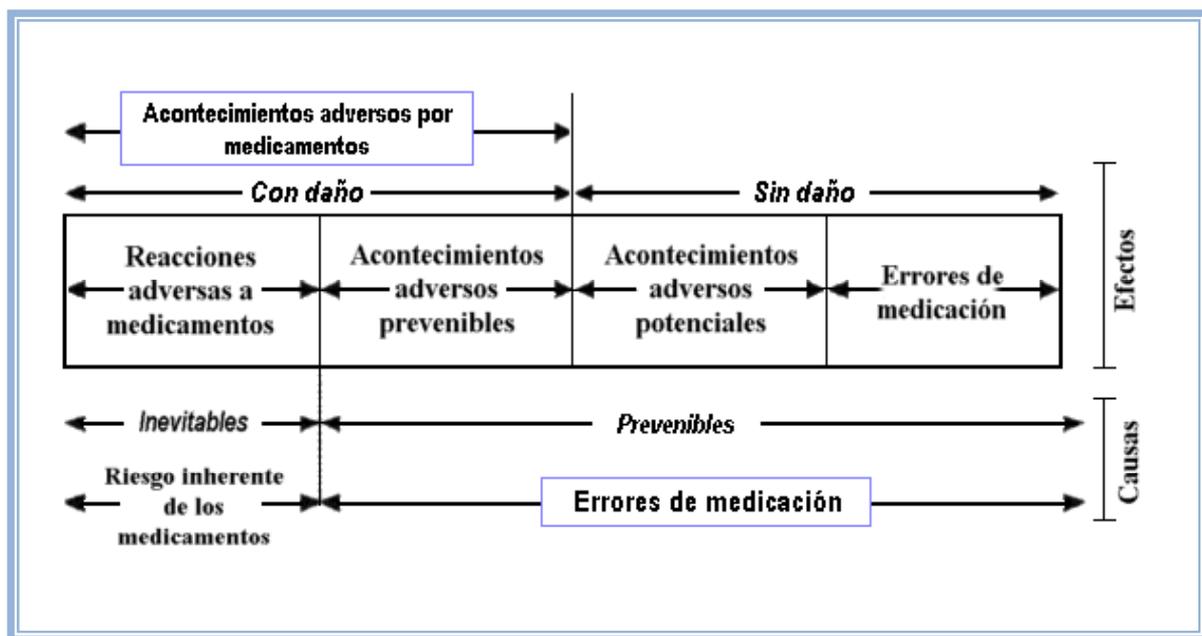
Un acontecimiento adverso por medicamentos (AAM) ha sido definido como “cualquier daño, leve o grave, causado por el uso terapéutico de un medicamento o por la

falta de uso". Los acontecimientos adversos se pueden clasificar en dos tipos según sus posibilidades de prevención:^{39,40}

a) AAM prevenibles, son aquellos causados por errores de medicación. Suponen por lo tanto daño y error.

b) AAM no prevenibles, son aquellos que se producen a pesar del uso adecuado de los medicamentos (daño sin error) y se corresponden con las denominadas Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM). En cualquier caso, este concepto implica que el paciente experimenta las consecuencias (efecto clínico o morbilidad) del PRM.

Figura 1. Relación entre Acontecimientos Adversos por Medicamentos (AAM), Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) y Errores de Medicación (EM).^{39,40}



Los errores de medicación son en sí mismos la causa de un efecto, mientras que los AAM indican un resultado de daño para el paciente, como consecuencia de un error (AAM prevenible) o no (RAM).

Un acontecimiento adverso potencial (AAM potencial) es un error de medicación grave que podría haber causado un daño, pero que no lo llegó a causar, bien por suerte o

bien porque fue interceptado antes de que llegara al paciente. El análisis de los AAM potenciales es útil porque permite identificar tanto los puntos donde falla el sistema y se producen los errores de medicación como los puntos donde funciona y los errores se consiguen interceptar y evitar.³

3.7 ERRORES DE MEDICACIÓN (EM).

Un error de medicación (EM) se define como “cualquier incidente prevenible, que puede causar daño al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos cuando estos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionadas con los procedimientos, con la práctica profesional, con el medicamento o con los sistemas, incluidos fallos en la prescripción, comunicación, preparación, etiquetado, envasado, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento de la evolución del paciente y utilización”^{2,3,39,40}. Esta definición expresa el carácter prevenible de los errores y el hecho de que suponen cualquier fallo que se produce en cualquiera de los procesos del sistema de utilización de los medicamentos.

Algunas definiciones anteriores consideraban solo como EM a las desviaciones o diferencias entre la orden médica y la medicación recibida realmente por el paciente, y se centraban principalmente en los errores de transcripción, dispensación y administración³. La definición actual incluye los errores de prescripción y seguimiento, ya que estos son los errores que se detectan en mayor proporción y son los responsables de los acontecimientos adversos de mayor gravedad para los pacientes.

Entre las causas conocidas de los EM destacan la falta de información y formación sobre el uso correcto del medicamento o información sobre el paciente, en el momento de la toma de decisiones farmacoterapéuticas (posología, preparación, administración y monitorización). Otras causas son la manera de pensar de los profesionales sanitarios, la falta de atención y memoria de corto plazo y la falta de comprobaciones e incumplimiento de tareas son causas frecuentes de los EM.

3.7.1 CLASIFICACIÓN DE ERRORES DE MEDICACIÓN.

Existen diferentes propuestas para clasificar los EM, todas ellas son muy similares y coinciden en considerar imprescindibles diferentes aspectos al documentar los EM, de estos destacan:²

- Medicamento o medicamentos implicados.
- Tipo de EM.
- Fase del sistema de utilización de medicamentos en que se produce.
- Causa próxima o inmediata.
- Causa remota (fallo del sistema).
- Personal implicado.
- Si alcanza o no al paciente.
- Gravedad (repercusiones clínicas reales o previstas en el paciente).

Se pueden identificar dos tipos de EM, 1) Errores de Medicación potenciales, y 2) Errores de medicación reales:

1) Errores de Medicación potenciales. Son aquellas circunstancias o acontecimientos con capacidad de causar un error, por ejemplo, similitud en el etiquetado o envasado de dos medicamentos, o condiciones de almacenamiento en el servicio de farmacia (SF) o la unidad de hospitalización (UH), que pueden dar lugar a EM².

2) Errores de medicación reales. Son los errores que ya se han producido, en cualquiera de sus fases, en el momento en el que se identifican, independientemente de que alcancen al paciente o no, pudiendo ser causa de un PRM².

Para la documentación de estos errores se considera el tipo, la fase del proceso farmacoterapéutico en la que se detectan y las posibles causas. Esto se representa en la siguiente tabla:

Tabla 9. Tipos de errores de medicación, fases y posibles causas.²
 (SIDIM= sistema integral de dispensación individualizada de medicamentos, SF= servicio de farmacia, UH= unidad de hospitalización)

Tipo de EM	
1. Dosis () Omitida () Duplicada () Errónea 2. Medicamento () Omitido () Erróneo 3. Horario de administración 4. Intervalo posológico	5. Vía de administración () Intravenosa () Oral () Otras 6. Velocidad de administración 7. Método de administración 8. Condiciones de preparación 9. Duplicidad 10. Duración del tratamiento 11. Otro
Fase	
1. Prescripción 2. Validación farmacéutica 3. Transcripción 4. Preparación	5. Dispensación 6. Administración 7. Seguimiento 8. Desconocida
Causa próxima (inmediata)	
1. Falta de conocimiento sobre el medicamento o tratamiento 2. Falta de conocimiento sobre el paciente 3. Incumplimiento de normas/protocolos 4. Fallos memoria/descuidos 5. Prescripción ilegible/incompleta 6. Identificación del paciente	7. Revisión de prescripción 8. Transcripción en UH 9. Transcripción en SF 10. Preparación en UH 11. Preparación en SF 12. Revisión de la dispensación en SIDIM 13. Uso de equipos de administración 14. Seguimiento inadecuado
Causa remota (fallo del sistema)	
1. Difusión de información 2. Logística (recepción prescripciones, altas...) 3. Prescripción manual 4. Prescripción informatizada 5. Transcripción manual 6. Transcripción informatizada 7. Almacenamiento de medicamentos	8. Comunicación Inter/intra servicios 9. Falta de estandarización de procedimientos 10. Dotación de personal/asignación de tareas 11. No determinada 12 Otra

3.8 REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM).

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son los efectos no deseados y nocivos en el curso de la enfermedad, de una forma de dosificación de un medicamento o de una fórmula magistral, utilizada a dosis e indicaciones correctas. La Organización Mundial de la Salud en el informe técnico N° 425 que señala que: las reacciones adversas (RAM) son cualquier respuesta a un fármaco que sea nociva e indeseable y que se observa tras la administración de una dosis normalmente utilizada en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de las enfermedades o bien para modificar una función biológica^{41,42,43,44,45,46}.

Las reacciones adversas a medicamentos son el resultado de una interacción entre el medicamento administrado y algunas características, inherentes o adquiridas, del paciente y que determinan el patrón individual de respuesta a los medicamentos. Por lo tanto, existen factores predisponentes tanto del medicamento como del paciente que intervienen en la aparición de las RAM (tabla 15)^{42,47}.

Cuando se utiliza la expresión PRM, muchos profesionales la interpretan inadecuadamente como sinónimo de RAM. Ambos acrónimos corresponden a conceptos muy diferentes en el ámbito de la farmacoterapia. Una RAM es tan solo una de las causas de PRM (descritos anteriormente) que pueden impedir que un paciente obtenga un beneficio pleno del tratamiento farmacológico, sin embargo, las RAM son las causas de PRM mas estudiadas y cuantificadas por los profesionales sanitarios^{2,12}.

Tabla 10. Factores que predisponen la aparición de RAM.⁴⁷

Factores relacionados con el medicamento:	Factores relacionados con el paciente:
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Grado de polaridad ➤ Mecanismo de acción ➤ Potencialidad adictógena ➤ Potencialidad alérgica ➤ Propiedades ácidas y básicas ➤ Absorción de luz ultravioleta ➤ Degradación del medicamento ➤ Pureza del fármaco ➤ Vía de administración del fármaco ➤ Numero de fármacos administrados ➤ Dosis y duración del tratamiento ➤ Adición de efectos farmacológicos ➤ Combinación con coadyuvantes ➤ Frecuencia de administración 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Edad ➤ Estado fisiológico ➤ Peso y composición corporal ➤ Sexo ➤ Grupo sanguíneo ➤ Variabilidad biológica (herencia genética) ➤ Dotación enzimática ➤ Estado nutricional ➤ Determinadas patologías ➤ Uso simultaneo de otros fármacos

3.8.1 CLASIFICACIÓN DE RAM.

No existe un criterio unánime sobre cómo deben clasificarse las reacciones adversas a medicamentos. Pueden clasificarse según las manifestaciones clínicas, según la rapidez de aparición de los síntomas después de la administración del fármaco, según la presencia demostrable de anticuerpos o su ausencia, o según la gravedad que provocan^{48,49}.

3.8.1.1 Clasificación según la gravedad que provocan.

De acuerdo a la gravedad que provoca la RAM, su clasificación es la siguiente⁴²:

- **Leve:** no requiere tratamiento o de algún antídoto.
- **Moderada:** requiere un cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente requiere la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.

- **Grave:** constituye una amenaza para la vida del paciente, requiere la administración de un tratamiento específico y la suspensión del medicamento responsable de la reacción adversa.
- **Letal:** contribuye directa e indirectamente a la muerte del paciente.

3.8.1.2 Clasificación según la dependencia con la dosis.

Las reacciones adversas dependen de muchas variables, otra manera de clasificarlas es en relación a la dosis, así tenemos dos tipos^{41,42}:

1) Reacciones dosis-dependientes. También se conocen como reacciones tipo I o tipo A, y es el tipo de reacción más común; la intensidad de la reacción depende de la dosis que se administre, es decir, la frecuencia y gravedad de estas reacciones son directamente proporcionales a la dosis administrada y por lo tanto se pueden prevenir o tratar mediante un ajuste en la dosis según las necesidades de la terapia.

2) Reacciones dosis-independientes. Conocidas como reacciones de tipo II o tipo B; este tipo de reacciones no son predecibles, son menos comunes pero de presentarse son de mayor gravedad que las anteriores, se deben a un incremento en la susceptibilidad del paciente a causa de una variante farmacogenética o una alergia adquirida.

3.8.1.3 Clasificación según su naturaleza y mecanismo de producción (clasificación de Plutarco Naranjo).

Esta es la forma tradicional de clasificar las reacciones adversas a los medicamentos⁴⁸:

GRUPO I: Reacciones de tipo tóxico

1. Reacciones por intoxicación.
2. Reacciones idiosincráticas.

GRUPO II: Efectos colaterales o secundarios.

1. Un mismo efecto producido por distintos fármacos.
2. Efectos producidos por un mismo grupo farmacológico.

GRUPO III: Reacciones por distorsión del metabolismo normal.

1. Por alteraciones enzimáticas.
2. Por deficiencias inducidas.

GRUPO IV: Reacciones por acostumbramiento.

1. Hábito (dependencia psíquica).
2. Adicción (dependencia física).

GRUPO V: Reacciones por sensibilización

1. Reacciones alérgicas:
 - a) Reacciones de tipo inmediato.
 - b) Reacciones de tipo tardío.
2. Reacciones anafilácticas.
3. Trastornos alergosimiles por liberación de histamina.

GRUPO VI: Reacciones fotoinducidas.

1. Fenómenos fototóxicos.
2. Fotosensibilización.

GRUPO VII: Reacciones teratógenas y embriotóxicas.

1. Efectos teratógenos.
2. Toxicidad embriotrópica.
3. Toxicidad neonatal.
4. Toxicidad selectiva en el recién nacido.

3.8.1.4 Clasificación según el tiempo de aparición.

De este tipo se tienen tres clases⁴¹:

1) Inmediatas: se presentan en los primeros sesenta minutos, pueden producir urticaria, angioedema, broncoespasmo.

2) Aceleradas: se presentan después de 1 a 72 horas, aparece urticaria, angioedema, prurito, edema laríngeo y broncoespasmo.

3) Tardías: se presentan después de tres días o mas después de iniciar el tratamiento, puede aparecer urticaria, angioedema, exantema morbiliforme y otros.

3.9 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS (IF).

Una interacción farmacológica o medicamentosa se puede definir como cualquier alteración, en el sentido que sea, de la respuesta a la acción o los efectos de un fármaco por la administración previa, simultánea, secuencial o alternativa de otro u otros fármacos, sustancias fisiológicas y sustancias exógenas no farmacológicas. El resultado de una interacción puede ser la intensificación, latencia, duración o la disminución de los efectos de uno o de ambos fármacos o la aparición de un nuevo efecto que no hubieran generado ninguno de los fármacos por si solos, y que pudiera ser el origen de una reacción adversa o la potenciación del efecto terapéutico, es decir, se puede presentar un efecto deseable o indeseable (perjudicial) en la respuesta del organismo a un fármaco^{41,47,50,51,52,53,54}.

El empleo simultáneo de varios fármacos (terapéutica de combinación o polifarmacia) suele ser esencial para alcanzar ciertos objetivos terapéuticos o para tratar enfermedades coexistentes. Es decir, un medicamento puede darse para potenciar o incrementar los efectos terapéuticos de otro y para reducir la toxicidad o los efectos colaterales. A este tipo de incompatibilidad se le conoce como interacciones beneficiosas en las cuales existe un incremento de la efectividad terapéutica, como sucede en el tratamiento del cáncer.^{8,54,55}

La incidencia de las interacciones farmacológicas varía notablemente según una amplia gama de factores, uno de ellos es el entorno clínico en el cual se produce la terapéutica, ya que es más habitual la polifarmacia a nivel hospitalario o para el tratamiento de ciertos grupos de enfermedades que a nivel ambulatorio (extrahospitalario); en el caso de los pacientes hospitalarios es más comprometido que los ambulatorios, debido a la situación fisiopatológica en la cual se encuentran, por lo que las consecuencias clínicas de las interacciones son potencialmente más importantes. Los factores que contribuyen a la presencia de interacciones farmacológicas se pueden clasificar en dos grupos: a) factores ligados a la terapéutica, entre los cuales se

encuentran: el entorno clínico, la actividad farmacológica múltiple de los medicamentos empleados, la prescripción múltiple, la automedicación, el incumplimiento terapéutico y el consumo de alcohol, tabaco o sustancias farmacológicas de abuso; y b) factores ligados al paciente como la edad, características genéticas, presencia de alguna patología específica, dieta y estado nutricional, obesidad (están ligados a la capacidad de depuración renal y la cantidad de albúmina plasmática presente en el organismo)^{41,50}.

3.9.1 CLASIFICACIÓN DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

Una primera clasificación de las interacciones farmacológicas se basa en el momento en el cual se presentan; de esta manera tenemos las interacciones^{47,56,57}:

3.9.1.1 Interacciones *in vitro* (fuera del organismo).

Las interacciones *in vitro*, también son conocidas como incompatibilidades o interacciones de carácter farmacéutico, ocurren fuera del organismo, antes de ser administrados los medicamentos (por ejemplo cuando se mezclan en recipientes para administración intravenosa, en jeringas, etcétera), y se refieren a las incompatibilidades de tipo fisicoquímico, y a su vez se dividen en:^{47,57}

a) Incompatibilidades químicas. Ocurren cuando se mezclan dos o más medicamentos y los constituyentes de estos (principios activos y excipientes) reaccionan entre sí (interacción por mecanismos químicos), presentándose un producto inadecuado debido a la destrucción o degradación irreversible de los principios activos y formación de sustancias tóxicas^{52,53,56}. Se manifiestan por precipitación, cambio de color, turbidez, formación de gas, pérdida de vacío, floculación, gelificación y sorción^{53,56}.

Tabla 11. Factores relacionados con las incompatibilidades químicas⁵³.

<ul style="list-style-type: none"> ➤ pH ➤ Concentración ➤ Grado de ionización ➤ Naturaleza química ➤ Fotólisis 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Temperatura ➤ Hidrólisis ➤ Catálisis por glucosa ➤ Fenómenos redox ➤ Epimerización
---	--

b) Incompatibilidades físicas. Se lleva a cabo cuando dos o más medicamentos líquidos presentan alguna modificación en sus características, responden en su origen en un fenómeno físico o fisicoquímico, generalmente son visibles y pueden manifestarse por precipitación, cambio de color, formación de espuma, formación de gas, pérdida de vacío, turbidez, nebulización⁵³.

Tabla 12. Factores fisicoquímicos y técnicos relacionados con las incompatibilidades físicas^{53,56}.

<ul style="list-style-type: none"> ➤ pH ➤ Carácter ácido base ➤ Excipiente ➤ Formación de complejos 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Fenómenos de sorción ➤ Homogeneidad de la mezcla intravenosa ➤ Efecto salino, floculación ➤ Gelificación.
---	--

3.9.1.2 Interacciones *in vivo* (dentro del organismo).

También son conocidas como interacciones farmacológicas o terapéuticas. Este tipo de interacción surge cuando los fármacos interactúan en el organismo de un individuo; se pueden clasificar de acuerdo a su naturaleza, en⁵⁸:

1.- Interacciones Farmacocinéticas.

Este tipo de interacciones se presentan cuando un fármaco afecta o altera a nivel de absorción, distribución, biotransformación y/o eliminación de otro fármaco, por lo que modifica la latencia, intensidad y duración del efecto farmacológico, es decir, no se modifica el tipo de respuesta, solo varía su magnitud y su duración^{41,52}.

i) Interacciones en nivel de la absorción. Se presentan inmediatamente después de que se administraron los fármacos por cualquier vía; estas interacciones conducen a efectos como los son el aumento o reducción de la velocidad de absorción y aumento o disminución de la cantidad total de fármaco absorbida, dando como consecuencia que la fracción absorbida sea equivalente a una dosis menor o mayor a la necesaria, que no se alcancen los niveles plasmáticos terapéuticos, retraso de la aparición del efecto terapéutico o que el efecto terapéutico se vea prolongado durante más tiempo del necesario^{42,47,50}.

Tabla 13. Mecanismos de producción de Interacciones Farmacológicas a nivel de la absorción^{42,50}.

- Alteración en el pH.
- Formación de complejos.
- Alteración del peristaltismo (motilidad intestinal o vaciamiento gástrico).
- Efectos de los alimentos.
- Cambios en el efecto del primer paso.
- Adsorción de medicamentos.
- Alteraciones en la mucosa y flora gastrointestinal normal.

ii) Interacciones en nivel de la distribución. Este tipo interacciones ocurre básicamente a nivel de la unión o fijación a proteínas plasmáticas y tisulares, perfusión sanguínea tisular (flujo sanguíneo) y transporte al interior de la célula^{41,42,47,50}. Un medicamento puede desplazar a otro de su sitio de fijación dependiendo de la constante de afinidad

(Ka) y de la concentración de cada uno de los medicamentos se puede establecer una competición por el sitio de fijación siendo desplazados aquellos fármacos con menor afinidad o con menor concentración; esto provoca un incremento de los niveles de fármaco libre en sangre. La gran mayoría de los fármacos deben cruzar una serie de membranas antes de alcanzar su sitio receptor, para esto se requiere de un transporte a través de la célula, el transporte puede ser afectado por la presencia de otros fármacos que son capaces de aumentar la permeabilidad de la membrana celular^{42,50}.

iii) Interacciones en nivel de la biotransformación (metabolismo). Este tipo de interacciones tiene gran importancia clínica, ya que la intensidad y efecto de muchos fármacos dependen de la rapidez de su metabolismo, estas interacciones se pueden dar por dos mecanismos: inducción (aceleración) o inhibición enzimática (disminución). Las interacciones en el metabolismo son las que tienen mayor repercusión clínica^{41,47,50}.

iv) Interacciones en nivel de la excreción. Una parte importante de los medicamentos se excretada sin modificarse, la forma más común es por la orina. Existen tres mecanismos básicos de excreción urinaria: filtración glomerular, reabsorción tubular pasiva y reabsorción tubular activa. La mayoría de las interacciones en este nivel se presentan por una disminución de la excreción renal del o los fármacos involucrados teniendo como consecuencia un incremento de las concentraciones plasmáticas; los mecanismos más importantes que participan en estas interacciones son: las alteraciones en el flujo sanguíneo glomerular, cambios en los gradientes osmóticos o del pH dentro de los túbulos, o la competencia por los sistemas de transporte tubular^{41,47,50}.

2.- Interacciones Farmacodinámicas.

En este tipo de interacciones interviene la competencia entre dos o más fármacos por el mismo receptor, además, cuando un fármaco o sus metabolitos activos llegan a un receptor biológico o al sitio donde ejerce su efecto, puede ocurrir que un segundo fármaco altere el efecto farmacológico del primero; las interacciones farmacodinámicas también se pueden dar a nivel de procesos moleculares subyacentes a la activación de los

receptores, o a nivel de sistemas fisiológicos distantes que se contrarrestan o contraponen entre sí. Los efectos resultantes pueden ser sinérgicos o antagónicos. La probabilidad de observar una interacción de este tipo es mayor en relación con el número de factores que regulan el efecto^{42,50,51,52,54}. Este tipo de interacciones se dividen en^{54,59}:

- a) Interacciones directas.** Son las que se dan a nivel del receptor farmacológico: en este nivel dos o más fármacos pueden actuar como agonistas o como antagonistas. A su vez se dividen en seis tipos de interacciones directas⁵⁴:
- i. **Antagonismo fisiológico.** Dos fármacos agonistas que actúan sobre receptores diferentes produciendo efectos opuestos.
 - ii. **Antagonismo farmacológico competitivo.** Ocurre cuando dos fármacos con efectos opuestos actúan sobre el mismo receptor 1 (receptor para el fármaco agonista y antagonista). Este tipo de antagonismo se puede disminuir o eliminar al incrementar la dosis del fármaco agonista, es pues, reversible.
 - iii. **Antagonismo farmacológico no competitivo.** El fármaco antagonista bloquea el efecto del agonista más allá del sitio receptor, o sea en la cadena de reacciones que desencadena el agonista para producir un efecto (el antagonista actúa en un sitio diferente del receptor dentro del sistema efector).
 - iv. **Agonismo parcial.** El fármaco se une al receptor y produce una respuesta subóptima.
 - v. **Densibilización de los receptores.** Es la pérdida de la respuesta de una célula a la acción de un ligando como consecuencia de la acción de ese ligando sobre la célula, de esta manera la célula se protege de la estimulación excesiva o prolongada del fármaco agonista. Cuando se desarrolla de manera rápida se llama taquifilaxia y cuando lo hace de manera crónica tolerancia.
 - vi. **Hipersensibilidad del receptor.** Incremento de la respuesta de la célula a la acción de un ligando como resultado de la falta de acción del ligando sobre la célula. Se puede producir por aumento del número de receptores porque aumente sus síntesis o disminuya su degradación.

b) Interacciones indirectas. En estos casos, se pueden tener interacciones con aplicaciones terapéuticas o se pueden tener consecuencias tóxicas; estos efectos son la consecuencia de la interacción de efectos y no de mecanismos.

3.10 ADHERENCIA AL TRATAMIENTO (CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO).

Para definir el incumplimiento (falta de cumplimiento) del tratamiento farmacológico se han empleado diversos términos, tales como observancia, colaboración, cooperación, concordancia entre otros, aunque no existe un consenso general en su definición, actualmente se emplean indistintamente los términos adherencia y cumplimiento del tratamiento farmacológico para hacer referencia a la correcta toma de medicamentos por parte del paciente. Algunos autores prefieren llamarle adherencia al tratamiento ya que, consideran que define una actitud del paciente y que refleja un compromiso con respecto a la medicación prescrita por el médico con una participación activa en la elección y mantenimiento del régimen terapéutico, es decir, el profesional respeta y tiene en cuenta las creencias y deseos del paciente. La adherencia supone un acuerdo sobre los objetivos del tratamiento y responsabilidades. En este trabajo se emplearán indistintamente los términos adherencia y cumplimiento^{12,60.61.62}.

Una mala adherencia (incumplimiento) incluye aspectos como la omisión de tomas, la reducción o incremento de la dosis prescrita, no respetar los intervalos o frecuencias de administración en relación con las comidas u otras circunstancias. La adherencia incorrecta se puede dividir en incumplimiento intencionado o intencional y en incumplimiento no intencionado o no intencional^{12,60.61.62}.

Incumplimiento intencional (voluntario): los pacientes toman decisiones consientes de no seguir las recomendaciones e instrucciones aportadas sobre el tratamiento farmacológico; es el tipo de incumplimiento más frecuente y puede tener diversas causas.

Incumplimiento no intencionado (involuntario), los pacientes quieren cumplir pero tienen una serie de razones o motivos que les impiden hacerlo.

Tabla 14. Algunos motivos que ocasionan los tipos de incumplimiento⁶⁰.
Motivos en incumplimiento intencional.
<ul style="list-style-type: none">➤ Los efectos negativos que provocan los medicamentos➤ Los posibles conflictos que aparecen con el estilo de vida del paciente.➤ La desconfianza en el sistema sanitario.➤ El ajuste de la dosis del tratamiento prescrito o indicado.
Motivos en incumplimiento no intencional.
<ul style="list-style-type: none">➤ La falta de conocimiento o información sobre el medicamento.➤ El régimen terapéutico es demasiado complejo.➤ Los fallos de memoria a la hora de tomar los medicamentos.➤ La incapacidad para auto-administrarse los medicamentos.➤ El paciente no adquiere el medicamento y por lo tanto retrasa el comienzo del tratamiento por razones económicas.➤ El paciente comienza el tratamiento y lo abandona total o parcialmente por razones económicas.➤ Dificultades con el envase.

3.10.1 FACTORES ASOCIADOS A LA ADHERENCIA.

La adherencia es un fenómeno que depende principalmente de cinco tipos de factores que pueden actuar tanto positivamente como negativamente^{12,60,63}:

i) Factores atribuidos al individuo: edad, sexo, características genéticas (raza), estado civil, religión, estudios, ocupación, así como el nivel cultural y situación económica estable, además, un factor de gran importancia es la personalidad del paciente, actitud frente a la enfermedad y su motivación para mejorar su salud, la percepción de gravedad y el conocimiento de la enfermedad padecida. Se sabe que la inestabilidad emocional, la depresión, la personalidad agresiva, el carácter hipocondríaco o los delirios de grandeza

están asociados con el incumplimiento. Por otro lado, se ha aceptado que el incumplimiento es menor en las edades extremas, tanto en niños como en adultos mayores.

ii) Factores atribuidos a la enfermedad: algunas enfermedades pueden cursar de forma asintomática o poco sintomática y la aceptación y adherencia al tratamiento en cada una de estas etapas puede ser diferente, también dependerá de problemas de salud agudos o crónicos, enfermedades recurrentes. En general, la adhesión al tratamiento es mayor cuanto más aguda y sintomática es una enfermedad y también cuanto mayor es la percepción de la enfermedad por parte del paciente.

iii) Factores atribuidos al régimen terapéutico: La adherencia al tratamiento está asociada al número de fármacos (mayor incumplimiento con politerapia), la frecuencia de administración (a mayor frecuencia mayor incumplimiento), cuando el tratamiento es de tiempo prolongado (a mayor duración mayor incumplimiento), características organolépticas, forma farmacéutica, vía de administración, costo del medicamento, dificultad en el manejo de envases, además, algunos medicamentos se encuentran condicionados a la presencia o ausencia de alimentos en el momento de la toma.

iv) Factores atribuidos al entorno familiar y social: están relacionados con una baja o deficiente comunicación entre sus miembros, así como creencias, culturas y conductas, condicionan fallos en la adherencia a los tratamientos farmacológicos.

v) Factores atribuidos al equipo asistencial: dependen en gran medida de la relación que se establece entre el equipo asistencial y el paciente, de tal forma que la confianza, continuidad, accesibilidad, flexibilidad y confidencialidad son factores que influyen favorablemente. Probablemente los factores más importantes son la proporción de información detallada, adecuada y la toma de decisiones conjuntas dentro de un ambiente de confianza mutuo, ya que el cumplimiento terapéutico no depende únicamente del paciente o del profesional sanitario, sino que es una responsabilidad compartida por los dos, por lo que requiere de una comunicación entre ambos. La comunicación no

necesariamente debe ser de forma oral, también se puede presentar de forma escrita, lo cual le facilita al paciente recordar las instrucciones recomendadas.

Figura 2. Los cinco grupos principales de factores asociados a la adherencia⁶³.



Algunos de los factores que pueden ayudar positivamente a incrementar el cumplimiento del tratamiento son:

Tabla 15. Factores asociados positivamente a la adherencia^{12,60}.
<ul style="list-style-type: none">➤ Percepción por parte del paciente de la gravedad de la enfermedad.➤ Susceptibilidad percibida hacia la enfermedad.➤ Efectividad percibida del tratamiento➤ Confianza en el médico.➤ Grado de satisfacción de la relación médico paciente.➤ Aumento del tiempo empleado con el paciente y sus familiares.➤ Instrucciones escritas.

Se debe tener en cuenta que todos los motivos y factores por los cuales no se da una correcta adherencia al tratamiento pueden servir para generar una estrategia para mejorarla. Algunas recomendaciones para hacerlo son: a) Realización de entrevistas hábiles, b) Investigar las creencias del paciente y ofrecer soluciones a los inconvenientes que presente, c) Utilizar estrategias para incrementar la memoria del paciente, d) Reducir la complejidad del régimen, e) Adaptar el régimen terapéutico a la situación del paciente, f) Utilizar recordatorios, ejemplos sencillos, forzar intercambios de preguntas y respuestas: motivar, g) Obtener el apoyo familiar, h) Monitorizar al paciente cada cierto tiempo.

3.10.2 CONSECUENCIAS DEL INCUMPLIMIENTO.

El incumplimiento terapéutico va a tener numerosas consecuencias en los pacientes y sus repercusiones son muy variables, por ejemplo infecciones difíciles de tratar, aumento de los ingresos hospitalarios, muertes por enfermedades cardiovasculares, entre otros problemas de salud. Por lo que un inadecuado cumplimiento del tratamiento supone una importante causa de ineffectividad de la farmacoterapia lo que conlleva a una asociación directa con los fallos terapéuticos. El incumplimiento terapéutico se encuentra directamente relacionado con la generación de PRM, que pueden ser de cuatro diferentes tipos: tipo1, tipo 2, tipo 4 y tipo 6. En la siguiente tabla se mencionan algunas de las consecuencias directas tanto de la sub-utilización como de la sobre utilización del medicamento^{60,62}:

El farmacéutico tiene la responsabilidad de incrementar la cultura sanitaria hacia el uso racional de los medicamentos, asegurando que cada medicamento que toma la población sea necesario, efectivo, seguro y sobre todo que la utilización o la adherencia de los tratamientos farmacológicos sea correcta, en este punto es de gran importancia la intervención adecuada del farmacéutico, que trabajando en conjunto con el equipo de salud y el mismo paciente puede promover el cumplimiento de la terapia y así mejorar los resultados clínicos.

Tabla 16. Consecuencias de una inadecuada adherencia al tratamiento.⁵⁶

Consecuencias debidas a la sub-utilización de la medicación

i) Falta de respuesta terapéutica	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Retrasos en la curación ➤ Recaídas ➤ Creación de resistencias antibióticas ➤ Aparición de nuevas patologías
ii) Interferencia relación farmacéutico-paciente	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Desconfianza
iii) Valoración errónea de la efectividad real del tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Aumento innecesario de dosis ➤ Eliminación de fármacos seguros y eficaces ➤ Introducción de otros medicamentos más potentes y con mayor toxicidad
iv) Almacenamiento de los medicamentos no consumidos en los botiquines caseros	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Intoxicaciones accidentales ➤ Automedicación irresponsable
v) Repercusiones económicas (los medicamentos se adquieren pero no se consumen)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Absentismo ➤ Falta de productividad ➤ Aumento del gasto sanitario

Consecuencias debidas a la sobre-utilización de la medicación

Mayor riesgo de que aparezcan	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Efectos secundarios ➤ Toxicidad ➤ Dependencia y tolerancia
-------------------------------	--

3.11 CÁNCER.

El término cáncer se refiere a todos los tumores malignos o neoplasias malignas y agrupa una variada gama de afecciones como consecuencia de anomalías o alteraciones genéticas-proteínicas irreversibles en la célula somática, que dan lugar a células transformadas que presentan una proliferación clonal (clonalidad), que no se someten al control normal tanto del crecimiento (autonomía) como de la diferenciación celular (anaplasia) y que son capaces de invadir localmente y producir metástasis^{64,65,66,67,68,69,70,71,72}.

a) Clonalidad. La clonalidad es un proceso dinámico; el cáncer se origina de una única célula progenitora que prolifera y da lugar a un clon de células malignas a causa de alteraciones debidas a traslocaciones, deleciones, inversiones, mutaciones y amplificaciones que producen la activación o inactivación y disregulación de genes⁷².

b) Autonomía (angiogénesis). El crecimiento no es regulado de forma adecuada por las influencias bioquímicas y físicas normales del ambiente, es decir, el tumor escapa a los mecanismos habituales que lo regulan en condiciones normales⁷²; además, tiene la capacidad de inducir la formación de nuevos vasos sanguíneos a su alrededor (angiogénesis), que son necesarios para el crecimiento y progresión tumoral⁷³.

c) Anaplasia. Existe una ausencia o alteración de la diferenciación celular normal y coordinada. Los tumores tienden a imitar histológicamente el tejido a partir del cual se originan, pero sin conservar la arquitectura tisular normal⁷².

d) Invasión local y generación de metástasis. Las células cancerosas tienen la capacidad de crecer y diseminarse a otras partes del cuerpo. La invasión local es favorecida por diversos factores; los tumores crecen localmente en forma de prolongaciones radiales que aprovechan las zonas de menor resistencia mecánica y biológica⁷².

3.11.1 CLASIFICACIÓN DE TUMORES SEGÚN SU ORIGEN CELULAR (CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA).

La clasificación más extendida es la que hace referencia a la estirpe celular que da origen al tumor (origen de la neoplasia). Dentro de las células diferenciadas (unipotentes) se tienen tres grandes grupos^{66,67,74,75,76,77,78,79,80}.

a) Carcinomas (tejido epitelial). Los tumores epiteliales malignos se denominan carcinomas; este término hace referencia a la capa germinal de origen del embrión (ectodermo y endodermo), que dan origen al tejido epitelial. Dentro de este tipo de neoplasias se encuentran los adenocarcinomas (epitelio glandular), carcinomas escamosos (epitelio escamoso), carcinomas de células transicionales (epitelio transicional). Los carcinomas constituyen la mayoría de las neoplasias humanas (cerca del 80%).

b) Sarcomas (tejido de soporte). Son neoplasias mesenquimatosas, provenientes de la capa germinal llamada mesodermo y que da origen al tejido óseo, adiposo, muscular y a la sangre, los sarcomas hacen referencia a tumores que se originan a partir de este tipo de células. Estos constituyen cerca del 10% de los tumores malignos. Algunos prefijos que describen sarcomas del tejido conectivo son: osteo, que se origina en el tejido óseo; lipo, que se origina en el tejido adiposo; cóndor, se origina en el tejido cartilaginoso.

c) Heterogéneos. En este apartado se encuentran los tipos de neoplasias que no constituyen un tumor sólido (son de tipo difuso), y son tumores de tejidos linforreticulares y hematopoyéticos, por ejemplo las leucemias, linfomas o mielomas. Este tipo de cáncer surge en tejidos especializados por lo que resulta difícil clasificarlos^{66,74,75,78,79,80}.

Algunos autores distinguen siete grupos de neoplasias^{74,78}, ya que aportan otras características relacionadas con los aspectos externos de los tumores, estos grupos son:

1. Neoplasia del epitelio.
2. Neoplasia del tejido conectivo.

3. Neoplasia del sistema hematopoyético.
4. Neoplasia del sistema nervioso.
5. Neoplasia de origen celular múltiple.
6. Miscelánea.

Además de lo anterior, se utilizan otros términos descriptivos en la clasificación o diagnóstico de las neoplasias (como: “del tipo papilar, cístico, folicular”). Otras nomenclaturas se relacionan con el nombre del investigador que describió por primera vez el tumor^{74,78}.

3.12 CICLO CELULAR.

La replicación de las células humanas depende de una serie de eventos, en particular de dos fases funcionales y dos fases preliminares, que en conjunto se denominan ciclo celular, estos procesos ocurren de una manera ordenada. La fase S, de replicación o de síntesis, en la que el contenido celular de ADN se duplica, y la fase M o mitosis, en la cual ocurre la segregación exacta de conjuntos de cromosomas entre células hijas o división celular propiamente dicha, se conocen como fases funcionales que son la copia exacta del DNA^{64,65,81,82,83}.

Las fases preliminares son la fase G₁ (fase previa a la fase S), en la cual la célula realiza sus funciones fisiológicas y se prepara bioquímicamente para la fase S, y una fase poco conocida, la fase G₂ o premitótica (se sintetiza el ARN y la célula se prepara para la mitosis). El cese de la proliferación habitualmente ocurre en la fase G₁, y la célula (dependiendo de su tipo) puede entrar en un periodo prolongado de quiescencia (reposo) conocido como fase G₀. (Figura 6)⁶⁴. Entre la fase G₁ y la fase S existe un punto de restricción (punto de control R), en el cual se requiere de los factores de crecimiento adecuados para que el ciclo celular continúe, la célula se ve comprometida a avanzar hasta el final de la fase S, incluso en ausencia de señales mitogénicas^{65,81,83}.

3.12.1 CARACTERÍSTICAS DE LAS FASES DEL CICLO CELULAR^{75,83}

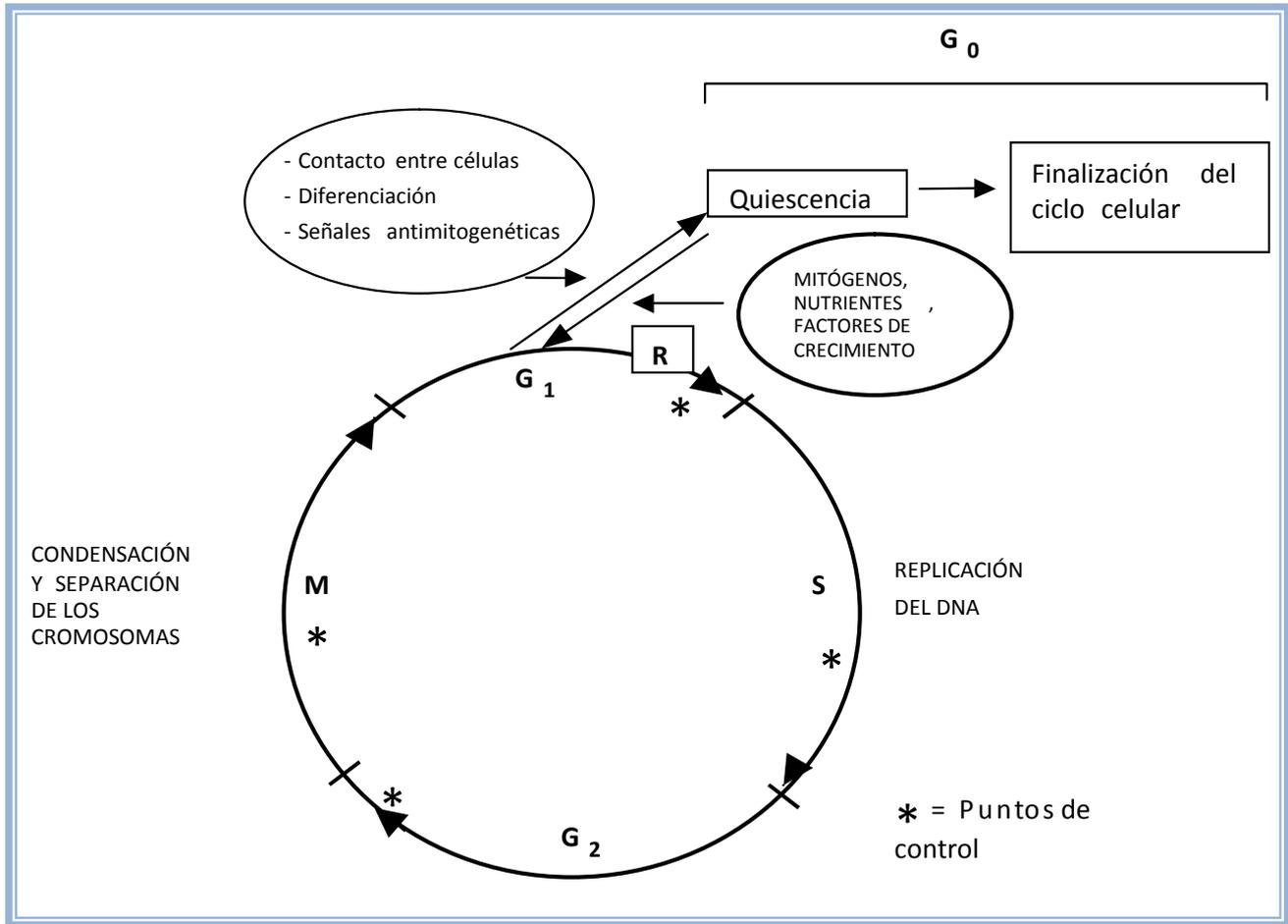
- a) **FASE G₁**. Su duración es de doce a catorce horas, comprende desde el final de la etapa de mitosis hasta el comienzo de la duplicación del DNA. En esta fase la actividad metabólica se ve disminuida (no hay síntesis de DNA).
- b) **FASE S**. Dura alrededor de siete a veinte horas; en esta fase se sintetiza el RNA y posteriormente el DNA, al final de este periodo la célula todavía no dividida cuenta con dos copias de su ADN. Además, se sintetizan las proteínas básicas de la cromatina. En esta fase las células tienden a ser más vulnerables. Una vez completada la duplicación del ADN (replicación) entra a la siguiente etapa.
- c) **FASE G₂**. Dura de una a cuatro horas. Se presenta una disminución de la actividad; se preparan los mecanismos necesarios para que se lleve a cabo la fragmentación celular. Comprende desde la culminación del DNA hasta el comienzo de la división celular. Se sintetizan un cierto grado de proteínas.
- d) **FASE M**. tiene una duración entre cuarenta minutos y dos horas. En esta fase ocurre la mitosis y la división celular. Esta fase se divide en cinco etapas⁸⁴:
- 1. Profase**. En esta etapa los filamentos de cromatina se condensan para formar cromosomas, cada uno de los cuales está compuesto por dos fibras separadas (cromátides), que están unidas en un punto en una región especializada (centrómero). A medida que avanza la profase, un centriolo se desplaza a cada uno de los lados de la célula. Al final de la profase, la cubierta nuclear degenera y los nucleótidos han desaparecido.
 - 2. Metafase**. Los cromosomas se alinean en el ecuador con las fibras fusales procedentes de cada par de centriolos sujetas a sus centrómeros.
 - 3. Anafase**. Los centrómeros se separan y cada cromátide es ahora un cromosoma. Cuando los centrómeros se dividen, el número de cromosomas se duplica produciendo

dos copias idénticas de 46. las dos copias de cromosomas son atraídas por las fibras del huso hacia los polos de la célula. El citoplasma se estrecha a lo largo de las células del ecuador a medida que las membranas celulares se mueven unas hacia otras.

4. Telofase. A partir del retículo endoplásmico se forma una nueva cápsula nuclear y reaparecen los nucléolos como organelos diferenciados. Las fibras del huso desaparecen y los cromosomas se desenredan para convertirse en fibras de cromatina menos diferenciadas. Los núcleos de las células hijas adquieren el aspecto de los núcleos en la interfase.

5. Interfase. El periodo existente entre las divisiones celulares activas se denomina interfase. Durante este periodo el DNA y sus proteínas asociadas tienen el aspecto de hilos de cromatina dispersos dentro del núcleo. Cuando comienza la replicación, las dos cadenas de cada molécula de DNA se separan de cada una de ellas sirve de modelo para la producción de una nueva cadena de DNA. Cada una de las dos nuevas moléculas de DNA producidas posee una cadena de nucleótidos derivados de la molécula de DNA original y una recién sintetizada. Durante la interfase, también se duplican los centriolos situados dentro del centrosoma. Los eventos que ocurren previos a la mitosis (fase G_1 , S y G_2) están comprendidos dentro de la interfase. Una vez realizada la división celular, las células hijas se dirigen a la fase G_0 para desarrollar su actividad fisiológica concreta.

Figura 3. Representación esquemática de las fases del ciclo celular⁶⁴.



3.12.2 MECANISMOS DE REGULACIÓN DEL CICLO CELULAR.

A causa de la complejidad del ciclo celular y de su irreversibilidad, es necesario que se tenga una regulación, ésta se lleva a cabo con puntos de control (*checkpoint*), estos son puntos bioquímicamente definidos con la finalidad de activar o prevenir la transición dentro de las fases del ciclo celular y así controlar el orden y el tiempo de transición asegurando que etapas críticas sean completadas con alta fidelidad.^{58,77} La pérdida de puntos de control da como resultado inestabilidad genómica que pueden ser un factor para la evolución de células cancerosas.

El punto de control más importante es el llamado punto de control de restricción (R), el cual asegura que la célula tenga el tamaño adecuado antes de entrar a la fase S,

además se detecta si las condiciones intracelulares y extracelulares son las ideales para continuar la síntesis del DNA.

La formación secuencial de una serie de moléculas regulan el ciclo celular, estas incluyen un grupo de subunidades reguladoras llamadas ciclinas (familia de proteínas que son sintetizadas y destruidas durante el ciclo) y otro grupo de subunidades catalíticas nombradas quinazas dependientes de ciclina, CDK, (familia de proteínas que se unen a ciclinas específicas y son activadas por ellas)⁸³. Las transiciones clave en el ciclo celular ocurren cuando la actividad enzimática de una cierta quinaza activa a las proteínas necesarias para pasar de una fase del ciclo celular a la siguiente⁶⁴.

Los mecanismos que controlan la transición de la fase G_1 a la fase S son los más conocidos; dentro de la fase G_1 , una vez que se ha alcanzado el punto R no son necesario los factores de crecimiento mitogénicos para la culminación de la síntesis de DNA; la expresión de ciclinas del tipo D aumenta durante la fase G_1 siempre y cuando esté presente un factor de crecimiento. La ciclina E es otra molécula presente en esta fase, junto con la ciclina D median la fosforilación de pRb (proteína de retinoblastoma) la cual libera factores de transcripción de genes que son necesarios para iniciar la fase S⁶⁴.

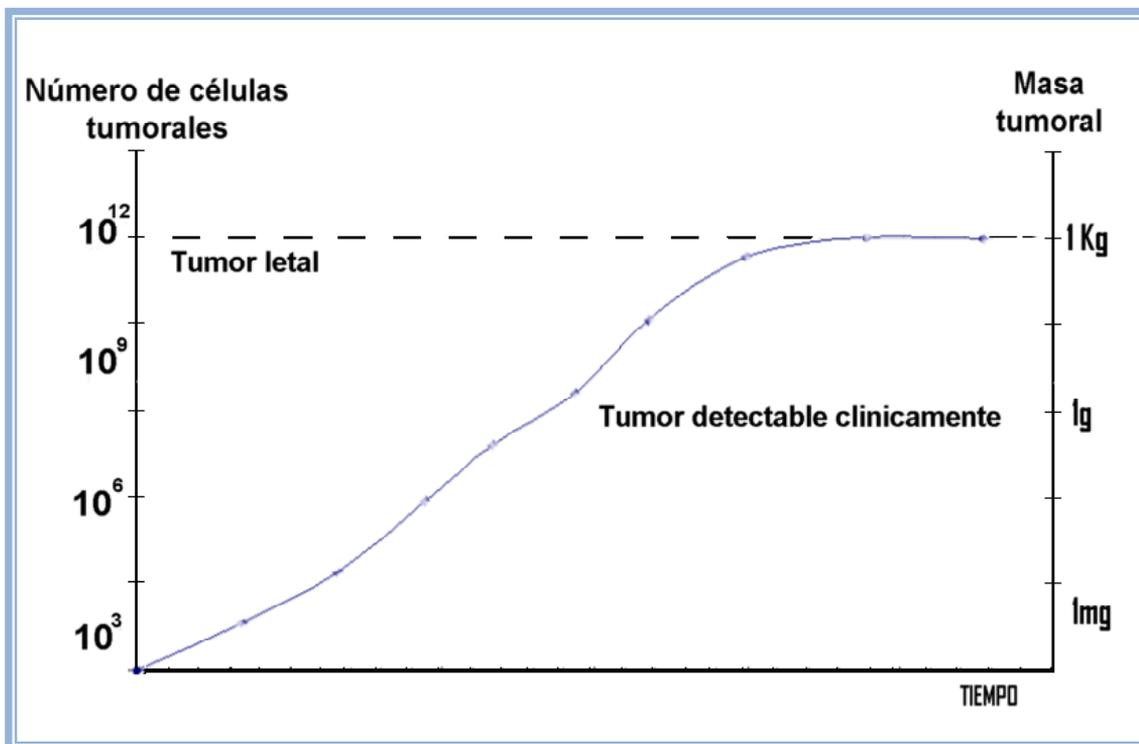
3.12.3 CINÉTICA TUMORAL.

Una de las características de las células cancerosas es la falta de regulación del control del ciclo celular; la alteración del crecimiento en las células cancerosas parece deberse a la ausencia de respuestas de control adecuadas a señales que normalmente hacen que la célula detenga el ciclo celular, deje de crecer y muera de manera natural o por apoptosis (muerte programada). Durante un largo tiempo se ha tenido la idea de que las células cancerosas se replican más deprisa que las normales, sin embargo esta idea es errónea, ya que la alteración del crecimiento en las células cancerosas es precisamente debido a la ausencia de respuestas de control adecuadas y a señales que normalmente hacen que la célula detenga el ciclo celular y deje de crecer. Las células cancerosas (tumores sólidos) no siguen un patrón de crecimiento normal, sino un crecimiento sigmoide (patrón Gompertziano o crecimiento Gompertziano), en el cual el

grado del crecimiento no es constante, sino que disminuye exponencialmente respecto al tiempo a medida que se incrementa la masa tumoral^{64,81}.

En las fases iniciales de crecimiento el tiempo de duplicación es rápido, lo cual se asemeja a un crecimiento de tipo exponencial (fracción de proliferación alta), esto ocurre hasta que el tumor alcanza una masa tumoral que es aproximadamente un 37% de su volumen letal. Posteriormente, a medida que se incrementa el tamaño del tumor, la fracción de células en crecimiento disminuye, es decir, el crecimiento del tumor se hace más lento.

Figura 4. Curva de crecimiento tumoral de Gompertz⁸¹.



Para la quimioterapia, el conocimiento de la cinética tumoral es de gran importancia ya que la mayoría de los regímenes empleados se basan en consideraciones citocinéticas, por lo que la quimioterapia depende en gran medida de la biología del crecimiento tumoral, razón por la cual la quimioterapia es más eficaz cuando se utiliza mas precozmente, o en el momento en el cual la fracción de crecimiento es mayor^{50,81}.

3.13 CARCINOGENESIS.

“La carcinogénesis puede definirse como el proceso secuencial a través del cual una célula normal, sometida a un control riguroso de su proliferación, ubicación territorial y expresión génica, se transforma en una célula que expresa en forma inadecuada genes que alteran su proliferación y su patrón de diferenciación”⁶⁵.

3.13.1 ETAPAS DE LA CARCINOGENESIS.

La carcinogénesis se produce en una serie de pasos o episodios secuenciales, que a continuación se mencionan:

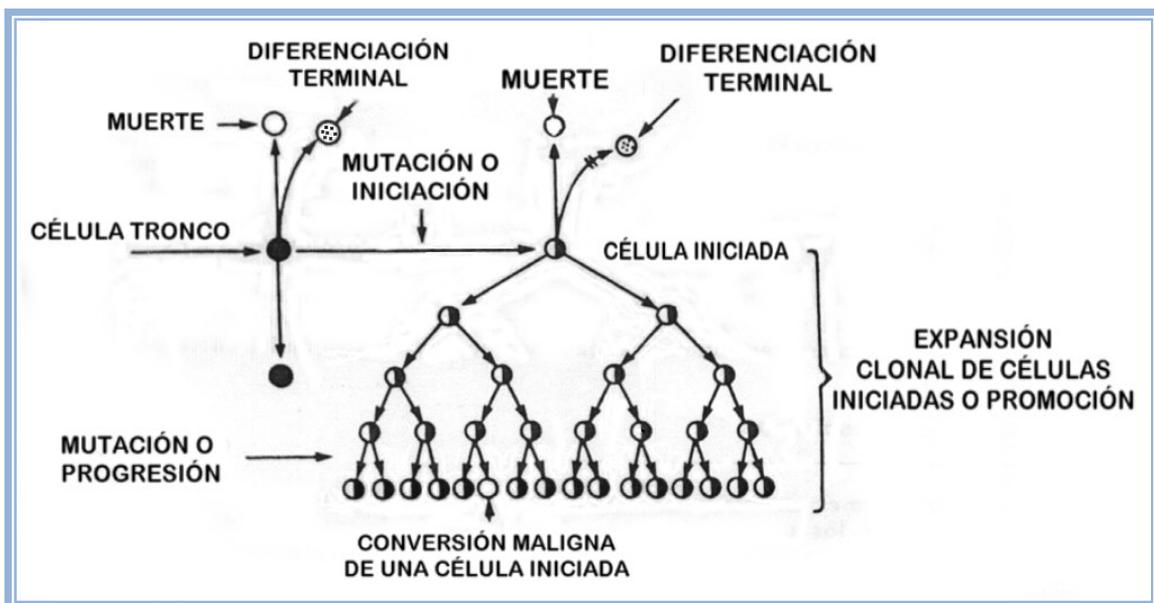
a) INICIACIÓN. Ocurre por la exposición breve a una forma activada de un carcinógeno (agente iniciador). Este carcinógeno interactúa directa o indirectamente con el DNA para producir una o varias lesiones (mutaciones) en el material genético. Después de la alteración en los nucleótidos en el DNA, la célula, por medio de enzimas, detecta los errores en la transcripción e intenta corregir el daño, éste puede ser reparado o no, es decir, las alteraciones a nivel del DNA pueden llegar a ser irreversibles. La momentánea exposición al agente iniciador no induce una célula cancerosa como tal, sino más bien a una célula iniciada, es decir, los compuestos iniciadores son únicamente agentes mutagénicos por naturaleza, a excepción de los agentes carcinógenos completos que poseen tanto propiedades iniciadoras como promotoras y son capaces de inducir el cáncer por sí mismo. Esta capacidad se puede relacionar con la dosis^{65,69,74,75,76,85}.

b) PROMOCIÓN. La promoción es el siguiente paso importante en la carcinogénesis; en este paso la célula se convierte en proliferaciones focales, de las cuales, una o varias actúan como precursoras de los siguientes pasos; para que esto ocurra, se requiere necesariamente que sea estimulada persistentemente por un promotor, el daño que se produce en el mecanismo celular de multiplicación puede ser reversible o irreversible. Si la célula aun no está iniciada, este proceso no se presenta, debido a que los promotores no tienen propiedades mutagénicas; estos agentes pueden afectar a la célula en la función de los genes que controlan el crecimiento celular y la duplicación, provocando que

la célula experimente la proliferación. Sin embargo, aun después de la promoción, la mayoría de las áreas focales pueden experimentar regresión^{65,69,74,75,7685}.

Los mecanismos de promoción tumoral consisten en la activación de los receptores de la superficie celular, la activación o inhibición de enzimas citosólicos y factores nucleares de la transcripción, la estimulación de la proliferación, la inhibición de la muerte celular por apoptosis o un efecto citotóxico directo⁶⁴.

Figura 5. Modelo de iniciación-promoción-progresión⁶⁵.



c) **PROGRESIÓN. (invasión y metástasis).** En esta última etapa (irreversible), que puede considerarse como el comienzo real de la neoplasia, se presentan cambios mutagénicos y no mutagénicos dando lugar a cambios morfológicos en la célula y grados de comportamiento maligno mayores; “las células tienen una tendencia a escapar de su inherente y limitada capacidad de proliferar”⁷⁴. La neoplasia presenta un estado de autonomía, comprende variaciones de la velocidad de crecimiento, desarrollo de una población celular heterogénea, variaciones del tipo e índice de agresividad y la capacidad de invasión y producir metástasis^{65,69,75,85}.

3.13.2 CARCINÓGENOS.

El termino carcinógeno o agente iniciador, se refiere a un agente químico, biológico o físico capaz de cambiar de forma permanente, directa e irreversible la estructura molecular del componente genético de una célula. Puede ocasionar: la división completa de la cadena de DNA en uno o más lugares, la eliminación de uno de sus componentes o errores en la reparación del DNA⁷⁵.

a) Carcinógenos químicos. Los carcinógenos químicos comprenden a los compuestos o elementos que alteran el DNA. Los carcinógenos químicos se pueden clasificar en dos categorías basadas en su capacidad para fijarse al DNA. Los compuestos que se fijan al DNA se denominan genotóxicos (acción directa), mientras que aquellos que no presentan evidencia de fijación al DNA se denominan epigenéticos. Otra clasificación utilizada se basa en la naturaleza química del compuesto, de esta manera se dividen en: hormonas, compuestos orgánicos y compuestos inorgánicos. Muchos de estos carcinógenos están asociados con el estilo de vida; se tiene contacto con ellos por las actividades laborales de algunos procesos industriales, la exposición al humo del tabaco, la contaminación ambiental o el tipo de alimentación. Los carcinógenos químicos en el ambiente varían desde los componentes de los alimentos procesados hasta la contaminación atmosférica. Una característica importante es el hecho de que la mayoría de los carcinógenos químicos muestran especificidad por ciertos órganos^{64,68,69,75,78,85}.

b) Carcinógenos físicos. Dentro de los carcinógenos físicos se encuentran las radiaciones, fibras minerales e irritación crónica. Uno de los carcinógenos físicos más estudiados es la luz ultravioleta, a este tipo de radiación se le asocia la incidencia de cáncer de piel en regiones soleadas. Las radiaciones ionizantes son potentes carcinógenos, su característica es la liberación de grandes cantidades de energía suficiente para romper enlaces químicos que son biológicamente activos^{64,68,69,75,78,85}.

c) Carcinógenos biológicos. Ciertos agentes biológicos están asociados a tipos específicos de cáncer, estos agentes pueden ser virus, parásitos y bacterias. Los virus son agentes desencadenantes de neoplasias benignas en el hombre como papilomas y

verrugas. Existen dos tipos de virus oncogénicos, los virus que tienen DNA como material genético y los que contienen RNA (retrovirus), entre los que tienen DNA se encuentran los papovavirus, los adenovirus y los virus del herpes; a su vez, los retrovirus oncogénicos se pueden clasificar en tres grupos: virus productores de sarcoma, virus productores de leucemia y virus productores de tumores mamarios. Los carcinógenos virales pueden ser de acción lenta o rápida y tienen especificidad tisular^{64,68,69,75,78}.

3.14 METÁSTASIS.

La metástasis es la diseminación de células cancerosas de un tumor primario a órganos y sitios distantes del cuerpo⁶⁴. En este proceso, las células pierden su adherencia y posición restringida dentro de un tejido organizado, se dirigen hacia localizaciones adyacentes, desarrollan la capacidad de invadir y escaparse de los vasos sanguíneos adquiriendo la posibilidad de proliferar en localizaciones o ambientes no naturales.⁶⁶ La metástasis es el problema clínico que con mayor frecuencia constituye la característica potencialmente mortal del cáncer. Se ha encontrado que la metástasis puede estar presente en más del 70% de los pacientes en el momento de su diagnóstico inicial. Lo cual sugiere que los procesos de invasión y diseminación son eventos que ocurren de manera temprana en durante el proceso de la carcinogénesis.

3.14.1 PATOGÉNESIS DE LA METÁSTASIS CANCEROSA.

El proceso metastásico engloba una serie de etapas sucesivas complejas (cascada metastásica) que implican a su vez una serie de interacciones entre las células tumorales y el resto del organismo. Las principales etapas del proceso metastásico son las siguientes (Figura 8)^{64,66,72,73,74}:

a) Después de la transformación neoplásica, la proliferación de las células tumorales se ve favorecida por nutrientes y O₂ que obtiene por difusión, ya que en esta etapa el tumor no está vascularizado por lo que no puede crecer más allá de 1 a 2 mm³ (fase prevascular).

b) *Angiogénesis*. En esta etapa se presenta el proceso mediante el cual se induce la proliferación de una red de capilares que permiten la vascularización del tumor, de esta manera, el tumor es capaz de crecer más allá de 1 o 2 cm de diámetro, con lo que se incrementa el potencial metastásico del tumor. El tumor una vez vascularizado comienza a crecer muy rápido, en esta etapa el tumor ya es detectable y es el inicio de la fase conocida como fase vascular, en la que se caracteriza por una rápida multiplicación de células tumorales, amplias zonas de hemorragia (condicionadas por la neoformación de vasos), inducción de apoptosis y necrosis central del tumor.

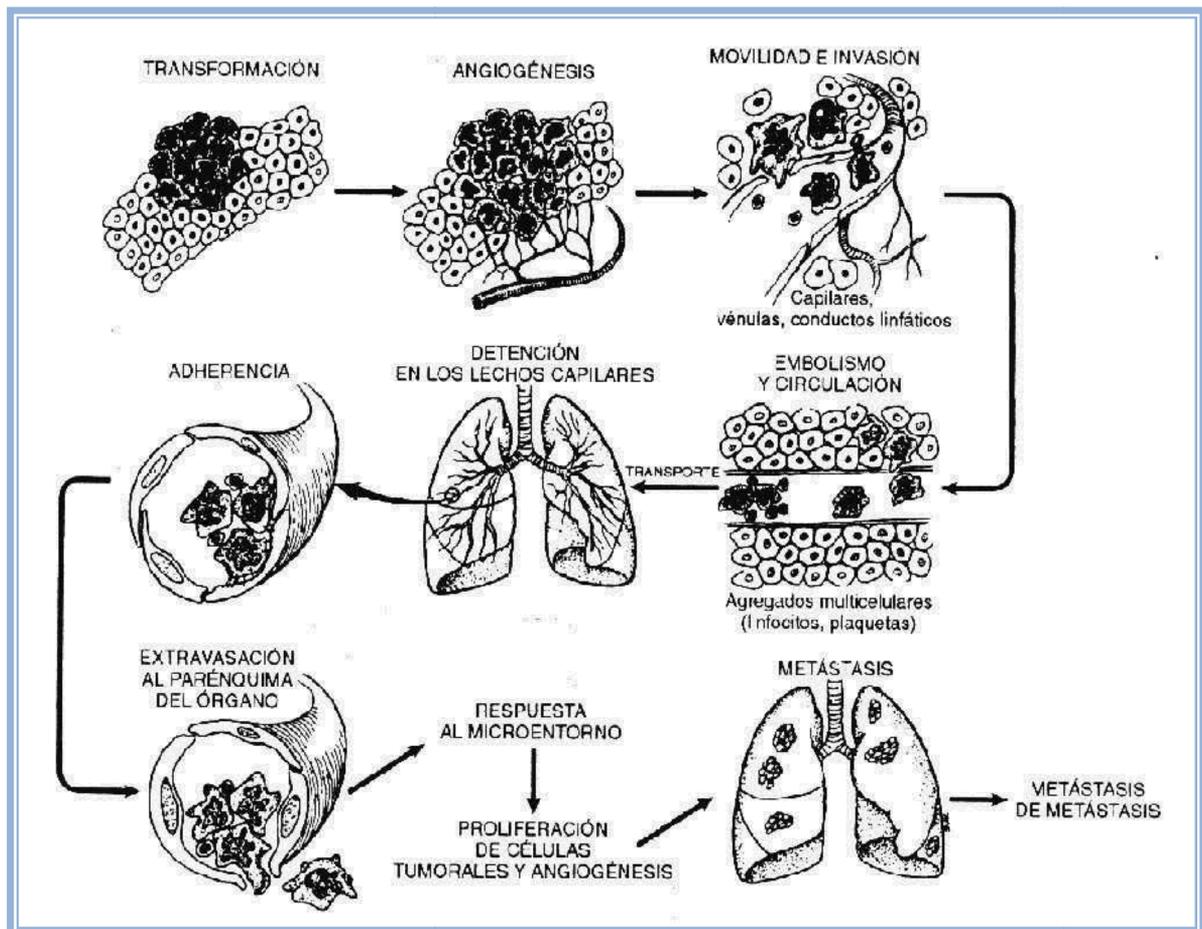
c) *Invasión*. La invasión está constituida por tres fenómenos importantes: adhesión, proteólisis y migración. El tumor interactúa con la matriz extracelular, durante la transición de carcinoma in situ a carcinoma invasor, las células tumorales pueden inhibir la expresión de moléculas cohesivas y adquieren una mayor movilidad para poder atravesar la membrana basal epitelial penetrando en la estroma intersticial subyacente. En esta etapa existe una disminución en la adhesividad de la célula maligna hacia el propio tejido tumoral o hacia la matriz adyacente. Sin embargo la célula tumoral necesita adherirse al lado externo de la membrana basal vascular, posteriormente degradar localmente la matriz y migrar a través de la membrana basal dañada para después pasar entre células endoteliales y llegar a la luz del vaso sanguíneo (las rutas más frecuentes de penetración al torrente sanguíneo son las vénulas de pared delgada y los capilares). La capacidad que tengan las células malignas para cruzar múltiples tejidos adyacentes es el resultado de la pérdida del control sobre la expresión del fenotipo no invasivo.

d) *Sobrevivencia en la circulación*. El siguiente paso es la separación y embolización o trombo de las células tumorales por interacción con otras células tumorales, células sanguíneas y por depósitos de fibrina. La mayoría de las células tumorales en circulación no sobreviven y solo 0.01% alcanza a formar metástasis distante.

e) Después de que las células tumorales sobreviven en la circulación, se detienen en los lechos capilares de órganos distantes por adhesión a las células endoteliales de los capilares o a las membranas basales subendoteliales expuestas.

- f) Las células tumorales pueden proliferar en el interior de los vasos sanguíneos, la mayoría de ellas extravasan y penetran en el parenquima del órgano.
- g) Ciertas células tumorales pueden responder a factores de crecimiento paracrinos y proliferar en el parenquima del órgano.
- h) Para formar metástasis las células tumorales deben evitar ser destruidas por la respuesta inmune del huésped.
- i) Una vez completada la extravasación, las células tumorales proliferan formando nuevas colonias e induciendo la angiogénesis.
- j) Por último, la metástasis puede dar origen a otra metástasis, fenómeno llamado metástasis de la metástasis.

Figura 6. Patogénesis de la metástasis⁶⁴.



3.15 ESTADIFICACION DE LOS TUMORES.

A finales de los años 50 la unión internacional contra el cáncer comenzó a desarrollar un sistema de estadificación de los tumores llamado TNM (del inglés *Tumor, Node, Metastasis*). Éste sistema también lo ha adoptado el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y su aplicación se ha generalizado^{70,86,87,88}.

El sistema TNM es útil para dirigir las decisiones del tratamiento más adecuado, además permite hacer una estimación del pronóstico del paciente ya que clasifica por estadios y define la extensión del tumor^{74,86}.

Existen dos tipos de TNM⁸⁶, el clínico (cTNM) y el patológico (pTNM); el primero se realiza al momento del diagnóstico y se utiliza como apoyo en la elección del tratamiento, el segundo se determina a través de los hallazgos anatómo-patológicos, su utilidad es la de establecer el pronóstico y para la posible elección del tratamiento adyuvante.

3.15.1 CLASIFICACIÓN DEL TNM CLÍNICO (CTNM)

T: Extensión del tumor primario; con esta letra se identifica el tamaño de la lesión tumoral. Si existen varios tumores primarios, se asigna el T del más avanzado. Además, puede tener diferentes valores que indican la magnitud o extensión de la enfermedad:

- ✓ TX: la existencia o el tamaño del tumor primario no se puede determinar.
- ✓ T0: No hay evidencia de un tumor primario.
- ✓ Tis: se trata de un carcinoma no infiltrante (in situ).
- ✓ T1, T2, T3, T4: hacen referencia a un tumor infiltrante (invasor) de tamaño y/o afectación de estructuras vecinas.

N: Representa la ausencia o presencia y extensión de la metástasis en los ganglios linfáticos regionales (numero de ganglios comprometidos). Los valores que puede tener son:

- ✓ NX: no se puede determinar la presencia de adenopatías metastásicas.
- ✓ N0: No hay pruebas de adenopatías metastásicas.

- ✓ N1, N2, N3: invasión ganglionar por orden creciente de tamaño o distancia.

M: Representa la existencia de metástasis a distancia. Puede tener los siguientes valores:

- ✓ MX: la existencia de metástasis no se puede establecer.
- ✓ M0: no hay pruebas de la existencia de metástasis.
- ✓ M1: existe metástasis a distante.

3.15.2 CLASIFICACIÓN DEL TNM PATOLÓGICO (PTNM).

➤ **pT:** Extensión del tumor primario:

- ✓ pTX: No se puede determinar histológicamente la presencia de algún tumor primario.
- ✓ pT0: No hay evidencia histológica de algún tumor primario.
- ✓ pTis: se trata de un carcinoma no infiltrante (in situ).
- ✓ pT1, T2, T3, T4: hacen referencia a un tumor infiltrante (invasor) de tamaño y/o afectación de estructuras vecinas.

➤ **pN:** Representa la ausencia o presencia y extensión de las metástasis en los ganglios linfáticos regionales (numero de ganglios comprometidos). Los valores que puede tener son:

- ✓ pNX: no se puede determinar la presencia de adenopatías metastásicas.
- ✓ pN0: No hay pruebas de adenopatías metastásicas.
- ✓ pN1, N2, N3: invasión ganglionar por orden creciente de tamaño o distancia.

➤ **pM:** Representa la existencia de metástasis a distancia. Puede tener los siguientes valores:

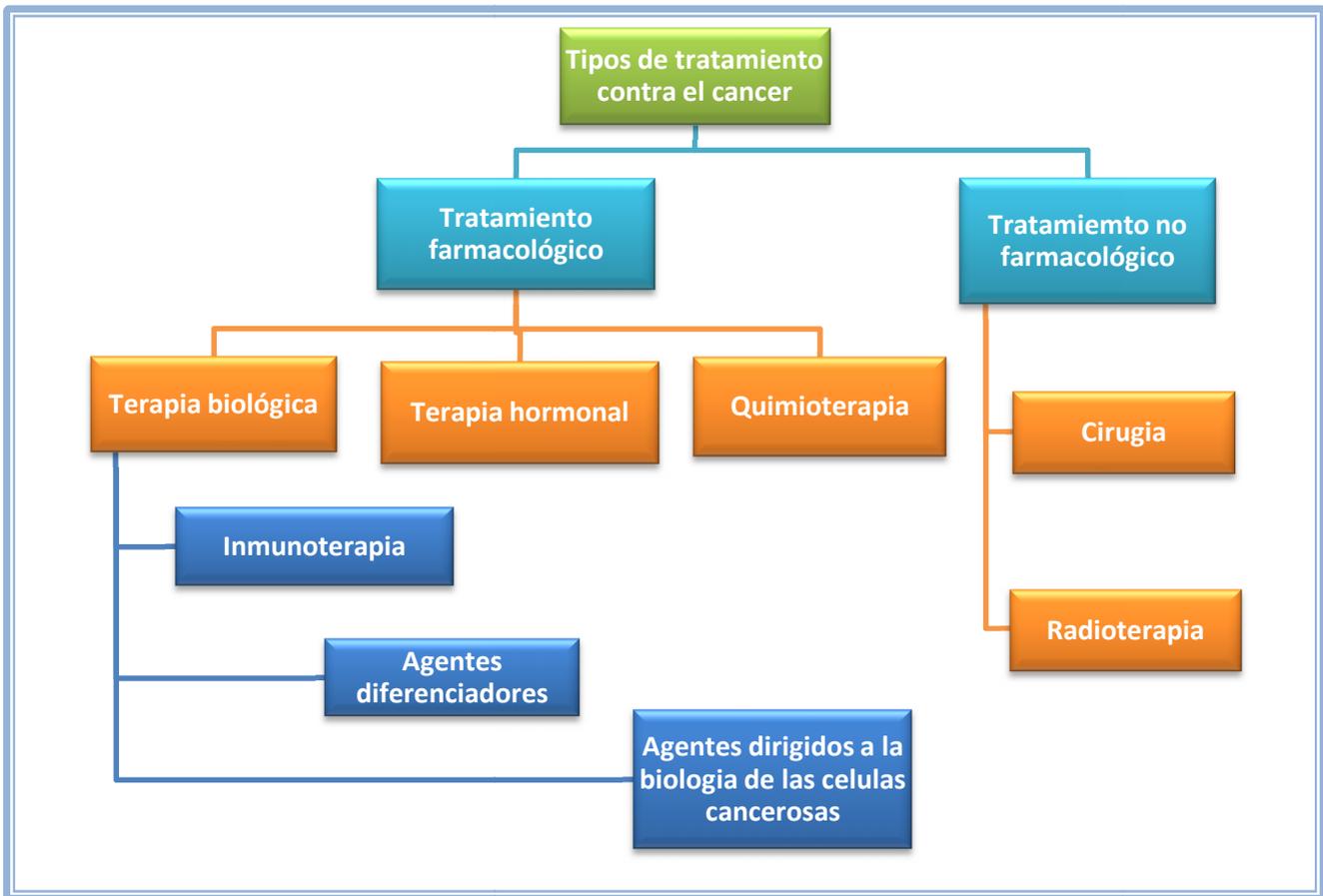
- ✓ pMX: la existencia de metástasis no se puede establecer.
- ✓ pM0: no hay pruebas de la existencia de metástasis.
- ✓ pM1: existe metástasis a distante.

3.16 MANEJO TERAPÉUTICO DEL CÁNCER.

El manejo terapéutico del cáncer depende en gran medida del tipo de tumor, la extensión de la enfermedad y la situación general del paciente (estado funcional, edad, patologías concomitantes). En la actualidad los tratamientos del cáncer se dividen en dos grandes grupos (figura 7): tratamiento farmacológico y tratamiento no farmacológico. Dentro del tratamiento no farmacológico se encuentra la cirugía y la radioterapia (en la que se incluye a la terapia fotodinámica). El tratamiento farmacológico está constituido por la terapia biológica (incluida la inmunoterapia, los agentes diferenciadores y los agentes dirigidos a la biología de las células cancerosas), terapia hormonal y fundamentalmente por la quimioterapia⁷².

La elección del plan de tratamiento debe tener en cuenta diversos aspectos relacionados con la biología del tumor y su historia natural, por tanto, ésta elección se debe realizar posterior al diagnóstico y a la clasificación en estadios del tumor. Una vez que se han determinado estos aspectos, el tratamiento que se elige debe ser el más adecuado teniendo siempre presente que la finalidad de dicho tratamiento debe ser la erradicación del cáncer, el alivio de los síntomas, la prevención de las complicaciones y el aumento al máximo de la calidad de vida; de tal manera que el mejor plan de tratamiento puede integrar más de una de las modalidades terapéuticas tanto del tratamiento farmacológico como del tratamiento no farmacológico (terapia multimodal)^{70,72}.

Figura 7. Modalidades del tratamiento contra el cáncer.



3.16.1 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.

Los principales constituyentes del tratamiento no farmacológico son la cirugía y la radioterapia. Dependiendo del tipo de cáncer, el tratamiento inicial se debe dirigir de manera local mediante una de éstas dos opciones⁷⁸.

i) CIRUGÍA (TRATAMIENTO QUIRÚRGICO). La cirugía es el medio más antiguo que se utiliza para combatir el cáncer y en la actualidad sigue siendo el único tratamiento curativo en ciertos tipos de tumores en los cuales se tiene una alta probabilidad de curación (tumores gastrointestinales, y genitourinarios, los que se originan de mama, tiroides o piel). El principal objetivo de la cirugía es la extirpación de los tumores localizados. Además, también es posible utilizarla como parte fundamental en la prevención, en el

diagnóstico, clasificación en estadios, la paliación y rehabilitación del cáncer. Dentro de este tratamiento existen tres niveles de cirugía^{64,87,89}:

- i) **Cirugía diagnóstica**, que a su vez comprende a la biopsia, la laparotomía exploradora y la práctica de la toracotomía exploradora.
- ii) **Cirugía preventiva o profiláctica**.
- iii) **Cirugía curativa**, la cual pretende la extirpación total y definitiva del tumor.

Además se tienen tres modalidades fundamentales de cirugía terapéutica⁷⁰:

- a) **Intervenciones pretendidamente radicales**, estas consiguen la eliminación del tumor y de su territorio de drenaje linfático regional.
- b) **Cirugía citorreductora**, su objetivo fundamental es reducir el número de células neoplásicas mediante la eliminación de la mayor parte del tumor primitivo y de tejido linfático. Después de esta cirugía se continúa con otro tipo de terapias.
- c) **Cirugía paliativa**, está dirigida a la eliminación del tumor que provoca complicaciones concretas que no se solucionan por otros medios.

ii) **RADIOTERAPIA**. La radioterapia es una modalidad física de tratamiento que requiere la utilización de radiación ionizante de alta energía para combatir las células tumorales. Estas células son más sensibles a los efectos letales de la radiación ya que su capacidad de reparar el ADN y otras lesiones es menor a la capacidad de las células normales^{64,72}. La respuesta celular a la radiación se desarrolla en diferentes fases, Fase Física, Fase Fisicoquímica, Fase Química y Fase biológica.

Existen dos tipos de técnicas generales para la administración de la radioterapia^{64,72,84,89}:

a) **Braquiterapia (terapia a corta distancia)**. En esta técnica se utilizan fuentes encapsuladas de radiación que se implantan directamente en los tejidos tumorales o adyacentes a ellos. Su objetivo es proporcionar una dosis elevada a un volumen pequeño de tejido, por lo que tiene la gran ventaja de que la radiación es muy localizada lo que disminuye el daño ocasionado a las células normales.

b) Teleterapia (tratamiento a distancia). Esta técnica utiliza haces de radiación generados a distancia y dirigidos contra el tumor dentro del paciente; el área que se encuentra dentro del campo de radiación incluye al tumor y a los ganglios linfáticos que los drenan.

La radioterapia se puede utilizar de forma aislada o en combinación con la quimioterapia para combatir los tumores localizados y el control de la localización primaria de la enfermedad en tumores que se han diseminado. La radiación puede presentar diferentes efectos que se clasifican en agudos, subagudos y crónicos; algunos de estos efectos son: fatiga, anorexia, náuseas y vómitos; la tolerancia de la terapia con radiación depende de la naturaleza e intensidad del tratamiento y en parte del estado clínico del paciente.⁸³ La dosis de radiación está limitada por la tolerancia a esta por parte del tejido normal adyacente; Para permitir la recuperación del tejido normal se realiza un fraccionamiento de la dosis total dividido en varias dosis diarias iguales, esto permite la reparación del daño tisular subletal, repoblación de células clonogénicas, reordenación de las células en el ciclo celular y la re-oxigenación de las células hipóxicas⁸⁴.

3.16.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO (QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA).

El tratamiento farmacológico contra el cáncer engloba a tres grandes grupos: la quimioterapia antineoplásica, la terapia hormonal y los moduladores de la respuesta biológica (terapia biológica). Una de las principales modalidades terapéuticas dentro del tratamiento farmacológico es la quimioterapia antineoplásica, y es sin duda uno de los tratamientos más extendidos y de mayor importancia.

La quimioterapia antineoplásica es un tratamiento farmacológico que logra la destrucción del tumor mediante la administración de medicamentos citotóxicos (agentes antineoplásicos, citostáticos o anticancerosos) que inhiben el crecimiento y división de las células tumorales. La quimioterapia antineoplásica se puede dividir en dos grandes áreas: el tratamiento del cáncer en etapas tempranas y el tratamiento en etapas avanzadas. La quimioterapia tiene un papel limitado en el tratamiento primario del tumor localizado (cuando el cáncer es de un tamaño pequeño y no ha invadido órgano o tejido

vecino ni ha producido metástasis), el tratamiento de elección en esta etapa generalmente es la cirugía. En el caso del tratamiento del cáncer en etapas avanzadas la quimioterapia por lo general es el tratamiento más empleado⁹⁰. Además de estas dos formas de empleo, la quimioterapia también se puede emplear como terapia adyuvante con otro tipo de tratamiento no farmacológico.

Tabla 17. Formas de empleo de la quimioterapia antineoplásica.

- Como terapia adyuvante a otros métodos de tratamiento local.
- Como tratamiento inicial para pacientes que presentan enfermedad localizada (quimioterapia neoadyuvante o primaria).
- Como tratamiento de inducción en la enfermedad avanzada (quimioterapia de inducción).

Quimioterapia adyuvante. La quimioterapia adyuvante es la administración del agente antineoplásico después de que el tumor primario ha sido tratado mediante un método local (no farmacológico) potencialmente curativo. También puede administrarse cuando el tumor primario se ha eliminado mediante el empleo de otros antineoplásicos. El principal objetivo de esta terapia es el tratamiento y prevención del riesgo de recurrencia debido a micrometástasis inadvertidas. Esta terapia presenta ventajas teóricas de que los agentes antineoplásicos empleados se enfrentaran a pequeñas masas tumorales que presentan una fracción de crecimiento alta y una baja tasa de resistencia tumoral.

Quimioterapia primaria. La quimioterapia neoadyuvante o primaria indica el uso de la quimioterapia como tratamiento primera terapia de pacientes que presentan un tumor localizado para el cual puede existir o no la posibilidad de extirpación del tumor o existe un tratamiento alternativo que no es completamente efectivo.

Quimioterapia de inducción. La quimioterapia de inducción es el empleo del tratamiento antineoplásico a pacientes que presentan enfermedades avanzadas, para los cuales no hay tratamiento alternativo.

3.16.3 CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS.

Los agentes antineoplásicos se pueden clasificar de dos maneras, en base a su mecanismo de acción general y en base a la relación de la actividad antineoplásica con el ciclo celular.

A) Clasificación en base al modo de acción en el ciclo celular (especificidad en el ciclo celular).

Esta clasificación se basa en la actividad que presentan los fármacos para actuar en cierta etapa del ciclo celular, de tal forma que se tienen dos categorías⁸¹:

1. - Medicamentos específicos para las fases de ciclo celular o agentes fase-específicos. Estos medicamentos actúan en las células que están en proceso de división en el ciclo celular durante una fase en particular. Algunos ejemplos son los Antimetabolitos (actúan a nivel de la síntesis de ADN), alcaloides de la Vinca (actúan en la fase de mitosis) y otros fármacos como la asparaginasa y la dacarbazina. Estos fármacos son más eficaces contra tumores en los que esté proliferando una proporción elevada de células, las cuales pasan por la fase en la cual el agente antineoplásico actúa. El efecto del fármaco está en función de la concentración y del tiempo^{75,81,84}.

2. – Medicamentos que no son específicos para las fases del ciclo celular o agentes no fase específicos. Por lo general estos agentes antineoplásicos son activos en tumores de crecimiento lento en los que prolifera una escasa proporción de las células. Su acción es independiente de la fase del ciclo celular; se caracterizan por presentar una curva dosis-respuesta lineal. Algunos ejemplos son: los agentes alquilantes, los antibióticos antitumorales, las nitrosureas y otros como la procarbazina. A su vez, estos agentes se dividen en⁸¹:

- Agentes ciclo-específicos: cuando su actividad es mayor en células en proliferación en cualquier fase del ciclo celular.

- Agentes no ciclo-específicos: cuando actúan sobre células en reposo.

En la tabla 21 se mencionan algunos de los fármacos de acuerdo a este tipo de clasificación:

Tabla 18. Clasificación de los principales agentes antineoplásicos en función de su actividad en el ciclo celular ⁸¹ .		
	Fármacos que actúan en fases específicas del ciclo celular.	Actúan a lo largo del ciclo celular.
Fase G ₁	<ul style="list-style-type: none"> ➤ L-asparaginasa 	Agentes alquilantes: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Ciclofosfamida (CTX, CPM) ➤ Ifosfamida ➤ Clorambucilo ➤ Melfalan (L-PAM) ➤ Carmustina (BCNU) ➤ Lomustina (CCNU) ➤ Busulfan ➤ Dacarbazina (DIC) Derivados del platino: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Cisplatino (CDDP) ➤ Carboplatino (CBDCA) ➤ Oxaliplatino (L-OHP) Antibióticos citostáticos (antitumorales): <ul style="list-style-type: none"> ➤ Doxorubicina (ADR) ➤ Daunorubicina (DNR) ➤ Actinomicina (Act-D) ➤ Epirubicina ➤ Mitoxantrona (DHAD) ➤ Mitomicina (MTC)
Fase S	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Metotrexato (MTX) ➤ Citarabina (ara-C) ➤ Fludarabina (FAMP) ➤ Fluorouracilo (5-FU) ➤ Gemcitabina ➤ Hidroxiurea ➤ Irinotecan (CPT-11) ➤ Pentostatina (CL-825) ➤ Topotecan (TPT) ➤ Docetaxel ➤ Paclitaxel 	
Fase G ₂	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Bleomicina (BLM) ➤ Etopósido (VP-16) ➤ Tenipósido (VM-26) 	
Fase M	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vincristina (VCR) ➤ Vinblastina (VNB) ➤ Vinorelbina (VNR) 	

B) Clasificación según el mecanismo de acción.

Esta clasificación es un medio más útil y es la más común; En esta categoría se pueden diferenciar seis clases o grupos (tabla 22)^{70,75,84,91,92,93}.

Tabla 19. Clases de agentes antineoplásicos según el mecanismo de acción.

<i>Clase de agente antineoplásico:</i>	<i>Ejemplos representativos:</i>
<p>1. Antimetabolitos. Actúan en la fase de síntesis de ADN y ARN. Bloquean la síntesis de purina y pirimidina.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Gemcitabina ➤ Hidroxiurea ➤ Metotrexato (antagonista del folato). ➤ 5-Fluorouracilo (antagonista de las pirimidinas). ➤ Citarabina (Ara-C) o citosina arabinósido (antagonista de las pirimidinas). ➤ 6-mercaptopurina (antagonista de las purinas). ➤ 6-tioguanina (antagonista de las purinas). ➤ Fludarabina.
<p>2. Agentes alquilantes. Producen enlaces cruzados entre cadenas sencillas de ADN, entre dos cadenas de ADN o entre cadenas de ADN y nucleoproteínas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Busulfan ➤ Carmustina (BCNU) ➤ Ciclofosfamida ➤ Clorambucilo ➤ Dacarbazina ➤ Ifosfamida ➤ Lomustina (CCNU) ➤ Mecloretamina ➤ Melfalan ➤ Procarbazina ➤ Tiotepa. ➤ Cisplatino ➤ Carboplatino
<p>3. Alcaloides vegetales. Inhiben la formación del huso por unión a la tubulina, se detiene el ciclo celular en la mitosis (metafase).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vincristina. ➤ Vinblastina. ➤ Vinorelbina. ➤ Etopósido (VP-16). ➤ Paclitaxel ➤ Docetaxel

Tabla 19. Clases de agentes antineoplásicos según el mecanismo de acción (continuación).

<i>Clase de agente antineoplásico:</i>	<i>Ejemplos representativos:</i>
<p>4. Antibióticos antitumorales. Causan rotura de cadenas DNA o se unen al DNA para impedir el desenvolvimiento de la hélice.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Actinomicina ➤ Bleomicina ➤ Daunorrubicina ➤ Doxorrubicina liposomal ➤ Doxorrubicina ➤ Epirubicina ➤ Mitomicina C ➤ Mitoxantrona
<p>5. Hormonas y fármacos antihormonales. Algunos se combinan con receptores citoplasmáticos celulares específicos como agonistas o antagonistas; otros actúan a través de un efecto indirecto sobre el hipotálamo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Anastrozol ➤ Letrozol ➤ Medroxiprogesterona ➤ Magestrol ➤ Tamoxifeno ➤ Agonistas HLG. ➤ Antiandrógenos.
<p>6. Miscelánea.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ L-asparaginasa. ➤ Hidroxiurea.

4. METODOLOGÍA.

En el presente trabajo se realizó un seguimiento del tratamiento farmacoterapéutico en pacientes diagnosticados con cáncer y que acudieron a un hospital privado a recibir su ciclo correspondiente de quimioterapia durante un periodo de seis meses. Para tal fin, se elaboró una metodología (guía) de seguimiento farmacoterapéutico en base principalmente a una adaptación de la metodología Dáder desarrollada por el grupo de investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada España⁹⁴ (método que fue diseñado inicialmente para realizar SFT en farmacias comunitarias), también se consideraron las necesidades propias del entorno hospitalario, las necesidades y características del tipo de pacientes que cursan con esta enfermedad, además de otras referencias bibliográficas importantes^{2,94,95,96,97,98}.

Para realizar el servicio de seguimiento farmacoterapéutico se tiene que partir de una metodología estandarizada basada en las funciones que deben realizar los farmacéuticos en ésta área⁹⁷ (identificación, prevención y resolución de PRM); debido a que en nuestro país no se realiza de manera habitual la práctica de este servicio a nivel hospitalario, no existe una metodología establecida, por lo que fue necesario realizar una búsqueda de metodologías existentes que sean funcionales y aplicables para el seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con cáncer. A partir de esa búsqueda, encontré diferente información respecto a los conceptos y la sistemática de clasificación de PRM, siendo una de las más adecuadas la teoría empleada por el grupo de investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada de España; en base a esta información en este trabajo se emplearon los conceptos que aportó el segundo y tercer consenso de Granada y el consenso sobre Atención Farmacéutica de España, con el fin de utilizar una clasificación coherente y estandarizada para así homologar criterios, ya que existen información documentada en artículos en los que se han empleado diferentes clasificaciones de PRM^{34,99}, lo cual conduce a no poder comparar resultados entre uno y otro, debido a que aún no están plenamente estandarizados a nivel mundial. La Metodología Dáder sirvió como una herramienta principal para realizar SFT considerando los datos más básicos de toda terapia, a esto se incluyeron los requerimientos específicos que se necesitan para poder realizar un

seguimiento lo más fiable posible a pacientes que padecen cáncer, y que se encuentran en tratamiento de Quimioterapia antineoplásica.

A continuación se mencionarán las partes más importantes de la metodología Dáder y posteriormente la metodología propia del estudio en cuestión. Cabe hacer la aclaración de que la metodología Dáder se empleó únicamente como parte de una herramienta para realizar el seguimiento farmacoterapéutico, y que si bien no es la única metodología existente, para los fines de este trabajo representó una metodología útil, de fácil aplicación y adaptación, y que cumplía con los pasos fundamentales que presentan otras metodologías, que son una entrevista personal con el paciente, el estado de situación del paciente en determinado momento, el seguimiento, la evaluación y la intervención del farmacéutico.

La metodología Dáder realizada en España, está estructurada en siete apartados⁹⁴ (figura 8) en los cuales se desarrolla el proceso de identificación, prevención y resolución de Problemas Relacionados con los Medicamentos, y a continuación se enumeran y se describen en términos generales:

Tabla 20. Fases de la metodología Dáder. ⁹⁴
<ul style="list-style-type: none">➤ Oferta del servicio.➤ Primera entrevista.➤ Estado de situación.➤ Fase de estudio.➤ Fase de evaluación.➤ Fase de intervención.➤ Resultado de la intervención y nuevo estado de situación.

1. Oferta del servicio. Este es el inicio del proceso, se da cuando en el entorno comunitario el paciente acude a la farmacia a adquirir sus medicamentos, el farmacéutico puede ofrecer el servicio a cualquier paciente que él considere necesario, en esta fase el farmacéutico informa al paciente sobre la existencia en la farmacia del servicio de seguimiento farmacoterapéutico.

2. Primera entrevista. Una vez que el paciente acepta participar en el programa de SFT se programa una cita en la que el propósito es obtener información sobre los problemas de salud que tiene el paciente y los medicamentos que toma.

3. Estado de situación. Una vez finalizada la entrevista se dispone la información en un resumen para estudiar los problemas de salud y la farmacoterapia correspondiente. En el estado de situación es un documento en donde aparece el nombre del paciente, la fecha, características como el sexo, edad, índice de masa corporal (IMC) y las alergias. Se disponen los problemas de salud enfrentados con los medicamentos, también aparecen columnas que informan de la antigüedad de los problemas de salud (PS), si están controlados o no, y si causan mucha preocupación en el paciente.

4. Fase de estudio. Corresponde a la revisión bibliográfica de los problemas de salud y de los medicamentos que se han diferenciado en el estado de situación. Se inicia por los problemas de salud diagnosticados por el médico, se continúa con el estudio de las preocupaciones de salud que manifiesta el paciente y se relaciona con los anteriores problemas de salud, para establecer si se trata de síntomas no controlados o de problemas de salud no tratados.

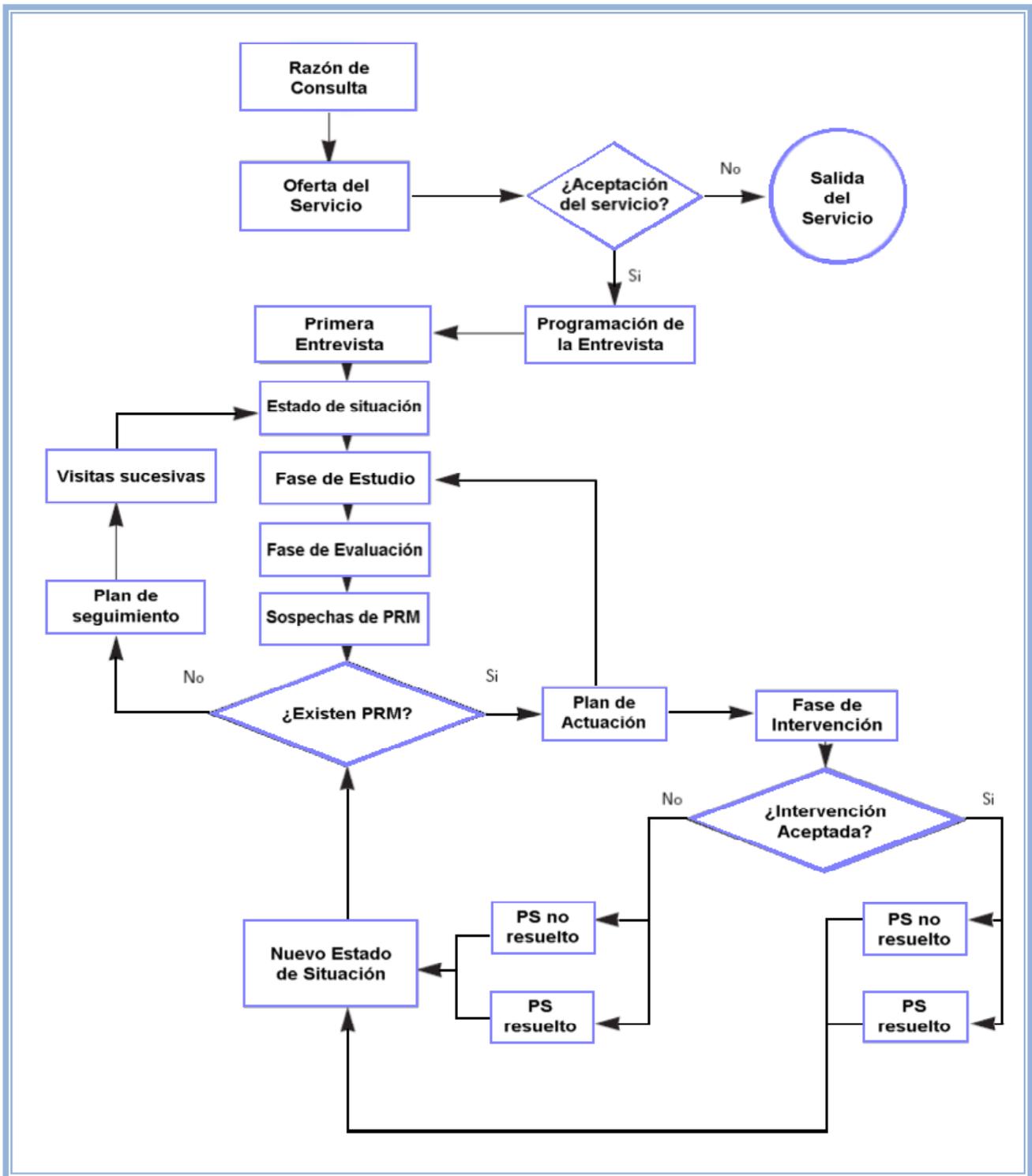
5. Fase de evaluación. Una vez realizada la fase de estudio, el farmacéutico podrá analizar la situación en la que se encuentra el paciente y dar inicio a la fase de evaluación, que pretende valorar si se cumplen los objetivos establecidos para la farmacoterapia y, si esta falla, detectar los correspondientes PRM.

6. Fase de intervención. Después de detectar los PRM, el farmacéutico establece estrategias de intervención para resolver aquellos que se han manifestado o prevenir la aparición de los que pueden suceder, según las circunstancias particulares del paciente.

7. Resultados de la intervención y Nuevo estado de situación. La intervención farmacéutica conllevará a que un problema de salud se resuelva o no. Este cambio en la situación clínica del paciente conducirá a la desaparición o aparición de un problema de

salud o de un medicamento, en el estado de salud de un paciente, lo cual plantea un nuevo estado de situación.

Figura 8. Diagrama de flujo de Proceso del Método Dáder.⁹⁴



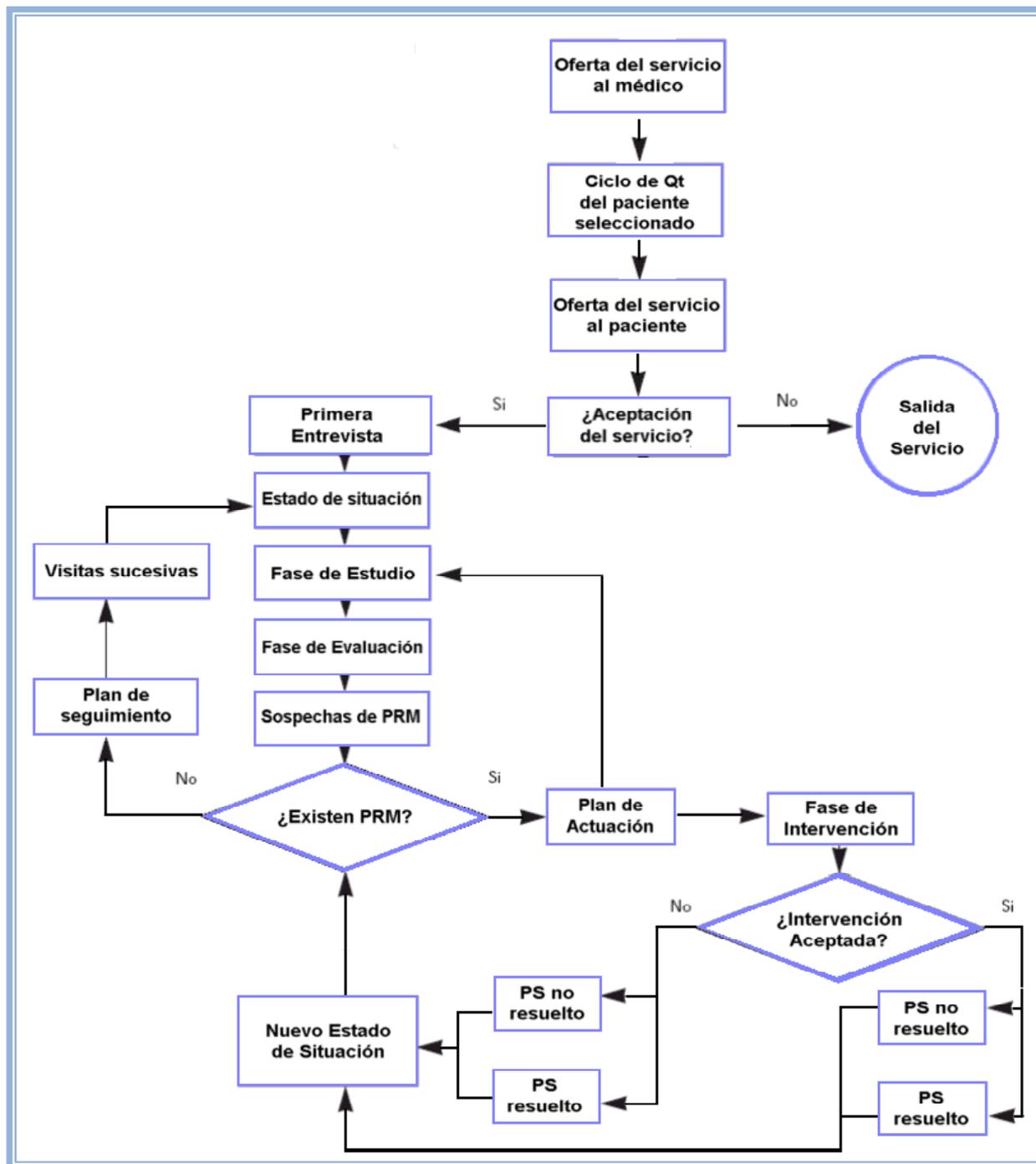
Considerando que la metodología Dáder fue creada en principio para realizar SFT en farmacias comunitarias, fue necesario adecuar cada una de las fases para realizar el seguimiento farmacoterapéutico en el ámbito hospitalario centrándose principalmente en la entrevista farmacoterapéutica; debido a que las condiciones hospitalarias son diferentes y a que se realizó el seguimiento farmacoterapéutico con una patología en particular; es importante señalar que se tienen algunas ventajas claras que en el medio ambulatorio no se presentarían, por ejemplo el acceso a la historia clínica, fácil acceso al médico especialista responsable o el interés que tiene el paciente por participar en el servicio ya que padece una enfermedad de gran complejidad y preocupación; sin embargo también existen ciertas dificultades, tales como la situación particular del paciente (estado de ánimo) o el estado físico en el cual se encuentre.

La metodología global que se siguió se describe a continuación y se resume en la figura 9. Se realizó la parte de estudio en un periodo de seis meses (Marzo a Agosto) en el que se visitó únicamente a pacientes de un médico en particular, (a excepción de un paciente de la clínica de beneficencia del mismo hospital) que acudieron al hospital a recibir su quimioterapia antineoplásica, no se consideraron pacientes que estuvieran en etapas avanzadas de la enfermedad o pacientes con tratamiento paliativo, tampoco se considero a pacientes pediátricos (edad menor a 15 años). En esta etapa se recabaron los datos necesarios para realizar el Seguimiento Farmacoterapéutico (estudio prospectivo).

Las diferentes fases que se siguieron para la realización del seguimiento farmacoterapéutico (estudio prospectivo) fueron las siguientes:

Fase 1. Oferta del servicio a médicos. La primera etapa de un servicio en el ámbito hospitalario de seguimiento farmacoterapéutico en pacientes que padecen cáncer y que reciben quimioterapia debe ir encaminada hacia la oferta del mismo a médicos oncólogos que tengan el interés y el deseo de colaborar o permitir el contacto con sus pacientes, y además permitan el acceso al historial clínico.

Figura 9. Metodología (Diagrama de flujo).



Fase 2. Selección de pacientes. El siguiente paso consistió en identificar, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, a los pacientes que pueden ser los posibles candidatos a participar en el seguimiento farmacoterapéutico. En base a la revisión rápida de la historia clínica, se obtienen los datos de la estadificación del tumor, el tipo de

cáncer, la edad y el sexo, con el fin de discriminar a los pacientes más aptos para realizarles un Seguimiento Farmacoterapéutico, además, este paso es de utilidad en la primer entrevista ya que al entrar a visitar al paciente se le debe dar la impresión de que el farmacéutico tiene conocimiento e interés en su salud y que desea colaborar con el equipo asistencial para contribuir a mejorar la calidad de vida del paciente.

Fase 3. Oferta del servicio a pacientes y primera entrevista. La tercera fase del proceso ocurre cuando ya se ha identificado al paciente que puede ser candidato para participar; en este momento se realiza la visita a la habitación del paciente con la finalidad de ofrecerle el servicio de SFT, se le explica al paciente en qué consiste éste servicio y la participación que tiene el farmacéutico en el ámbito hospitalario dentro del equipo asistencial. También, se le ofrece un folleto (anexo 1) con el fin de que tenga una información visual y como un recordatorio del significado del SFT y la función particular del farmacéutico. Una parte importante del contenido de este folleto es la mención que se hace del objetivo que tiene el servicio del SFT y se aclara que el farmacéutico no va a sustituir a ningún otro profesional de la salud en su función. Este folleto también contiene los datos del farmacéutico que ofrece el servicio para un posible contacto vía telefónica o por correo electrónico. En esta primera visita se le menciona al paciente que se trata de un estudio de tesis con la finalidad de aportar los conocimientos necesarios para colaborar con el médico y que los datos obtenidos son confidenciales; dentro de la oferta del servicio es de gran importancia no centrarla en los aspectos negativos sobre los medicamentos y los problemas de salud, ya que tiene gran repercusión en el aspecto anímico del paciente sobre todo con este tipo de patología; también no se deben hacer ofertas triunfalistas, debido a que no es aconsejable crear falsas expectativas que le puedan causar una decepción al paciente en el futuro. Si el paciente acepta participar, se realiza en ese mismo momento lo que correspondería a la fase dos de la metodología Dáder, que es la primera entrevista, esto ocurre porque el tiempo entre un ciclo y otro en el que el paciente visita el hospital es relativamente largo y se debe aprovechar al máximo la presencia del paciente o de sus familiares en el hospital para obtener la mayor información posible.

La entrevista farmacéutica es posible estructurarla en cuatro partes importantes:

a) En la primera parte se pone atención a la fase de preocupaciones y problemas, el objetivo de esta fase es lograr que el paciente exprese los problemas de salud que más le preocupan mediante el empleo de preguntas cerradas o abiertas, puede ser opcional emplear un cuestionario prediseñado²⁸. Al momento de realizar la entrevista es importante prestar mucha atención, tratar de no intervenir, ni siquiera emitiendo opiniones aunque sean validas, se le debe dar confianza al paciente intentando entenderlo más que juzgarlo. Si el paciente comienza a desviarse demasiado del objetivo central, entonces si es necesario interrumpirlo mediante alguna pregunta que nos ayude a volver al tema. En esta fase es importante aplicar todas las técnicas de lenguaje tanto verbal como no verbal y en general de una entrevista farmacéutica, ya que ésta es una etapa en la que el paciente se expresará más abiertamente en un ambiente de confianza y en donde se obtiene información importante. Durante la entrevista se permite la presencia del cuidador, ya que él puede aportar información adicional relevante.

b) La segunda parte importante de la entrevista consiste en tener una idea del grado de conocimiento que tiene el paciente sobre sus medicamentos y el cumplimiento terapéutico (adherencia al tratamiento). Se puede comenzar mediante una pregunta abierta que le permita al paciente expresarse libremente; de cada medicamento mencionado por el paciente, se pregunta desde cuando lo toma, para que lo toma, quien se lo indicó, hasta cuándo debe tomarlo, si tiene alguna dificultad para su administración; además, se hace un énfasis en la medicación anterior a la hospitalización.

c) Posteriormente, durante la misma entrevista, se intenta hacer una recopilación de la información mediante un repaso de lo mencionado por el paciente intentando profundizar en los aspectos más relevantes y en los aspectos que no hayan quedado completamente claros, considerando que muchos de estos datos van a emplearse como referencia durante el periodo que dure el seguimiento.

d) Por último, en base a un cuestionario prediseñado (anexo 2), se intenta obtener la mayor información de aspectos particulares de la terapia antineoplásica, de algunos

antecedentes referentes al riesgo emético de cada paciente y al grado de toxicidad que han alcanzado los medicamentos citostáticos, también durante la entrevista se puede valorar visualmente el estado de salud del paciente en base a la escala de estado de salud de ECOG (anexo 3) o mediante la escala de Karnofsky (anexo 4). Esta es la etapa de la entrevista en la cual el objetivo principal es obtener información relacionada con la terapia antineoplásica específicamente. También es necesario recabar información sobre algunos datos de laboratorio, ya que en este hospital el paciente tiene la posibilidad de tener consigo sus resultados o la otra opción es que se encuentren anexados a su historia clínica. Para finalizar la entrevista, se recogen los datos demográficos del paciente (principalmente teléfono) y se le recuerda al paciente que en caso de alguna inquietud relacionada con su terapia puede contactar al farmacéutico, y que habrá visitas próximas por parte del farmacéutico.

Una vez terminada la entrevista, de manera general, se recomienda registrar lo más rápido posible la información obtenida, para no perder algún aspecto importante que el paciente haya transmitido, además durante la entrevista no es muy recomendable poner más atención en escribir lo que transmite el paciente que en entender y escuchar lo que realmente comunica, ya que lo más importante es establecer vínculos afectivos y de objetivos comunes con el paciente. Si no se tienen dominadas las técnicas de entrevista se debe actuar con prudencia ya que cualquier información que el paciente aporte puede ayudar a conocer mejor su entorno, y al contrario, si el farmacéutico le transmite al paciente información inadecuada puede repercutir en la confianza o en el rechazo del servicio.

Fase 4 Registro de la ficha farmacoterapéutica. En la siguiente fase se recuperan todos los datos obtenidos en la entrevista, esto se hace registrándolos en la ficha farmacoterapéutica (o historia farmacoterapéutica), adaptada especialmente para los pacientes con terapia antineoplásica (anexo 6) y que tiene la finalidad de facilitar la identificación de problemas relacionados con los medicamentos. Este formato tiene un número de control (Figura 10) para la identificación del paciente, el cual se asignó dependiendo del género del paciente, un número cronológico y el prefijo **C**, este último

corresponde o hace referencia a la enfermedad; la segunda letra corresponde al género del paciente:

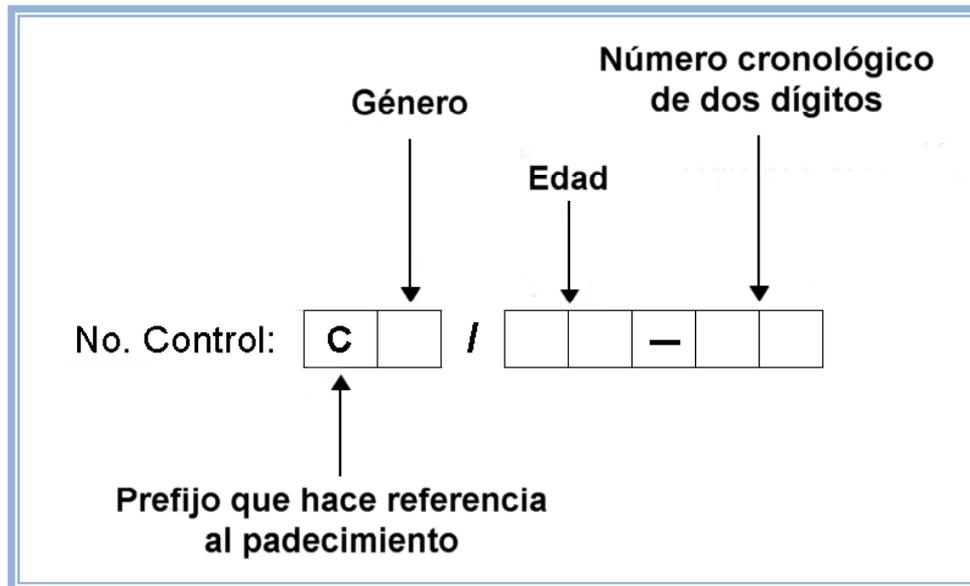
A = Mujer

B = Hombre

Los dos siguientes dígitos hacen referencia a la edad que tiene el paciente al inicio de su participación en el servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico, y los dos últimos dígitos se refieren a un número consecutivo de paciente el cual se asigna de manera cronológica.

Ésta pequeña codificación sirve para la identificación de otros formatos del mismo paciente y para la documentación de los mismos, ya que una parte importante del Seguimiento Farmacoterapéutico y en general de las actividades de la Atención Farmacéutica orientadas hacia el paciente es la de registrar y documentar los resultados.

Figura 10. Datos incluidos en el número de control.



El formato de la ficha farmacoterapéutica que se empleó está dividido en cinco partes. La primera parte, a la cual se le puede denominar parte superior o cabecera (figura 11) incluye datos de relevancia, con los cuales se podrá tener un acceso rápido a los aspectos más importantes del paciente, estos datos incluyen: fecha de inicio, nombre

del paciente, edad, sexo, diagnostico, TNM, estadio, teléfono, peso, talla, superficie corporal inicial, alergias, problemas médicos adicionales, médico tratante, número de paciente y episodio, estos dos últimos tienen relevancia únicamente para el control interno del hospital y para el acceso a la información del expediente clínico.

Figura 11. Cabecera, parte superior de los formatos.

No. Control:	<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	FECHA DE INICIO:			
NOMBRE:			EDAD:		SEXO:	F <input type="checkbox"/>	M <input type="checkbox"/>
NO. PACIENTE:			Episodio				
DIAGNOSTICO:			TNM:		ESTADIO:		
Teléfono:			Nombre fam/Responsable/cuidador:				
	PESO:		Kg	TALLA:		cm	S.C.: <input type="text"/> m ²
ALERGIAS:							
Problemas médicos adicionales:							
Médico:	Dr. Lira / Dr. Rivera						

En la segunda parte de la ficha farmacoterapéutica se incluyen datos referentes al tratamiento específico de quimioterapia, como lo son: el acrónimo del tratamiento, el número de ciclos programados, además se valora el riesgo emético (bajo o alto) en base a los datos aportados por el paciente, el cual se calcula por medio del algoritmo de Junker y Wiedman (anexo 7); La parte importante de esta sección la constituye el registro de la cronología del medicamento antineoplásico respecto a su pauta de acuerdo a cada episodio y número de ciclo. También para cada episodio se calcula la superficie corporal (anexo 8) y se registra el ECOG (anexo 3).

En la tercera parte se registran los datos relacionados a la pauta posológica de la terapia de soporte, de grupos de medicamentos como antieméticos, analgésicos, antihistamínicos, antibióticos, factores estimulantes, terapia hormonal y algún otro medicamento que se emplee como soporte.

La cuarta parte de este formato corresponde al registro de los valores analíticos de pruebas de laboratorio, como lo son la hemoglobina, eritrocitos, leucocitos, neutrófilos, plaquetas, etc. Y por ultimo en la parte final se registra lo relacionado a los medicamentos adicionales que pudiera estar tomando el paciente debido a otra patología. Por último

existe un espacio para registrar las observaciones pertinentes. Todos los datos que se intentan registrar mediante este formato son una base importante para conocer mediante el estudio posterior si existen o es posible que existan problemas de salud relacionados con la terapia, y en el caso específico de los medicamentos antineoplásicos, son de mucha utilidad para calcular el grado de toxicidad y para evaluar la seguridad de la terapia. La ficha farmacoterapéutica se puede completar con datos extraídos de la revisión de la historia clínica y de los registros de enfermería.

Fase 5. Estado de situación. El estado de situación de un paciente es la relación entre sus problemas de salud y medicamentos a una fecha determinada. Al igual que la ficha farmacoterapéutica, este formato se ha modificado (anexo 9) en base al formato presentado en la metodología Dáder. Este documento se puede considerar como la foto del paciente, en la parte superior se agregan los datos que se registraron en la cabecera de la ficha farmacoterapéutica. El cuerpo central es propiamente el estado de situación y en él se ven reflejados los problemas de salud, enfrentados a los medicamentos que lo tratan. Esta parte consta de cuatro zonas: zona 1. Problema de salud; zona 2. Medicamentos; zona 3. Evaluación y zona 4. Intervención Farmacéutica (figura 12):

Figura 12. Partes que componen el formato de estado de situación.

ESTADO DE SITUACIÓN												
PROBLEMA DE SALUD				MEDICAMENTO				EVALUACIÓN				Intervención Farmacéutica
Problemas de salud	Desde	Controlado	Preocupa	Inicio	Medicamento	Dosis	Vía	N	E	S	Gospecha de PRM	FECHA

Zona 1. La primer zona se refiere a los *problemas de salud* (PS), en la que se coloca el problema de salud (tanto los que tiene manifestados como a las situaciones de riesgo de desarrollarlos),¹⁰⁰ la fecha de aparición (*desde*), en la casilla de *Controlado* se coloca **S** si el problema está controlado o **N** si no está controlado. En el campo de *Preocupa* se coloca la preocupación que causa el PS en el paciente y que puede ser P = poco, R = regular o B = bastante.

Zona 2. La segunda zona se refiere a los medicamentos, en la cual se anota la fecha de inicio del tratamiento, medicamentos que tratan los PS, es recomendable expresarlos como principios activos, también se anota la pauta de toma (dosis) y la vía por la cual se administra el medicamento; puede haber problemas de salud para los que el paciente no esté utilizando ningún medicamento por lo que la celda correspondiente deberá aparecer vacía. En el caso de que un medicamento estuviera siendo usado para más de un problema de salud que presenta el paciente, el medicamento deberá aparecer emparejado a todos los problemas de salud para los que se usa.

Zona 3. La tercer zona del estado de situación se utiliza para anotar las sospechas de PRM que puedan existir, lo conforman las columnas N (necesidad), E (efectividad), S (seguridad) y sospecha de PRM, en estos campos se anotara **S** (si) o **N** (No) dependiendo de la evaluación que se realice.

Zona 4. En la última zona se tiene la columna de Intervención farmacéutica, en la cual se anotarán las fechas de las intervenciones a realizar. Por último, en la parte baja del formato, se pueden registrar las observaciones realizadas.

Fase 6. Fase de estudio. El objetivo de esta fase es obtener la información necesaria de los problemas de salud y medicamentos que se hayan encontrado en la fase anterior para su evaluación posterior, es la fase en la cual se realiza la revisión bibliográfica rigurosa de los medicamentos y de los problemas de salud que se han diferenciado en el estado de situación¹⁰¹ para encontrar la mejor evidencia científica disponible. En términos generales, la fase de estudio ha de aportar la información necesaria que permita²⁶:

- **Evaluar críticamente la necesidad, la efectividad y la seguridad** de la medicación que utiliza el paciente a una fecha determinada.
- **Diseñar un plan de actuación con el paciente** y el equipo de salud, que permita mejorar y/o preservar los resultados de la farmacoterapia de forma prolongada.
- **Promover la toma de decisiones** clínicas basadas en la evidencia científica durante todo el proceso del SFT.

Para analizar los problemas de salud relacionados es importante considerar que es conveniente comenzar a estudiar los problemas de salud que más preocupen y que generalmente son diagnosticados por el médico. Posteriormente se continúa con el estudio de las preocupaciones de salud que manifiesta el paciente y se relacionan con los problemas de salud anteriores, para conocer si se trata de síntomas no controlados o problemas de salud no tratados. Es de igual importancia conocer los aspectos más importantes para el farmacéutico, que en este caso son los signos y síntomas a controlar y las características que refleja el paciente respecto a la seguridad de la quimioterapia (ya que este análisis permite establecer la falta de efectividad de los tratamientos), conocer los mecanismos fisiológicos de la enfermedad y el conocimiento del mecanismo de acción de los medicamentos para entender y predecir que puede ocurrir con otros medicamentos que tome, o inclusive en este caso específico, relacionarlo con otros problemas de salud y el grado de toxicidad que presenta el paciente.

Una parte importante de esta fase de estudio son los medicamentos involucrados; es necesario realizar un buen estudio tanto de los medicamentos que conforman la quimioterapia como de los medicamentos adicionales. El estudio de estos, se debe realizar a partir de las características generales de su grupo terapéutico y de ahí particularizar a cada principio activo involucrado. Los aspectos más importantes a tener en cuenta de los medicamentos son:

- a) Indicación.
- b) Farmacodinamia.
- c) Farmacocinética.
- d) Acción farmacológica.

- e) Posología.
- f) Efectos adversos (problemas de seguridad).
- g) Interacciones.
- h) Normas de correcto uso y administración.
- i) Educación para la salud sobre el medicamento.

Fase 7. Fase de evaluación. El objetivo de esta fase es establecer las sospechas de PRM que el paciente pueda estar experimentando una vez realizada la fase de estudio; en esta fase el farmacéutico podrá tener una visión de conjunto que le permitirá analizar la situación en que se encuentra el paciente y así establecer prioridades en el balance efectividad-seguridad. Con la información obtenida se hace la evaluación de cada estrategia terapéutica para un problema de salud, para tal fin se realizan tres preguntas que contestan las tres propiedades que debe tener la farmacoterapia (necesidad, efectividad y seguridad) y que permiten establecer sospechas de PRM (figura 13):

Pregunta 1.- El medicamento ¿es necesario?

Siempre que exista una prescripción adecuada por parte del médico y que exista un problema de salud que la justifique, un medicamento o una estrategia terapéutica no podrá catalogarse como no necesario. Si el problema de salud desaparece y el medicamento prescrito con anterioridad para ese problema de salud en específico continúa siendo administrado, entonces éste medicamento puede no ser necesario.

En el caso de que el medicamento no sea necesario, se tendrá una sospecha de PRM 2 (efecto de medicamento innecesario) de uno o de cada uno de los medicamentos de la estrategia, al no existir problema de salud que justifique su utilización. De ser así no habría que continuar con las siguientes preguntas para ese medicamento, ya que no puede valorarse la efectividad y seguridad de un medicamento no necesario, debido a que todo medicamento no necesario es potencialmente inseguro. De tal forma que los PRM tipo 2 se originan como consecuencia de: *i)* una utilización de un medicamento sin que exista un problema de salud, *ii)* la automedicación de fármacos de prescripción sin la

visita previa al médico y, *iii*) el empleo de medicamentos prescritos por un médico para un problema de salud diagnosticado y que no es efectivo para dicho problema.

Una vez comprobada la no-existencia de daños provocados por un tratamiento no necesario, se continúa con la siguiente pregunta para indagar acerca de su efectividad.

Pregunta 2. El medicamento ¿Está siendo efectivo?

Si la respuesta es negativa, entonces se tiene la sospecha de problemas de efectividad que pueden ser no cuantitativos (PRM tipo 3) o cuantitativos (PRM tipo 4) los cuales involucran algún problema de cantidad del medicamento en algún momento de la evolución del paciente y que pueden ser a causa de dosis bajas, interacciones con otros medicamentos o fenómenos de tolerancia, entre otros. Posteriormente se evalúa la seguridad de cada uno de los medicamentos, independientemente del resultado de la valoración de la efectividad.

Pregunta 3. El medicamento ¿Está siendo seguro?

En esta etapa se debe considerar que los medicamentos antineoplásicos tienen un margen de seguridad poco estrecho, por lo que se espera que se presente algún tipo de toxicidad, en este caso el resultado negativo asociado a la administración de la quimioterapia antineoplásica no se clasifica como tal, ya que generalmente al efecto asociado se le da tratamiento con otro medicamento (por ejemplo al tratar la emesis); en estos casos se valora la efectividad que tienen los medicamentos que tratan la toxicidad provocada, y si el problema de salud no está controlado entonces se presentara una inefectividad del tratamiento. La toxicidad provocada por la quimioterapia antineoplásica se mide en base a los criterios de toxicidad común (anexo 10) y en los resultados obtenidos con las escalas de estado de salud para evaluar la terapia antineoplásica.

Tanto para la terapia de soporte como para los medicamentos adicionales se debe realizar esta pregunta de manera individual, ya que cada uno tiene características

particulares de seguridad. Si el medicamento no fuera seguro, se tendrían dos casos de PRM:

a) PRM tipo 5. Es un problema de seguridad no cuantitativo, en el que el efecto indeseado no depende de la cantidad del medicamento.

b) Problemas de seguridad cuantitativos: PRM tipo 6. Si el efecto depende de la cantidad de medicamento tomado, por causa de que la dosis haya sobrepasado la dosis máxima segura.

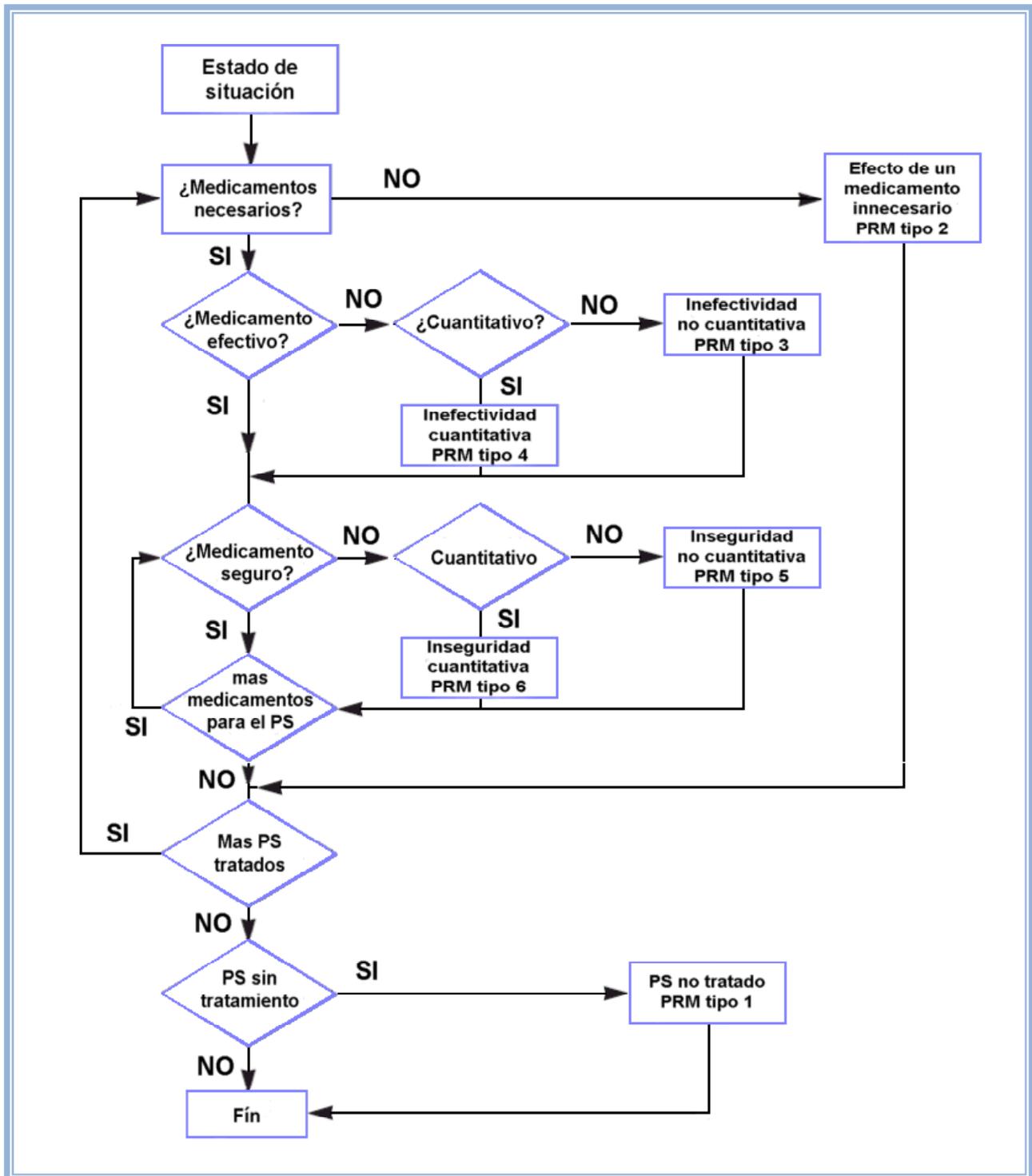
En esta etapa es importante distinguir si realmente el problema de seguridad es cuantitativo o no en el paciente, independientemente de si la dosis tomada es la adecuada. La cuantitatividad se relaciona con el exceso o escasez de cantidad de medicamento actuando (exceso en el caso de inseguridad y escasez en el caso de ineffectividad), es decir, el resultado negativo se está obteniendo porque existe una mayor o menor acción de la necesaria para alcanzar los resultados esperados en intensidad. Las palabras exceso o escasez son términos relativos, únicamente hacen referencia a lo que se alcanza en un paciente en relación a lo que debería de alcanzarse.

Finalmente, una vez que se analizaron todos los medicamentos que toma el paciente, habrá que cuestionarse si existe todavía algún problema de salud que tratar y que no esté relacionado con la toma de alguno de los medicamentos del paciente, lo cual nos llevaría a los PRM tipo 1. Este tipo de problemas en ocasiones tienen más relevancia tras las primeras intervenciones debido a que en un principio se pueden ver como relacionados con el uso de algún medicamento y que, tras intervenciones que no cumplen su objetivo, se ven como problemas de salud no tratados. Se debe considerar que para abordar un problema de salud es necesario descartar que ha sido originado por la utilización de un medicamento, y una vez eliminada esta posibilidad se puede ver el problema de una manera más clara.

Es importante saber que un mismo PRM puede ser causado por varios medicamentos con lo que debe realizarse un análisis más detallado para establecer la

relación del medicamento con el PRM. Finalmente, se hace un resumen de sospechas de PRM identificados, que se ordenan según su prioridad y probabilidad, dando paso a la fase de intervención.

Figura 13. Diagrama de flujo de la fase de evaluación para la identificación de resultados clínicos negativos de la farmacoterapia.



Fase 8. Fase de intervención. El objetivo de ésta fase es elaborar un plan de actuación de acuerdo con el médico y realizar las intervenciones necesarias para resolver los PRM que el farmacéutico haya detectado en el paciente o para prevenir la aparición de los que puedan suceder, según las circunstancias particulares del paciente.

Al momento de realizar una intervención es muy importante tener en cuenta qué problemas preocupan más al paciente y cuáles son las posibles prioridades que como profesionales de la salud se tengan, es decir, el farmacéutico le debe dar prioridad a aquellas intervenciones sobre PRM que representan un peligro mayor para el paciente, de no ser de alto riesgo se elige intervenir sobre los PRM que estén entre las principales preocupaciones y que tengan una posible solución.

Una intervención farmacéutica se efectúa cuando se actúa para intentar solucionar o prevenir un PRM detectado, llevando a cabo una alternativa para el tratamiento. Para el farmacéutico, ésta es una de las etapas más importantes en la actividad del Seguimiento Farmacoterapéutico y en el ámbito de la Atención Farmacéutica, ya que, conforme el farmacéutico tenga una participación activa dentro del equipo de salud para colaborar y contribuir a mejorar la terapia, se tendrá un reconocimiento por parte de los demás profesionales que conforman el equipo sanitario (enfermeras, médicos generales, oncólogos, etc.) así como por el mismo paciente, además, se obtendrá una mayor oportunidad para continuar realizando actividades clínicas enmarcadas dentro de la Atención Farmacéutica.

La manera en que el farmacéutico puede comunicar una intervención puede ser de forma verbal o escrita dirigida hacia el médico tratante o hacia el paciente y el médico. Es más aconsejable realizar la intervención de forma escrita, ya que con ello existirá un testimonio de la actuación farmacéutica y que además sirve como un documento que se puede archivar, un ejemplo de este tipo de comunicación se muestra en la figura 16. Los datos que debe incluir ésta comunicación^{102,103} son muy básicos, entre los cuales se encuentran: a) presentación del paciente, aportando los datos necesarios del paciente en cuanto a problemas de salud y medicamentos; b) motivos, o causas por las que se remite la comunicación al médico, en este apartado se darán datos cuantitativos de problemas

de salud de los que se tengan parámetros, signos o síntomas que presente el paciente, sin emplear palabras o frases que supongan que el farmacéutico pueda hacer un diagnóstico o enjuicie el pronóstico de algún problema de salud; c) relación del problema de salud, en este apartado el farmacéutico mediante el empleo de bibliografía debe realizar un análisis de la relación que tienen él o los medicamentos con el problema de salud, debe hacer un hincapié en la justificación teórica del porqué proponer un cambio o una adecuación a la terapia, es importante no dejar de proponer y darle una alternativa terapéutica al médico; y por último d) se finaliza la comunicación escrita con una despedida, en la cual se le otorga la autoridad al médico de la valoración beneficio-riesgo de la intervención, y ofreciendo colaboración para el éxito de la misma.

Es importante que el farmacéutico reconozca que en el ámbito hospitalario, los logros farmacéuticos o lo que bien podría ser un éxito farmacéutico en gran medida no lo es así para el médico, ya que no siempre lo que el farmacéutico propone (aun siendo lo correcto) es lo más adecuado para la terapia; es una realidad que el médico siempre ve por la efectividad de la terapia y sobre todo en pacientes que padecen cáncer, mientras que a nosotros como farmacéuticos lo que nos interesa más es la seguridad de la terapia, pero tratándose de una patología de carácter especial y que demanda mucho cuidado y atención, es necesario tener la idea de que el no haber logrado el objetivo como farmacéutico, no es un fracaso ya que lo principal dentro de un equipo sanitario es colaborar en mejorar la terapia para ofrecerle la mejor calidad de vida al paciente que es lo verdaderamente importante.

Una parte importante de todo proceso es la documentación, para éste fin ha sido necesario adaptar una hoja de intervención farmacéutica (anexo 11) para registrar en ella los datos sobre este proceso. Los campos que contiene esta hoja de registro son los siguientes:

i) Como en todos los formatos realizados, al inicio del documento se presenta la cabecera, en la cual se anotan los datos de relevancia referentes al paciente.

ii) Se anota si existe un PRM o si es un riesgo de PRM, se registra palomeando o tachando si el problema tiene manifestación clínica en la actualidad o si se está

previniendo de un riesgo de aparición de un problema de salud y si no lo está se deja en blanco. Si es un riesgo de PRM se anota si se ha manifestado o no.

iii) Se señala el tipo de PRM (en base a la clasificación del segundo consenso de Granada).

iv) En el campo de medicamento se registra el nombre comercial y el principio activo del o los medicamentos implicados en el PRM.

v) En el siguiente campo se describe el problema de salud que es el motivo de la intervención.

vi) En causa (que origina el PRM) se selecciona la más adecuada. Existen cuatro posibles categorías: 1. Interacción; 2. Incumplimiento; 3. Duplicidad y 4. Ninguna de las anteriores. El motivo de que se tengan tres categorías específicas es porque son los motivos que con mayor frecuencia provocan PRM.

vii) En el siguiente campo se redacta de manera clara y concisa lo que se pretende hacer para resolver el PRM y que intervención puede solucionarlo.

viii) Vía de comunicación empleada para la intervención farmacéutica. Se tienen cuatro opciones para seleccionar, la opción 1 y 2 se refiere a la comunicación hacia el paciente verbal o escrita respectivamente, este tipo de intervención únicamente se realiza cuando el paciente presente un problema de salud debido a un motivo relacionado con la toma de la medicación inadecuada o por falta de información respecto a cómo tomar sus medicamentos y que el farmacéutico considere que no es necesario comunicarlo al médico. Aunque es una posibilidad realizar este tipo de intervenciones, es más recomendable comunicarlo también con el médico (opciones 3 y 4) ya que así se pueden aportar datos que ayuden a valorar la necesidad de modificar o no la estrategia farmacoterapéutica. La opción 5 se marca cuando el farmacéutico intenta solucionar un PRM y necesita de la acción del médico responsable, esta comunicación siempre se realizara de manera verbal y escrita (mediante una carta) de forma directa.

ix) El resultado de la intervención realizada se registra una vez que ha transcurrido el tiempo necesario para la resolución del PRM, se marca una de las seis posibles opciones. Cuando las actuaciones en las que el farmacéutico propone una estrategia para solucionar el PRM y el médico y/o el paciente aceptan la propuesta realizada, se trata de una intervención aceptada. Después de que la intervención es aceptada o no, se relaciona con la resolución o no del problema de salud o se señala si no fue valorada la resolución.

x) En el siguiente campo se anota lo que ocurrió tras la intervención farmacéutica.

xi) Como dato adicional se registra el número de medicamentos que el paciente estaba tomando en la fecha de la intervención.

xii) Por último se anota el número de visitas realizadas desde que se inicia la intervención farmacéutica hasta que se finaliza.

Figura 14. Muestra de una Intervención farmacéutica de forma escrita. (Comunicación al médico).

<p>Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico. Telefono: Correo electronico:</p> <p>México DF Dr. Lira / Dr. Rivera</p> <p>Estimado Dr. :</p> <p>La paciente XXXXXXXX XXXX XXXXX, como sabe, está tomando actualmente los siguientes medicamentos:</p> <ul style="list-style-type: none">Gemzar® (Gemcitabina)Platinol® (Cisplatino)Alin® (Dexametasona)Emend® (Aprepitan)Anzemet® (Dolasetrón)Norvas® (Amlodipino)Lopresor® (Metoprolol)Tegretol® (Carbamacepina) <p>Estudiada la medicación, hemos encontrado que existe una interacción entre el cisplatino y la carbamacepina, ya que el cisplatino es un inductor de la enzima CYP 3A4 que es la enzima principal que cataliza la formación del compuesto carbamacepina-10, 11 epóxido, lo cual puede incrementar la tasa de metabolismo de la carbamacepina, por lo tanto puede llevar a una disminución potencial en el nivel sérico de carbamacepina y una disminución potencial en su efecto terapéutico.</p> <p>Lo que le comunicamos para que valore el beneficio/riesgo y considere la posibilidad de elevar la dosis de carbamacepina, si lo cree necesario.</p> <p>Quedo a su disposición: _____</p> <p style="text-align: center;">Farmacéutico responsable</p>	<p>El Servicio de Seguimiento del Tratamiento Farmacológico tiene como objetivo colaborar con el médico y el resto de profesionales de la salud a conseguir la máxima efectividad de los medicamentos que el paciente ha de tomar.</p>
---	--

Fase 9. Resultado de las intervenciones. El objetivo de esta fase es determinar el resultado de la intervención farmacéutica para la resolución del problema de salud planteado. No puede decirse que existe un PRM hasta que tras el resultado de la intervención hubiera desaparecido o controlado el problema de salud. El resultado de la intervención dará lugar a un nuevo Estado de Situación en el paciente. Se considera una intervención aceptada cuando el médico modifica el uso de medicamentos para tratar el problema a consecuencia de la intervención del farmacéutico.

Se considera que el problema de salud está resuelto cuando a consecuencia de la intervención del farmacéutico desaparece el motivo de la misma.

Fase 10. Nuevo estado de situación. El objetivo del nuevo estado de situación es reflejar los cambios en cuanto a problemas de salud y medicamentos, que haya habido tras la intervención.

Fase 11. Visitas sucesivas. Los objetivos de esta fase son continuar resolviendo los PRM pendientes, continuar con un plan de seguimiento que permita prevenir nuevos PRM y obtener información para poder documentar los nuevos estados de situación y mejorar la fase de estudio, y en particular mantener el seguimiento respecto a la toxicidad que genera el tratamiento con quimioterapia antineoplásica.

5. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, el servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico se le ofreció a un total de veintiocho pacientes con diagnóstico confirmado de algún tipo de neoplasia maligna y que se encontraban en tratamiento con quimioterapia antineoplásica; de los veintiocho pacientes, dos de ellos no aceptaron participar y seis pacientes se excluyeron del estudio debido a que su ciclo correspondiente de quimioterapia lo recibían en el consultorio del médico tratante (quimioterapia ambulatoria), lo cual limita el seguimiento debido a varios inconvenientes entre los cuales se encuentra la falta de información adecuada (peso, talla, dosis, alergias, número de ciclo, etc.); finalmente el estudio se realizó con 20 pacientes, siendo el 85% (n=17) del sexo femenino y 15% (n=3) del sexo masculino (figura 15). Sus edades estaban comprendidas entre los 15 años y 80 años, la edad promedio de estos pacientes fue de 49 años con una desviación estándar de 14.6 años, la mayor proporción de pacientes corresponde al grupo de edad de 41 a 50 años con un porcentaje del 45% (n=9), y la menor proporción corresponde al intervalo de edad comprendido entre 15 a 30 años. Estos resultados se recogen en la tabla 22 (figura 16).

Tabla 21. Distribución de pacientes por genero		
Género	No de pacientes	% de pacientes
Femenino	17	85
Masculino	3	15
Total	20	20

Figura 15. Distribución por género, en este gráfico se muestra la mayor participación de mujeres en el estudio.

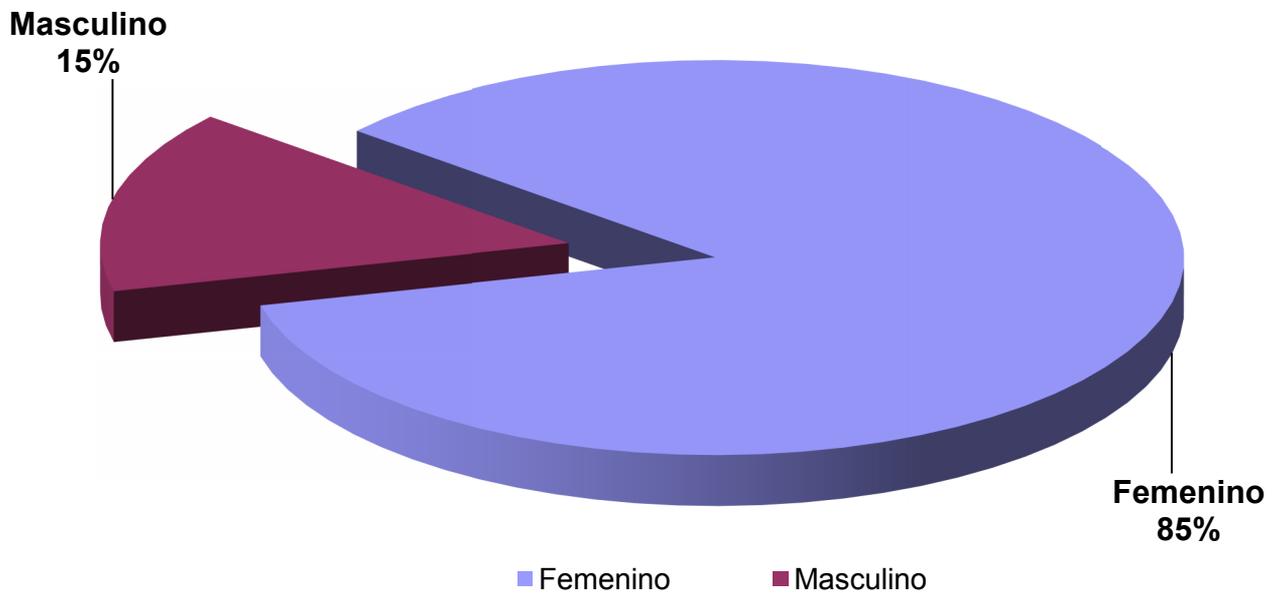
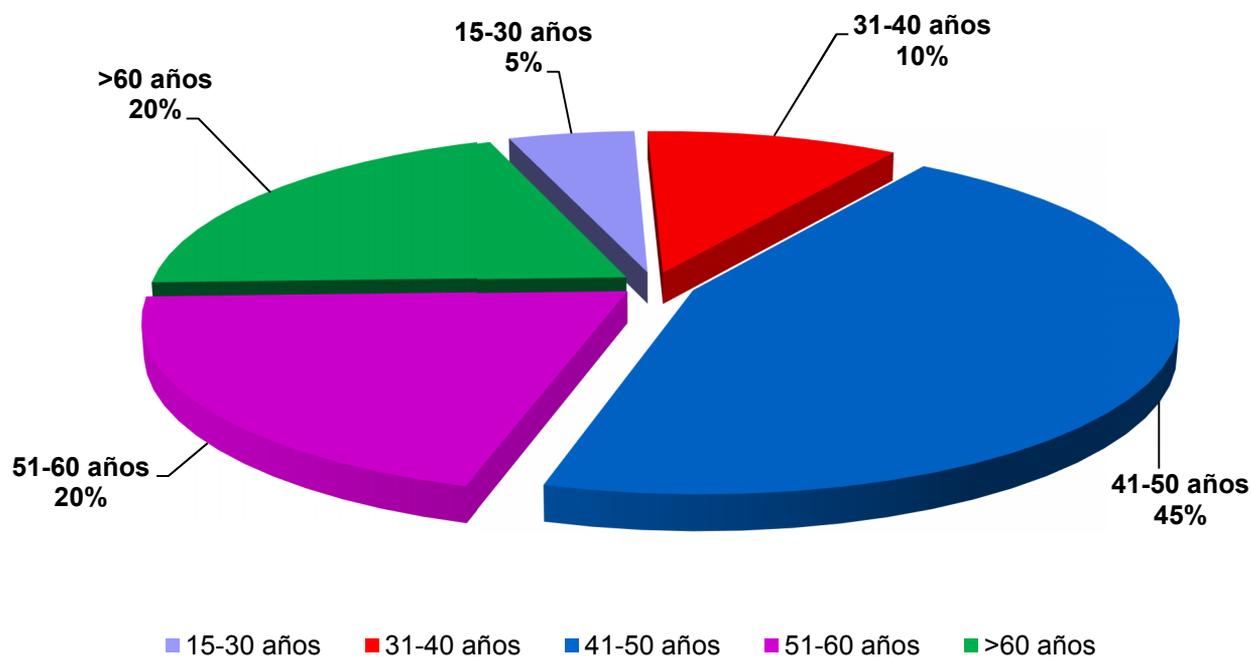


Tabla 22. Distribución de pacientes por edad.

Edad (años)	No de pacientes	% de pacientes
15-30	1	5
31-40	2	10
41-50	9	45
51-60	4	20
>60	4	20
Media:		49 años
Desviación estándar:		14.6 años

Figura 16. Distribución de pacientes de acuerdo a la edad.

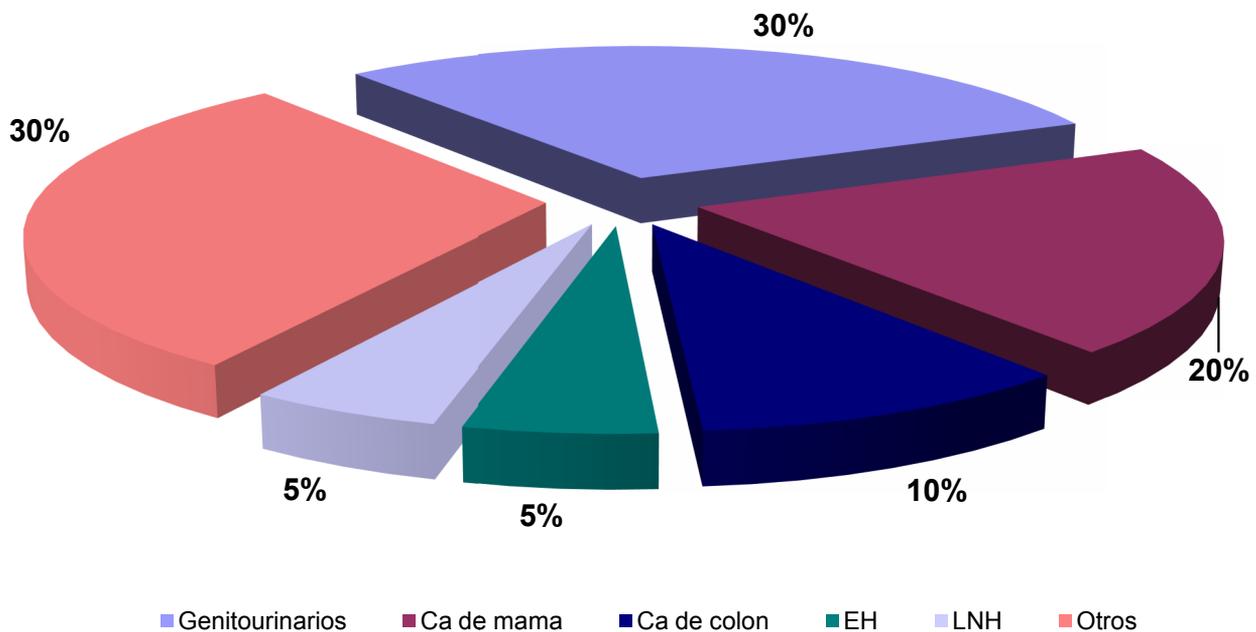


En la figura 17 se recoge la distribución por tipo de cáncer, destacando los del tipo genitourinario (cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de peritoneo) con una distribución del 30% (n=6), seguida por el cáncer de mama y cáncer de colon con un porcentaje del 20% y 10% respectivamente, y enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin, cada uno con el 5%, el apartado otros (30%) se integra por diferentes tipos de cáncer (cáncer gástrico, hepatocarcinoma, cáncer vesical, histiosarcoma fibroso, cáncer bronquioalveolar, sarcoma de tejido blando).

Tabla 23. Distribución de pacientes por tipo de cáncer

Tipos de Cáncer	No de pacientes	% de pacientes
Genitourinarios	6	30
Ca de mama	4	20
Ca de colon	2	10
EH	1	5
LNH	1	5
Otros	6	30

Figura 17. Distribución por tipos de cáncer.

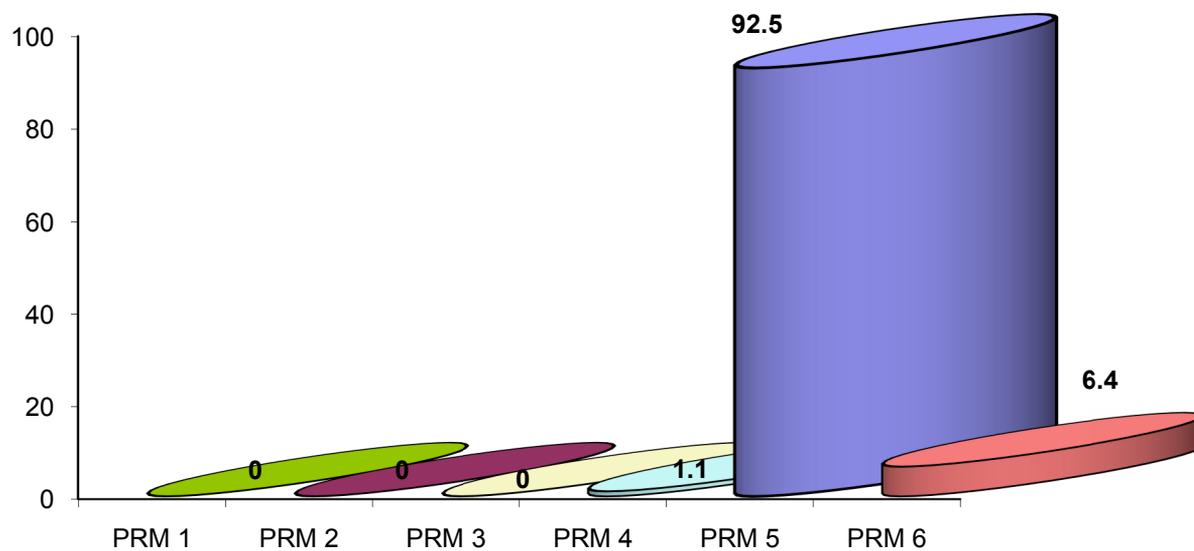


Durante el periodo de estudio se detectaron un total de 94 problemas de salud, se encontraron 169 medicamentos relacionados, 93 de los problemas de salud dieron origen a un Problema Relacionado con los Medicamentos, por lo que la totalidad de resultados clínicos negativos (PRM) detectados fue de 93, con un promedio de 4.6 PRM por paciente. En la figura 18 se representa la distribución por tipos de PRM identificados de acuerdo a la clasificación del segundo consenso de Granada, los tipos de PRM que se identificaron se sitúan dentro de las categorías de Efectividad y en mayor proporción en la categoría de Seguridad (98.9%), siendo el PRM tipo 5 el de mayor frecuencia. No hubo incidencia de PRM 1, 2 y 3.

TABLA 24. Cantidad total de PRM detectados de acuerdo al tipo.

CATEGORÍA	TIPO DE PRM	No DE PRM DETECTADOS	% DE PRM
Efectividad	PRM 4. Inefectividad cuantitativa	1	1.1
Seguridad	PRM 5. Inseguridad no cuantitativa	86	92.5
	PRM 6. Inseguridad cuantitativa	6	6.4
TOTAL		93	100
PROMEDIO		4.6 PRM por paciente	

Figura 18. Distribución de los PRM detectados

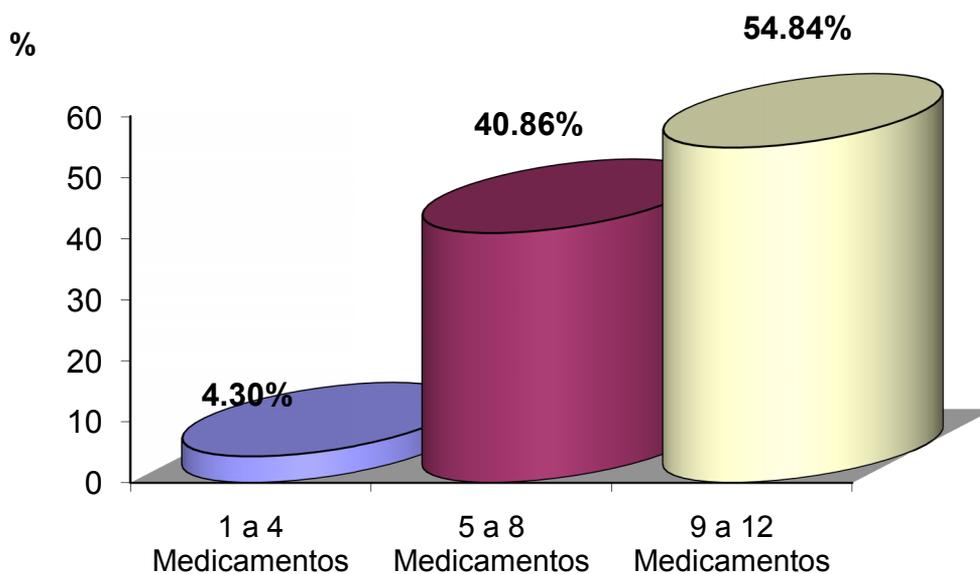


Todos los pacientes que participaron en el estudio de Seguimiento Farmacoterapéutico se encontraban polimedicados (cuatro o más medicamentos por cualquier vía de administración), con un promedio de 8 medicamentos por paciente, el límite inferior es de 4 medicamentos y el límite superior de 11 medicamentos, 4 PRM involucraban de 1 a 4 medicamentos, 38 PRM involucraban de 5 a 8 medicamentos, mientras que 51 PRM involucraban de 9 a 11 medicamentos. En la tabla 25 se presentan los valores de la distribución de PRM identificados con respecto a la relación que tienen con el número de medicamentos empleados, ordenados en tres intervalos.

TABLA 25. Distribución de PRM por número de medicamentos

No de medicamentos	No de pacientes	No DE PRM	% DE PRM
1-4	1	4	4.30
5-8	10	38	40.86
9-11	9	51	54.84
TOTAL		93	100
Medicamentos relacionados			169
Promedio de medicamentos por paciente			8

Figura 19. Distribución de PRM por numero de medicamentos.



En la tabla 26 se muestra la distribución que tuvieron los PRM con respecto a la edad, y en la tabla 27 se muestra la distribución de PRM respecto al género.

TABLA 26. Distribución de PRM por grupo de edad.			
EDAD	% de pacientes	No de PRM	% de PRM
15-30	5	5	5.38
31-40	10	9	9.68
41-50	45	44	47.31
51-60	20	19	20.43
> 60	20	16	17.20
TOTAL		93	100

Figura 20. Distribución de PRM respecto a la edad.

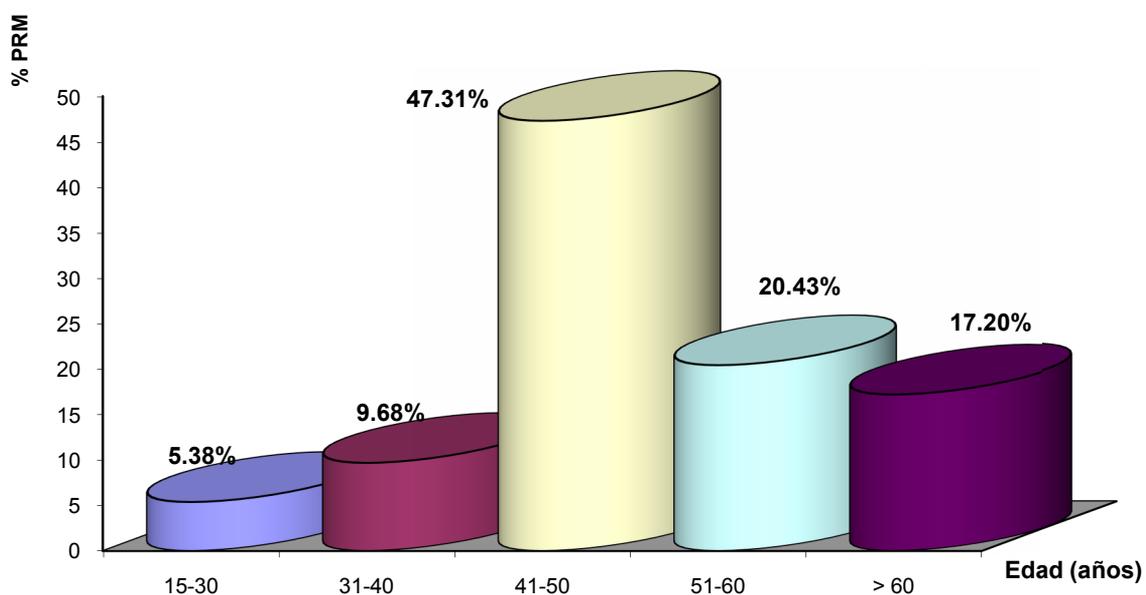
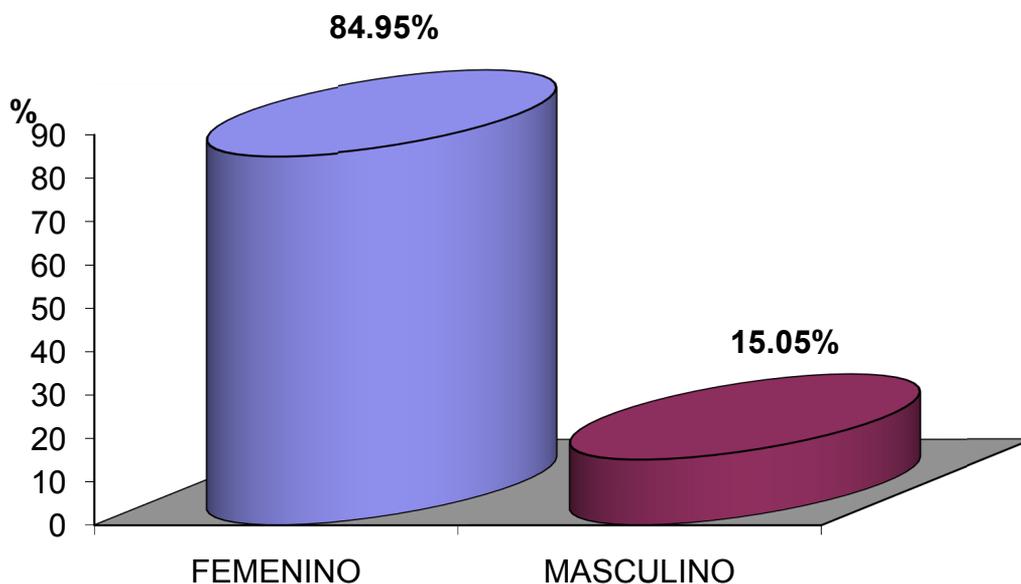


TABLA 27. Distribución de PRM por género.			
GENERO	No DE PACIENTES	No DE PRM	% PRM
FEMENINO	17	79	84.95
MASCULINO	3	14	15.05
TOTAL		93	100

Figura 21. Distribución de PRM respecto al género.



Con respecto a los resultados obtenidos relacionados con las Reacciones Adversas que presentaron los pacientes en relación a los medicamentos antineoplásicos, se pudieron identificar 14 tipos de toxicidad (tabla 28), para su valoración a cada uno de ellos se le identificó con el grado de toxicidad correspondiente en base a la escala de los criterios comunes de toxicidad de la ECOG (ver anexo 10).

Tabla 28. Porcentaje de Grados de toxicidad que presentaron los pacientes.

PRM	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	% TOTAL de pacientes que presentaron un tipo de PRM
	%	%	%	%	%	
Alopecia		60	25			85
Nauseas		40	55			95
Vómito		50	5			55
Diarrea		20	5	5		30
Anorexia		40	30			70
Estomatitis		20		5		25
Estreñimiento		20				20
Alergia		5	5			10
Ganancia/ pérdida de peso		10				10
Dolor de cabeza		35	5			40
Leucocitos		5				5
Vértigo		5				5
Anemia hemolítica		5				5
Faringitis		5				5

Las RAM anteriores (tabla 28) son las que dieron origen a los PRM, y que son básicamente problemas relacionados con la toxicidad asociada a la quimioterapia

antineoplásica, los de mayor importancia son los relacionados a problemas gastrointestinales (figura 22 a la 26).

Tabla 29. Distribución de pacientes que presentaron alopecia.		
Grado	No de pacientes	% de pacientes
Grado 0	3	15
Grado 1	12	60
Grado 2	5	25

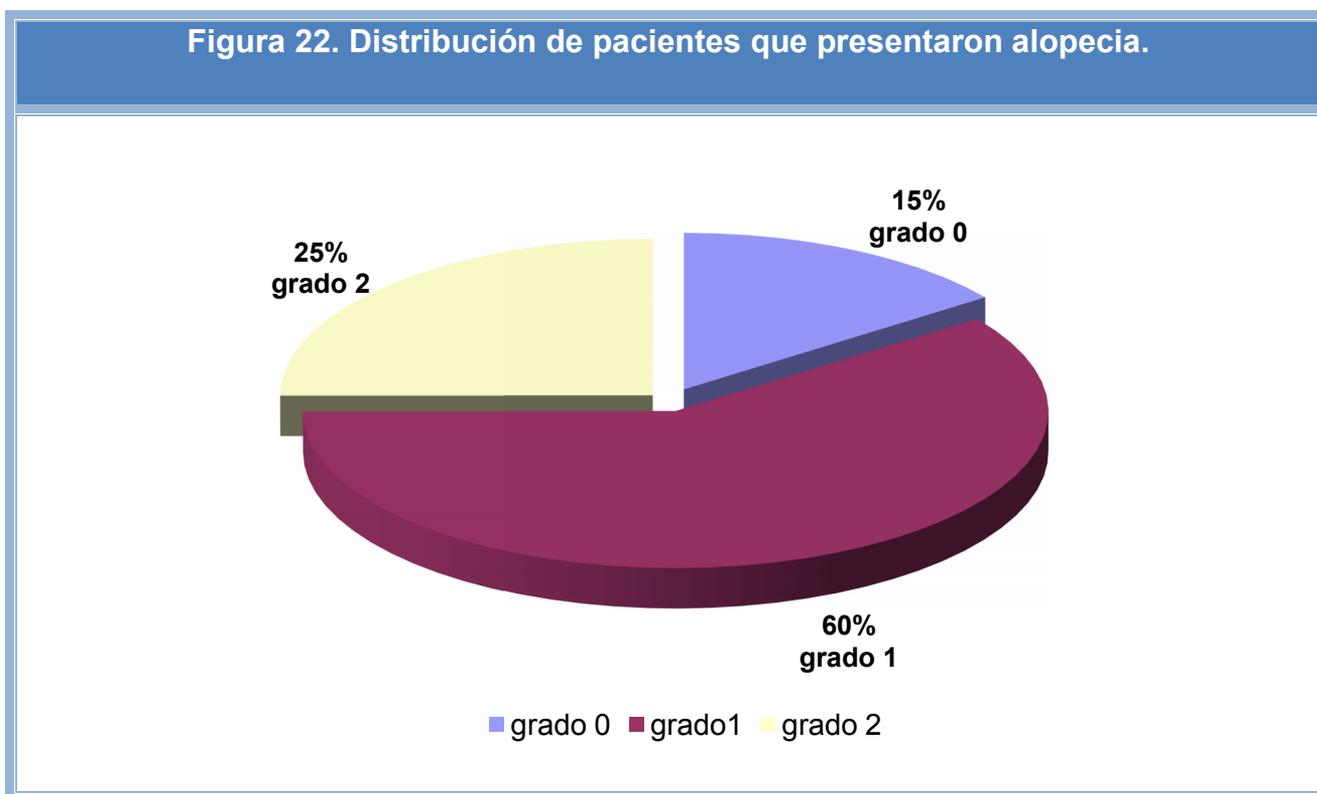


Tabla 30. Distribución de pacientes que presentaron náusea.

Grado	No de pacientes	% de pacientes
Grado 0	1	5
Grado 1	8	40
Grado 2	11	55

Figura 23. Distribución de pacientes que presentaron náuseas.

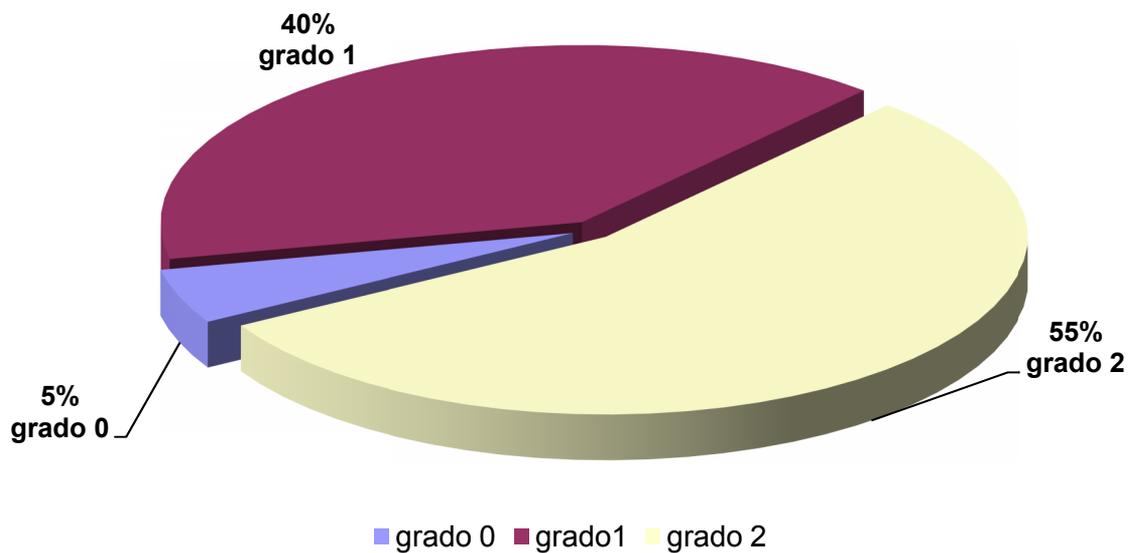


Tabla 31. Distribución de pacientes que presentaron vómito.

Grado	No de pacientes	% de pacientes
Grado 0	9	45
Grado 1	10	50
Grado 2	1	5

Figura 24. Distribución de pacientes que presentaron vómito.

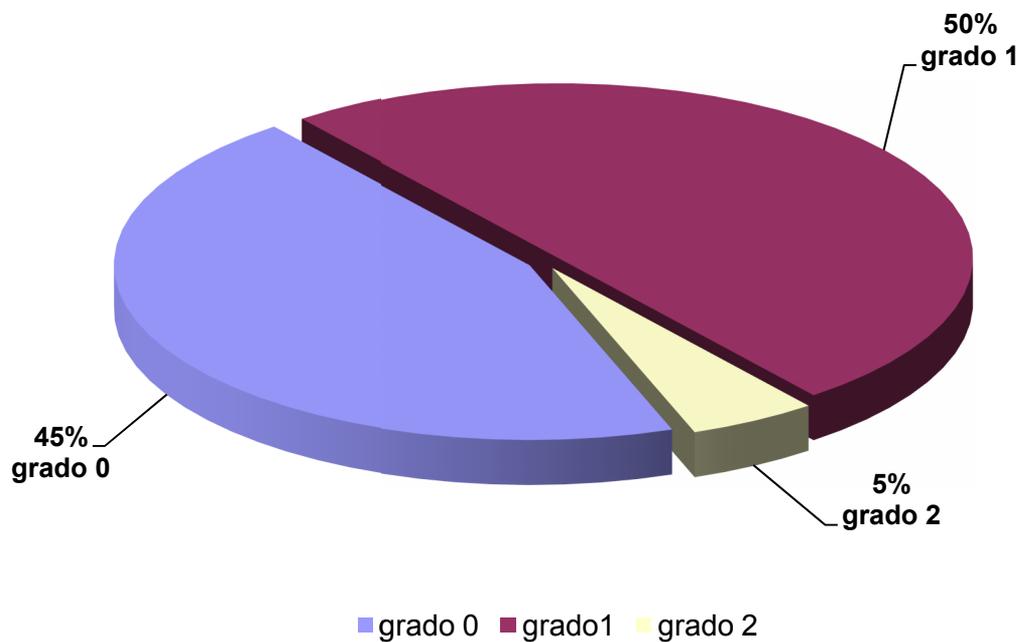


Tabla 32. Distribución de pacientes que presentaron diarrea.

Grado	No de pacientes	% de pacientes
Grado 0	14	70
Grado 1	4	20
Grado 2	1	5
Grado 3	1	5

Figura 25. Distribución de pacientes que presentaron diarrea.

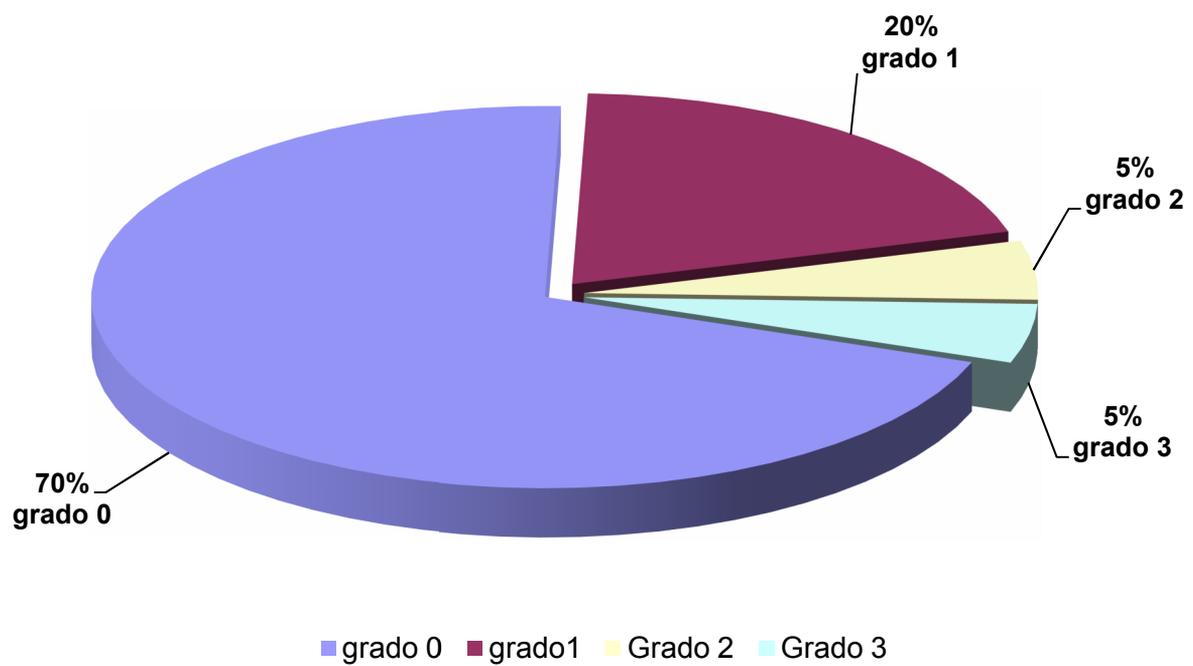
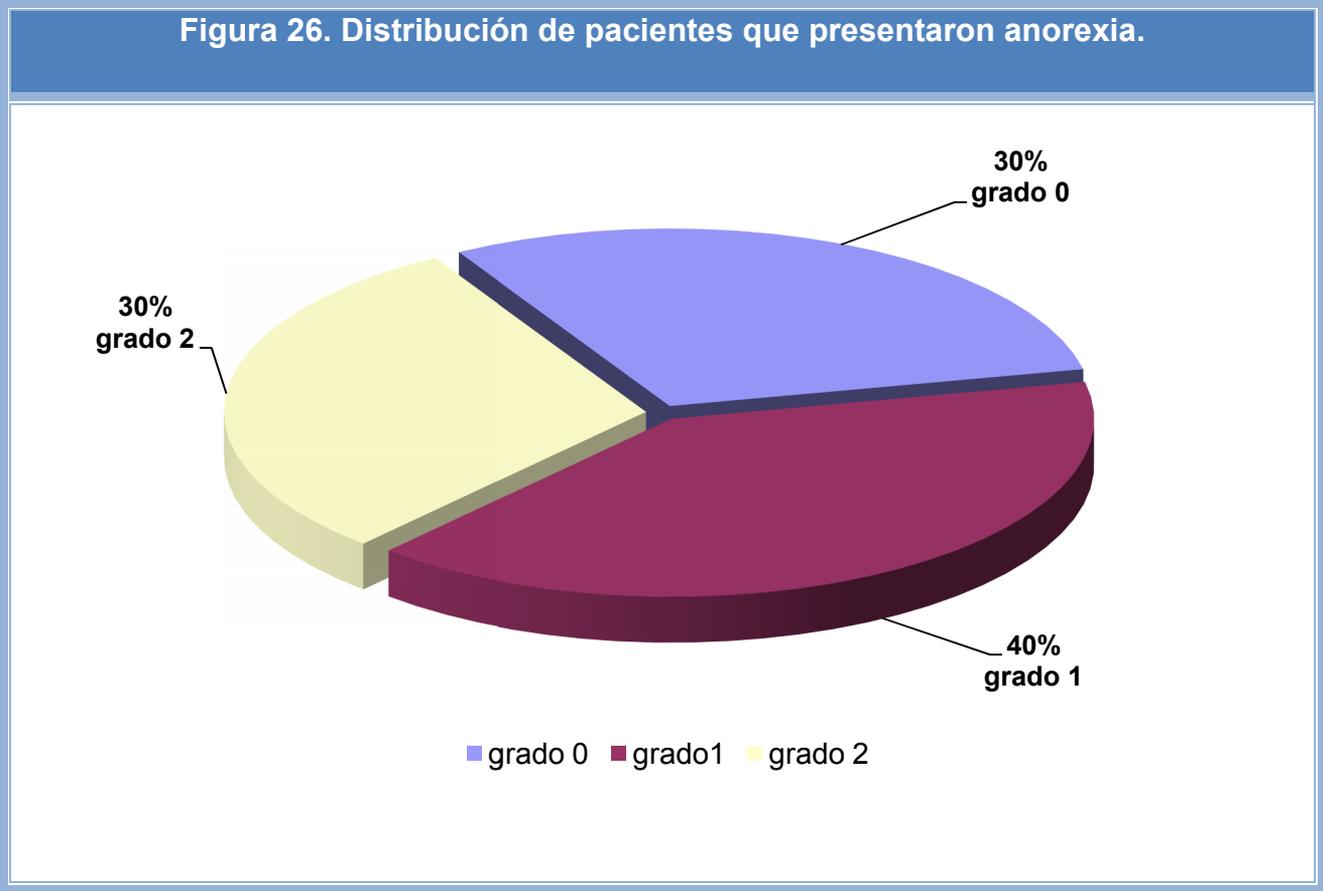


Tabla 33. Distribución de pacientes que presentaron Anorexia		
Grado	No de pacientes	% de pacientes
Grado 0	6	30
Grado 1	8	40
Grado 2	6	30



En la tabla 34, se presentan los resultados que corresponden a las intervenciones farmacéuticas realizadas.

Tabla 34. Intervenciones farmacéuticas

		Problema de salud resuelto	Problema de salud no resuelto
Intervenciones Aceptadas	2	2	0
Intervenciones No aceptadas	0	----	----
Total de Intervenciones Farmacéuticas		2	

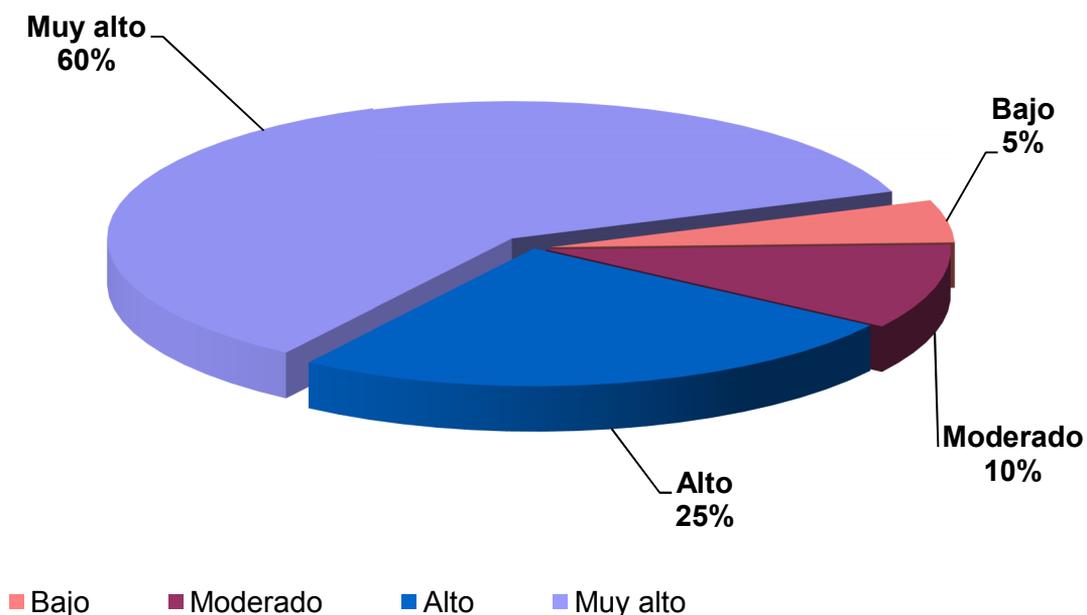
Debido a que un alto porcentaje de pacientes presentó Problemas Relacionados con los Medicamentos relacionados con la toxicidad gastrointestinal asociada a la quimioterapia (tabla 28) fue de gran importancia la evaluación del riesgo emético de cada paciente.

Con respecto al potencial emetógeno de los esquemas empleados, el 60% de ellos (n=12) lo representan los esquemas con un muy alto grado de emetogenicidad, el 25% (n=5) representa un potencial emetógeno alto, el 10% (n=2) representa un potencial emetógeno moderado y solo el 5% (n=1) de los esquemas presentó un potencial emetógeno bajo. Estos resultados se esquematizan en la figura 27.

Tabla 35. Potencial emetógeno de los esquemas quimioterapéuticos empleados.

	No de esquemas	% de esquema/paciente
Bajo	1	5
Moderado	2	10
Alto	5	25
Muy alto	12	60
TOTAL	20	100

Figura 27. Potencial emetógeno por esquema de quimioterapia.

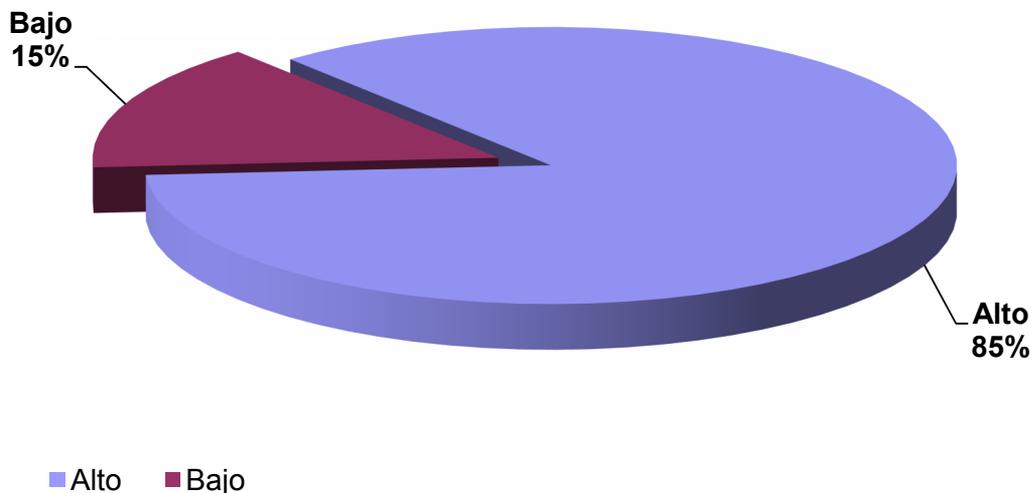


En la figura 28 se observan los resultados del riesgo emético individual destacando la muy elevada frecuencia de pacientes que presentaron un riesgo emético individual alto que fue del 85% (n=17); el 15% (n=3) de los pacientes presentaron un riesgo emético bajo.

Tabla 36. Riesgo emético individual.

	No de pacientes	% de pacientes
Alto	17	85
Bajo	3	15
TOTAL	20	100

Figura 28. Riesgo emético individual calculado con el algoritmo de Junker y Wiedman.

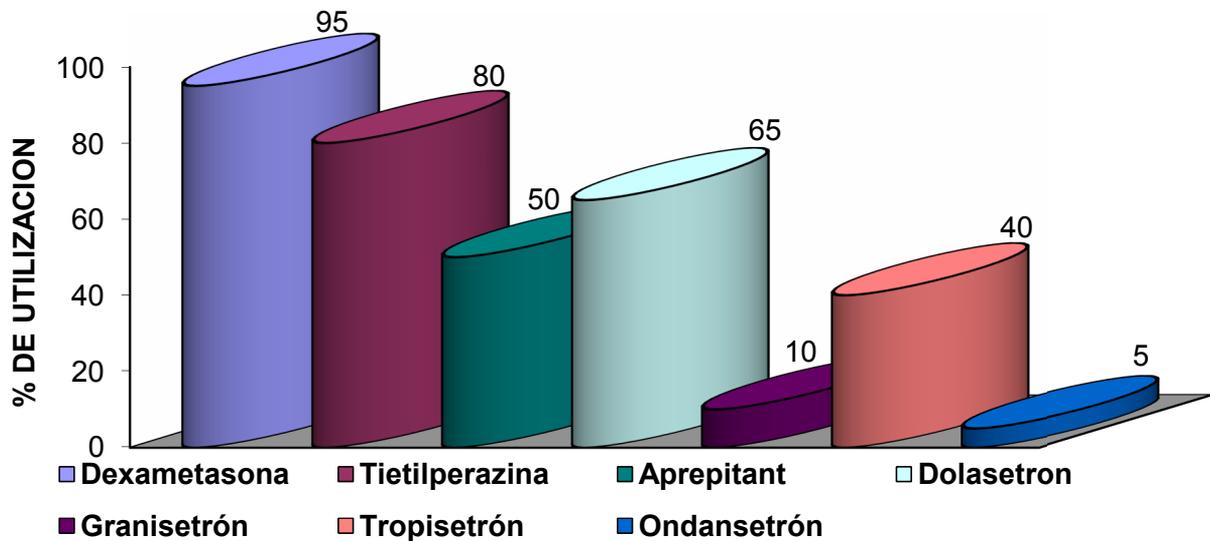


Los antieméticos más empleados se representan en la tabla 37. El medicamento más empleado fue la Dexametasona, el cual se utilizó en el 95% de los casos. El medicamento con menor utilización es el Ondansetrón con solo el 5% de empleo.

Tabla 37. Frecuencia de antieméticos empleados.

	Frecuencia	% en que se empleo
Dexametasona	19	95
Tietilperazina	16	80
Aprepitant	10	50
Dolasetrón	13	65
Granisetrón	2	10
Tropisetrón	8	40
Ondansetrón	1	5

Figura 29. Frecuencia de antieméticos empleados.



De acuerdo al grupo farmacológico de antieméticos, los que más se utilizaron fueron los antagonistas 5HT₃ con una frecuencia de utilización del 35%, en menor proporción se encuentran los antagonistas de los receptores de la neuroquinina con un 14% de empleo.

Tabla 38. Antieméticos empleados de acuerdo al grupo terapéutico.

	Frecuencia	% en que se empleo
Antagonistas 5HT₃	24	35
Glucocorticoides	19	28
Derivados fenotiazinas	16	23
Antagonistas de los receptores de la Neuroquinina	10	14

Figura 30. Frecuencia de los antieméticos empleados de acuerdo al grupo terapéutico.

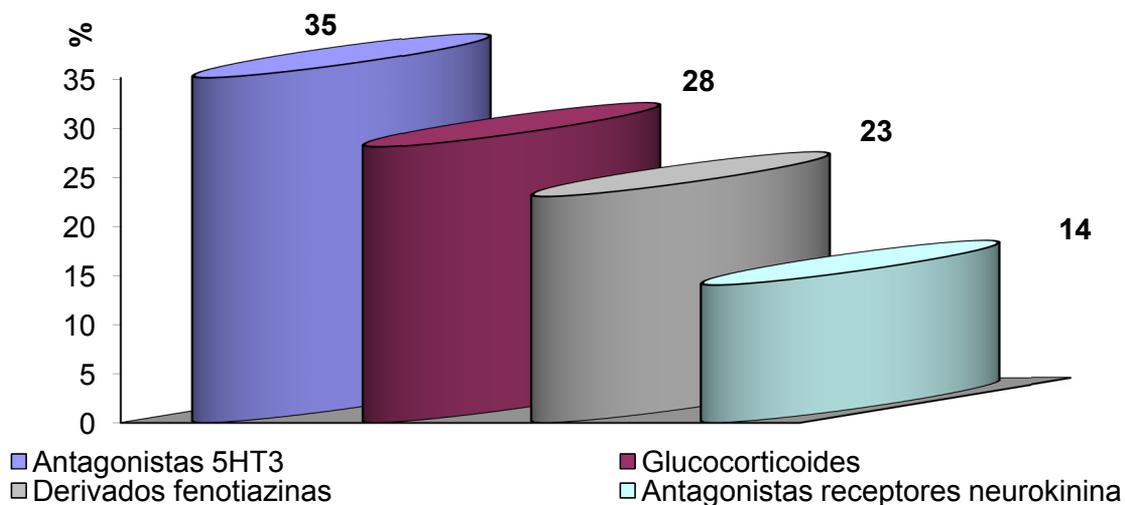
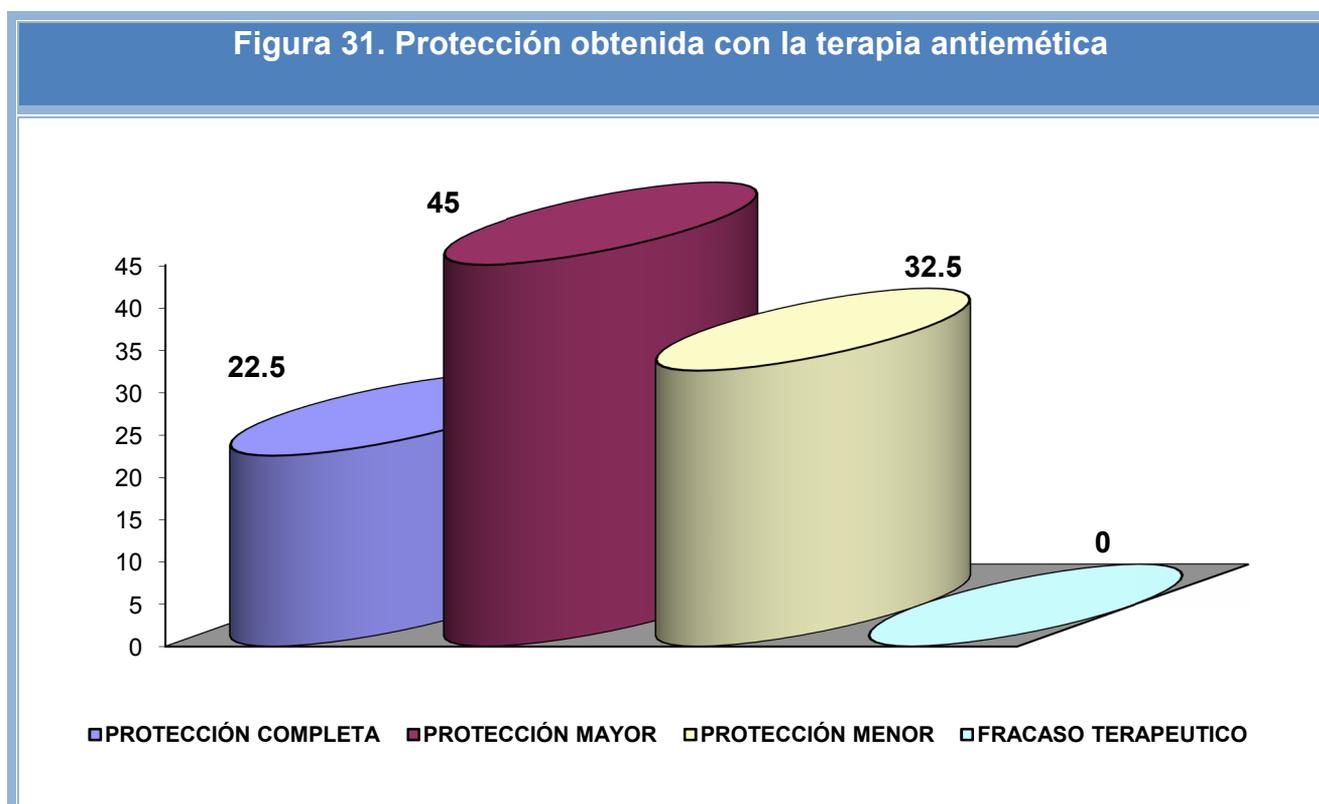


Tabla 39. Nivel de esquema antiemético recomendado (profilaxis de la emesis) en base al potencial emético y riesgo emético individual.

Potencial emetógeno del tratamiento	Riesgo emético del paciente	Nivel de esquema antiemético recomendado	No de pacientes	% de pacientes
Muy bajo	----	0	0	0
Bajo	Bajo	1	0	0
Bajo	Alto	2	1	5
Moderado	Bajo	3	1	5
Moderado	Alto	4	1	5
Alto	Bajo	5	0	0
Alto	Alto	6	5	25
Muy alto	Bajo	7	2	10
Muy alto	Alto	8	10	50
Altas dosis	----	9	0	0

Con respecto al tipo de protección que se obtuvo con la terapia antiemética de cada paciente, los resultados se presentan en la tabla 40.

TABLA 40. Tipo de protección (emesis).	
1. PROTECCIÓN COMPLETA (PCO)	22.5 %
2. PROTECCIÓN MAYOR (PMA)	45 %
3. PROTECCIÓN MENOR (PME)	32.5 %
4. FRACASO TERAPÉUTICO (FRA)	0



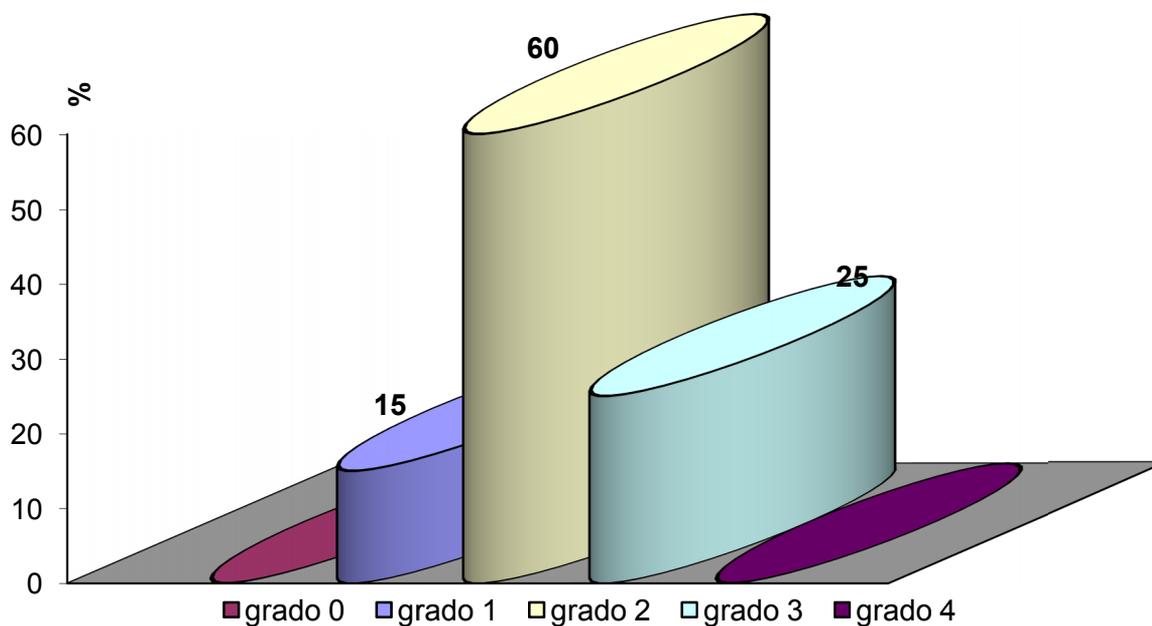
El estado de salud que presentaron los pacientes de acuerdo a la escala de ECOG (anexo 3) se representa en la figura 41, en donde se destaca en primer lugar el grado 2 (el paciente deambula y es capaz de atenderse a sí mismo, pero incapaz de trabajar, está

levantado más de la mitad de las horas de vigilia) con una frecuencia del 60%, en segundo lugar el grado 3 con un 25% y en tercer lugar el grado 1 con un 15%; ninguno de los pacientes presento un grado 0 y un grado 4.

Tabla 41. Estado de salud de acuerdo a la escala de ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

Grado	No de pacientes	% de pacientes
0	0	0
1	3	15
2	12	60
3	5	25
4	0	0

Figura 32. Distribución del estado de salud de acuerdo a la escala de ECOG.



6. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Durante la última parte del siglo pasado se incrementó de manera considerable el número de terapias en las cuales se utilizaron medicamentos (farmacoterapia) y con ello la esperanza de vida también se vio incrementada; no obstante, los medicamentos no siempre consiguen su objetivo terapéutico e incluso pueden provocar daños (conocidos como fallos terapéuticos). Un farmacéutico puede colaborar junto con el equipo asistencial a que la terapia se lleve de la mejor manera, evitando los problemas de salud provocados por medicamentos y mejorando la calidad de vida de los pacientes, el farmacéutico es capaz de proveer servicios de cuidados integrales relacionados con la medicación con el objetivo de alcanzar resultados que mejoren la calidad de vida del paciente, una parte fundamental de estas actividades se puede llevar a cabo mediante la realización del Seguimiento Farmacoterapéutico¹⁰⁴ (el principal servicio incluido en el término de Atención Farmacéutica), con lo cual se puede mejorar la efectividad del tratamiento y se pueden prevenir posibles complicaciones de las patologías. El Seguimiento Farmacoterapéutico es un servicio innovador que en otros países de habla hispana ha surgido desde las farmacias comunitarias y ha sido adaptado en las farmacias de hospitales como parte de las actividades de la profesión farmacéutica^{105,106}. Sin embargo en el sistema de salud de México, el farmacéutico no es reconocido por esta actividad; en las farmacias comunitarias el lugar del farmacéutico está prácticamente desplazado y la población en general desconoce las funciones que el farmacéutico desempeña en una farmacia; dentro del ámbito hospitalario existe una presencia ligeramente mayor de farmacéuticos, sin embargo los servicios de farmacia han asumido el papel de la gestión económica, que va desde la adquisición, selección, almacenamiento, custodia, conservación, distribución de medicamentos y en muy pocos pero valiosos casos la preparación magistral de quimioterapias y Nutriciones Parenterales dentro de una central de mezclas propia, pero prácticamente no existe el siguiente paso del proceso farmacoterapéutico después de la dispensación: “El Seguimiento Farmacoterapéutico”, el cual es el pilar dentro de las actividades clínicas orientadas al paciente de la Atención Farmacéutica.

Para llevar a cabo un servicio de este tipo es necesario que tanto el paciente como el médico conozcan las funciones que desempeña el farmacéutico; considerando estos aspectos, un paso importante de este trabajo fue darle al paciente una presentación de forma verbal y escrita mediante un folleto (anexo 1) acerca de las actividades que realiza el farmacéutico en el servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico.

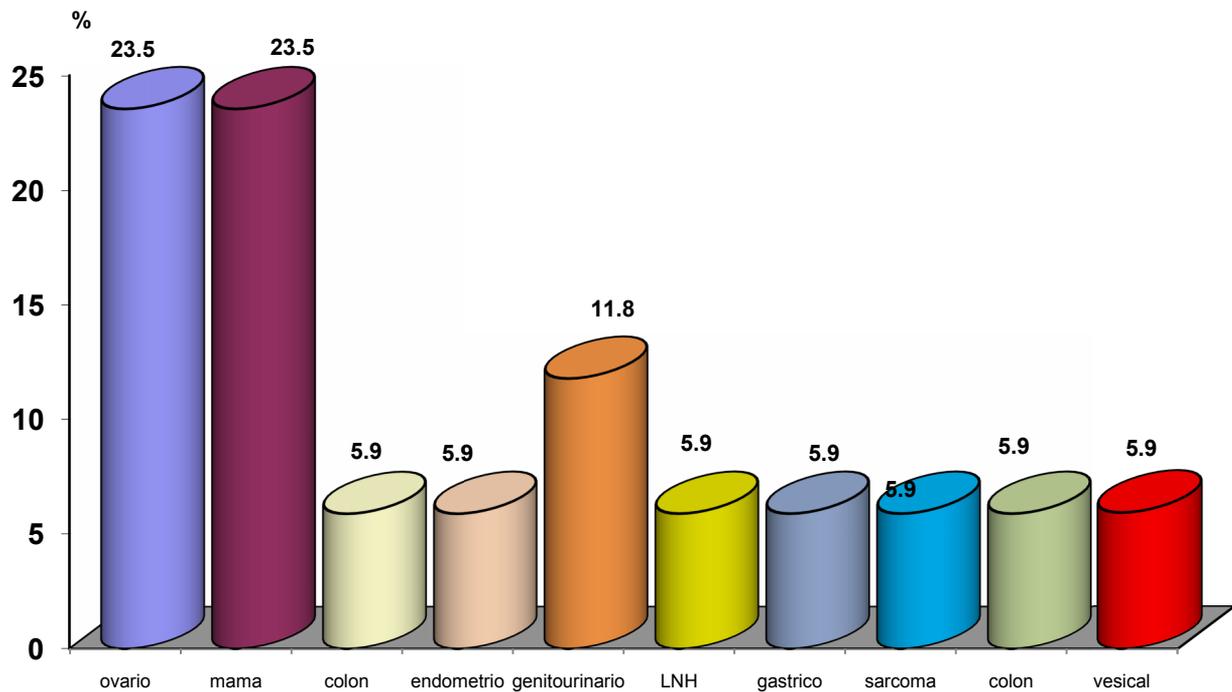
Para realizar el Seguimiento Farmacoterapéutico en pacientes que cursaban con algún tipo de neoplasia maligna, fue necesario realizar una metodología específica para este estudio partiendo principalmente de las pautas marcadas por la metodología Dáder, una metodología que, como ya se ha mencionado anteriormente, fue creada inicialmente para realizar el Seguimiento Farmacoterapéutico en el ámbito ambulatorio y que ha sido posible adaptarla al medio hospitalario obteniendo buenos resultados en la calidad de la atención sanitaria prestada, tal y como lo afirman Silva Castro et al¹⁰⁷ (España) y otros investigadores de diferentes nacionalidades como J. Salcedo¹⁹ o Campos Vieira et al¹⁰¹, que han realizado trabajos de este tipo en pacientes que ingresaron a hospitales de Colombia y Brasil, respectivamente.

Al realizar un servicio prácticamente nuevo y desconocido el farmacéutico se enfrenta a ciertas barreras, algunos pacientes pueden resultar renuentes, y se debe estar consciente de que habrá pacientes que no estén interesados en participar, y fue lo que ocurrió en dos de los veintiocho pacientes a los cuales se les ofreció el servicio inicialmente, muy probablemente por la situación de su salud que involucra una carga emocional importante. Del resto de pacientes se descartaron a seis de ellos debido a que no se tenía la información suficiente necesaria para realizar un Seguimiento Farmacoterapéutico adecuado, estos pacientes recibían su ciclo correspondiente de quimioterapia en el consultorio del médico, es decir, no ingresaban al hospital, por lo que no se contaba con el registro correspondiente en su expediente hospitalario (se pueden considerar como pacientes ambulatorios).

Del total de pacientes (n=20) que participaron en este trabajo y que acudieron a recibir su quimioterapia antineoplásica, el 85% (n=17) de ellos pertenecían al sexo femenino y el 15% (n=3) al sexo masculino; este primer resultado referente al género nos

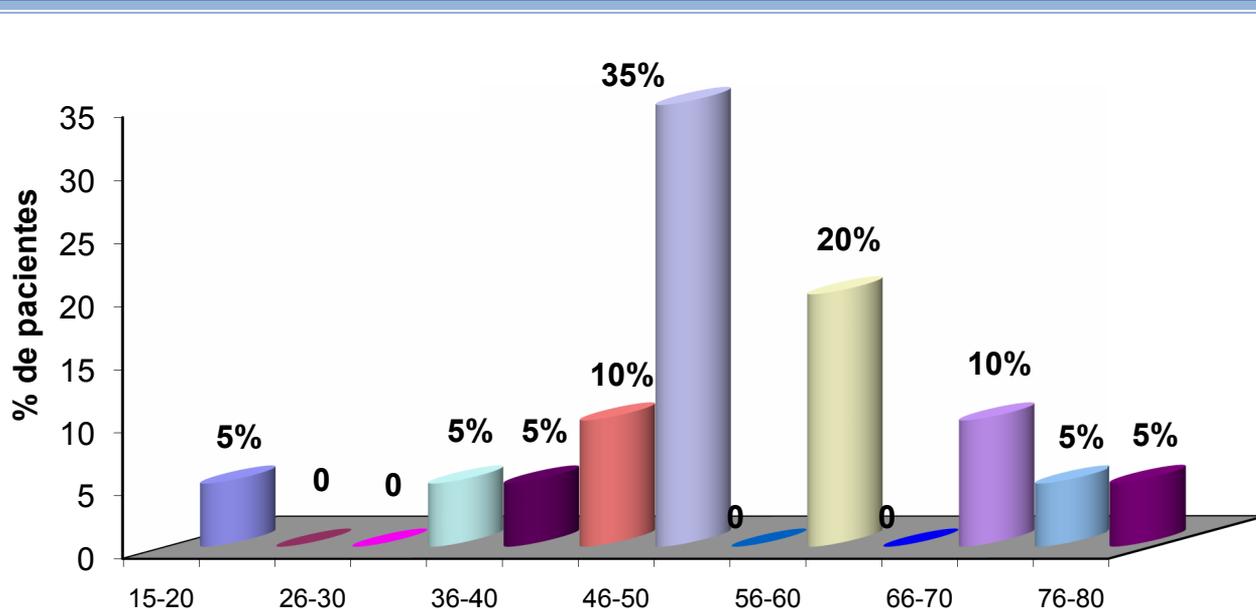
refleja una tendencia que existe a nivel mundial; en México al igual que en el plano internacional, durante los últimos años se ha incrementado el número de personas que padecen cáncer, en el año 2003 fue la segunda causa de mortalidad general¹⁰⁸ y particularmente en las mujeres el número de casos detectados es mayor que en los hombres¹⁰⁹. Durante el 2004 se registraron un total de 135 mil 708 egresos hospitalarios, de los cuales 56.3% ocurrieron en mujeres y 43.7% en varones; durante el 2005 hay un incremento de 1429 casos más que en el 2004; para el 2006 se presenta un aumento de 8 mil 008 egresos hospitalarios más por tumores malignos al reportarse 145 mil 145 casos, y en 2007 se registra otro crecimiento en los egresos hospitalarios de 4 mil 375 casos. De entre los tipos de cáncer más frecuentes para el sexo femenino, se encuentran el de útero y de mama, que también es una tendencia que se pudo observar en el presente estudio (ver figura 33) en donde el cáncer de origen genitourinario (cáncer de ovario en primer lugar, cáncer del endometrio y cáncer de peritoneo) presentó una distribución del 30% (n=6) seguida del cáncer de mama con un 20%. Del total de pacientes del género femenino, el cáncer de mama junto con el cáncer de tipo genitourinario representan más de la mitad de los casos de este estudio (59%), es decir, alrededor de dos de cada tres pacientes femeninos presentan este tipo de neoplasia maligna, una cifra que refleja la situación actual de morbilidad ocasionada por este padecimiento a nivel nacional; de acuerdo a resultados obtenidos en la dirección de Vigilancia Epidemiológica de Neoplasias Malignas los tumores malignos¹¹⁰ que se presentan con mayor frecuencia en mujeres son el cáncer cérvico uterino (36%), de mama (17%) y de piel (11%); cabe mencionar que los egresos hospitalarios por tumores en el cuello del útero reportados por el INEGI¹¹¹ muestran una tendencia a la baja pasando de 15.2% a 11.7% en el periodo de 2004 a 2007 pero hay un incremento en el cáncer de mama al pasar de 19.2% a 19.8% en el periodo de 2004 a 2006, pero con un ligero decremento en el 2007 (19.2%).

Figura 33. Distribución por tipos de cáncer en mujeres



Con respecto a la distribución por edad, estas comprendían entre los 15 a 80 años, siendo el intervalo de edad de 41 a 50 años (figura 36) en el que se presentó un mayor porcentaje de casos (45%), de acuerdo a estos resultados la media de edad fue de 49 años; estos resultados son proporcionales a la tendencia nacional, ya que corresponden al grupo de edad clasificada por el INEGI y por la dirección general de epidemiología como productiva alta (45 a 64 años). En este grupo de edad las principales neoplasias en las mujeres son el cáncer de mama y del cuello del útero.

Figura 34. Distribución de casos de cáncer por grupo de edad



Respecto a los resultados de los Problemas Relacionados con los Medicamentos, se pudieron identificar un total de 93 con un promedio de 4.6 PRM por paciente, que en comparación con otros estudios realizados en el ámbito hospitalario aplicando la metodología Dáder¹¹² es un promedio alto; aunque hay que señalar que dichos estudios están dirigidos a una población de pacientes con enfermedades diversas y no a un grupo específico de pacientes con una patología en particular como lo es este estudio, en el que una de las características principales del tipo de terapia de estos pacientes (quimioterapia antineoplásica) es el estrecho margen de seguridad de cada antineoplásico empleado, como es sabido, los medicamentos antineoplásicos presentan una serie de reacciones adversas que en sí mismos son problemas de salud.

El tipo de PRM que presentó una mayor frecuencia fue el tipo 5 (92.5%), que es un comportamiento que se presenta en otros estudios con la misma tendencia (tabla 42).

Tabla 42. Comparación de los PRM detectados en diferentes estudios

	Trabajo actual	Chacón y Vazquez¹¹²	Calleja y Castro¹⁰⁷	Bicas y Faus¹¹³
N	20	50	22	14
PRM 4	1.1%	10.4%	18.6%	32.3%
PRM 5	92.5%	27.2%	27.1%	41.1%
PRM 6	6.4%	1.6%	10.2%	2.9%

En relación al número de medicamentos prescritos para cada paciente, se puede mencionar que el 54.84% del total de PRM corresponde a un intervalo de 9 a 12 medicamentos prescritos a nueve pacientes, como se puede ver en la tabla 25, el promedio de medicamentos prescritos por paciente fue de 8. Es decir, hay una tendencia a incrementarse el número de PRM que se presentan mientras más medicamentos prescritos (politerapia) tienen los pacientes. Una tendencia similar ocurre al comparar la edad y el género con respecto al número de PRM presentes; con respecto a la edad se observa que en el intervalo que abarca de los 41 a los 50 años se presenta el mayor número de PRM con un porcentaje de 47.31, mientras que el menor porcentaje se tiene en el intervalo de 15 a 30 años (5.38%). En cuanto al género, se observa que en las mujeres se tiene un porcentaje del 84.95; esta relación entre la edad, el género y la politerapia tienen efectos en el cumplimiento de las terapias de los pacientes¹¹⁴.

La distribución de los PRM por categoría (figura 18) demuestra que los problemas de la farmacoterapia están relacionados mayoritariamente con la seguridad y en particular con el PRM 5 (el paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad no cuantitativa de la medicación); estos problemas de salud fueron causados por Reacciones Adversas a los Medicamentos, en particular, por las reacciones provocadas por los medicamentos antineoplásicos, fue posible identificar 14 tipos de toxicidad las cuales se evaluaron en base a la escala de criterios comunes de toxicidad de la ECOG¹¹⁵.

En la tabla 28 se muestra el porcentaje de grados de toxicidad que presentaron los pacientes, es posible identificar que el tipo de toxicidad que presentan una mayor frecuencia son los relacionados con problemas gastrointestinales; por ejemplo el 95% de los pacientes presentaron náuseas, 55% vómito, 70% anorexia, estos tres problemas son reacciones características de la quimioterapia antineoplásica y se dan en mayor o menor intensidad debido a diferentes factores que tienen que ver con el paciente y con el medicamento mismo, sin embargo debido a que se presentan con una gravedad variable pueden contribuir a deteriorar el estado nutricional empeorando la calidad de vida del paciente.

La alergia o reacciones de hipersensibilidad se puede presentar a causa de diferentes agentes antineoplásicos y también puede ser ocasionada por los disolventes o por las sustancias asociadas a la formulación del medicamento empleado, algunos medicamentos que la provocan son el paclitaxel, L-asparaginasa, docetaxel, cetuximab, etopósido, cisplatino y carboplatino y bleomicina entre otros.

Respecto a la alopecia presente en los pacientes, el 60% de ellos la presentaron en un grado 2, es decir, una pérdida moderada de cabello. En condiciones normales el 85 al 90% de los cabellos están en fase de crecimiento activo (anagén), mientras que solo un 10 al 15% están en fase de reposo (telogén). La alopecia inducida por quimioterapia antineoplásica se debe sobre todo a la inhibición de la multiplicación en anagén, ya que al estar en división son las más sensibles; pueden producir un cabello más débil que se rompa con el más mínimo traumatismo (como peinarse o rozar con la almohada) o un fallo completo en la formación; Solo afecta al 85 a 90% del total de cabellos, siendo por tanto difusa e incompleta ya que el 10 al 15% no se afectan por estar en telogén. La alopecia es dosis-dependiente influyendo la vida media del fármaco, los tiempos de infusión prolongada y a la poliquimioterapia.

Aproximadamente un 40% de los pacientes con quimioterapia desarrollan complicaciones orales, y una de ellas es la estomatitis, en este trabajo 20 % de los pacientes desarrollaron estomatitis en grado 1 de la escala de criterios comunes de toxicidad y solo un paciente la desarrolló en grado 3 (Eritema doloroso, edema o úlceras,

pero no puede comer sólidos). En estos pacientes los antineoplásicos empleados fueron fluorouracilo, actinomicina-D, bleomicina, vincristina, doxorubicina y etopósido, medicamentos que tienen las características de provocar estomatitis.

El potencial emetógeno del esquema antineoplásico empleado es uno de los factores que condiciona la aparición y gravedad de la náusea y el vómito; este potencial se determinó empleando el algoritmo de Hesketh (anexo 13) en base al potencial emetógeno de cada medicamento empleado en monoterapia y en base a la dosis y vía de administración utilizada^{116,117}. De acuerdo a este algoritmo, se tuvo como resultado que el 60% de los esquemas antineoplásicos empleados presentaron la característica de tener un poder emetogénico muy alto, es decir, más de la mitad de los esquemas de quimioterapia tenían un alto potencial para inducir náusea y vómito¹¹⁸.

En cuanto a los factores relacionados con el paciente, fue necesario valorar el riesgo emético individual, para determinarlo se empleó el algoritmo de Junker-Wiedman (anexo 7), el cual se basa en los factores de riesgo relacionados con el paciente^{118,119} que predisponen a padecer vómitos y náusea, estos factores son la edad, género (sexo), consumo de alcohol, así como el historial de vómitos durante el embarazo, por movimiento o por quimioterapias anteriores^{118,119,120}. La propia situación clínica del paciente o su tratamiento farmacológico puede contribuir a la aparición de náuseas y vómitos.

Los resultados que se obtuvieron al utilizar el algoritmo de Junker-Wiedman nos muestran una frecuencia alta de pacientes con un riesgo emético individual alto (85%). Al considerar el riesgo emético individual y el poder emetógeno del esquema empleado en cada paciente, el esquema antiemético recomendado es el nivel 6 a 8 (tabla 39). El tipo de protección antiemética que se obtuvo en mayor porcentaje fue de una protección mayor (45%), protección menor (32.5%) seguida de una protección completa (22.5%), de acuerdo a los resultados no hubo fracaso terapéutico en cuanto al tratamiento antiemético se refiere, sin embargo, considerando que el objetivo final del tratamiento antiemético es prevenir completamente la aparición de las náuseas y vómitos, los pacientes que presentaron tanto la protección mayor como la protección menor se consideran como

pacientes no protegidos y los pacientes que experimentaron una protección completa durante el tratamiento antineoplásico se consideran como pacientes protegidos,.

Esta situación se refleja por el tipo de manejo terapéutico, tanto por los medicamentos antieméticos empleados como el momento en el cual se emplearon; debemos considerar que la prevención de las náuseas y vómitos es la actitud farmacoterapéutica con mayor impacto sobre los resultados clínicos en los pacientes. Los médicos oncólogos responsables de los pacientes conocen perfectamente los efectos de la quimioterapia antineoplásica en la inducción de la emesis y en la mayoría de los casos emplearon más de un antiemético de diferente grupo terapéutico para cada paciente, además de la utilización de medicamentos de reciente aparición en el mercado, por ejemplo el Aprepitant (Emend[®]). El empleo de antieméticos con diferente mecanismo de acción y de otros que han demostrado su efectividad, a pesar de tener un costo alto para el paciente aportaron un tratamiento antiemético de soporte con muy buen resultado.

Estos resultados se reflejan en la situación general del paciente, particularmente en el estado de salud, para determinarlo se empleó la escala de ECOG (anexo 3) que consta de cinco grados o niveles de actividad; el grado que presentó una mayor frecuencia fue el nivel 2 con un 60%, seguido del nivel 3 con una frecuencia del 25% y finalmente el nivel 1 con un 15%; es decir, 12 de los 20 pacientes presentaron el grado 2 de la escala de estado de salud: “el paciente deambula y es capaz de atenderse a sí mismo, pero incapaz de trabajar, está levantado más de la mitad de las horas de vigilia”.

Es importante mencionar que en otras áreas de la medicina, los médicos generalmente prescriben en base a la información de origen comercial, proporcionada a través de los representantes médicos, los cuales resaltan los aspectos benéficos de los medicamentos en especial su eficacia, ya que el objetivo es vender un producto, sin embargo le restan importancia a los aspectos negativos, con lo cual se genera un uso irracional de los medicamentos (Según informes de la OMS , en todo el mundo más de 50% de los medicamentos se prescriben, dispensan y comercializan en forma inadecuada)¹²¹; en lo que respecta al proceso farmacoterapéutico de grupos especiales, como es el caso de la terapia dirigida a pacientes con cáncer, es muy diferente la manera

en que el médico prescribe, lo hace de manera muy particular con lo cual asegura tener el mínimo de efectos adversos y el mayor beneficio para el paciente.

7. CONCLUSIONES

Fue posible realizar Seguimiento Farmacoterapéutico en 20 pacientes con tratamiento antineoplásico adaptando el método Dáder en el ámbito hospitalario.

El mayor porcentaje de pacientes fue del sexo femenino.

El tipo de cáncer con mayor frecuencia en este estudio fue el cáncer de mama y de ovario.

Se identificaron 93 PRM, dos de ellos se resolvieron mediante intervenciones farmacéuticas.

Los Problemas Relacionados con los Medicamentos identificados fueron de las categorías de efectividad y de seguridad (PRM tipo 4, 5 y 6).

Los factores mas importantes que provocaron la aparición de PRM fueron las RAM relacionadas con la quimioterapia antineoplásica.

Los PRM se presentaron en mayor proporción en pacientes del sexo femenino y en el intervalo de edad de 45 a 50 años.

El 95% de los pacientes estaban polimedicados, con un promedio de ocho medicamentos

Las reacciones adversas más frecuentes provocadas por la terapia antineoplásica fueron: alopecia, nauseas, vómito, diarrea y anorexia.

El grado de toxicidad mayor (grado 3) fue provocado por estomatitis y por diarrea.

El potencial emetógeno de los esquemas quimioterapéuticos empleados fueron en su mayor proporción esquemas con un muy alto grado de emetogenicidad.

El riesgo emético individual se presentó en mayor proporción como un riesgo alto.

El tipo de antieméticos más empleados fueron del grupo de antagonistas 5HT₃ y en menor utilización los receptores de la neuroquinina.

El antiemético con mayor utilización es la dexametasona, que fue empleada en el 95% de los casos.

La adaptación del método Dáder sirvió adecuadamente para realizar las funciones principales del Seguimiento Farmacoterapéutico en quimioterapia antineoplásica, que son identificar, prevenir y resolver Problemas Relacionados con los Medicamentos.

El seguimiento Farmacoterapéutico es un servicio asistencial con mucho futuro dentro de las labores del Químico Farmacéutico Biólogo.

8. COMENTARIOS

La participación del farmacéutico en el ámbito de la atención farmacéutica es muy amplia, es un área de gran interés en la que cualquier farmacéutico puede desarrollarse profesionalmente; en particular el Seguimiento Farmacoterapéutico es un servicio que se puede brindar a cualquier paciente pudiendo obtenerse muy buenos resultados; al realizar este servicio se emplean diversas herramientas y conceptos que los alumnos que cursaron el Paquete Terminal de Farmacia Hospitalaria conocen adecuadamente, pero siempre se requiere del compromiso constante por parte del profesional farmacéutico que lo va a realizar. El Seguimiento Farmacoterapéutico engloba actividades importantes del farmacéutico, desde la entrevista farmacéutica en la cual se debe tener un conocimiento del tipo de preguntas a plantear así como de la situación del paciente y requiere de un estudio previo respecto a la enfermedad en la cual se está realizando el servicio, así como conocimientos respecto a la educación sanitaria.

Otro aspecto importante es el hecho de que el Seguimiento Farmacoterapéutico exige frecuentemente la comunicación con el médico, debido a que cualquier motivo de intervención debe contar con él para su resolución, ya que el médico es el único profesional capacitado para modificar los tratamientos. Como farmacéuticos debemos tener en cuenta que esta colaboración es necesaria, debemos de tener bien claro de cuál es nuestro papel dentro del equipo de trabajo y no debemos de tener miedo a algún rechazo que pudiera ocurrir por parte del médico; tenemos que considerar que los médicos no son dioses, son seres humanos con una profesión en la cual sus perspectivas son diferentes a la de los farmacéuticos, y debemos tener en claro que para ellos en el aspecto clínico la efectividad es lo mas importante en la terapia, mientras que para nosotros los farmacéuticos por supuesto que nos interesa la efectividad, pero además estamos interesados en la seguridad de los medicamentos empleados en la farmacoterapia.

Al realizar el Seguimiento Farmacoterapéutico se debe tener en cuenta que como farmacéuticos no vamos a juzgar el trabajo de los demás miembros del equipo de salud (médicos, enfermeras, cirujanos, farmacéuticos, etc.) y que nuestra colaboración en

verdad la hacemos para contribuir al mejoramiento en la calidad de vida de los pacientes, sin embargo no podemos perder nuestra formación científica adoptada en la universidad, con lo que debemos permanecer siempre con una mentalidad crítica, basada en el entendimiento de diferentes caminos para resolver un problema con lo cual se puede conseguir el mejor resultado en la salud del paciente.

9. ANEXOS

ANEXO 1. Folleto para ofrecer el Servicio de Seguimiento farmacoterapéutico.

A continuación se presenta el folleto con el cual se le ofreció el Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico a los pacientes que previamente fueron valorados como candidatos a participar. En la primer imagen se ilustra la carátula del folleto; en la siguiente imagen se muestra la parte interna del folleto, en ella se engloba la parte central de la información proporcionada al paciente, así como un ejemplo breve y algunas imágenes que pueden sugerir interés en la lectura. Y por ultimo en la parte final del folleto se expresan algunas ideas relacionadas con el papel que tiene el farmacéutico, además de proporcionar información para un posible contacto ya sea vía telefónica o por correo electrónico.

SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO



SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

¿Qué es el Seguimiento Farmacoterapéutico?

➡ Es un servicio gratuito que me ofrece el farmacéutico, el cual realiza un análisis de los medicamentos que estoy tomando y está al pendiente del avance de mi terapia para colaborar con el médico y conseguir la máxima efectividad de los medicamentos.



¿Para que me sirve el Seguimiento Farmacoterapéutico?

➡ Me sirve para identificar y evitar posibles efectos no deseados relacionados con mi terapia.

➡ Para saber si los efectos secundarios son más fuertes de lo esperado.

➡ Para evitar y prevenir cualquier tipo de problemas que se relacionen con mi terapia medicamentosa.

➡ Esto puede servir, entre otras cosas, para que mi médico realice un ajuste de dosis en caso de ser necesario y así mejorar los resultados de mi tratamiento y con ello mejorar mi calidad de vida.

SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

➡ Por ejemplo, si dentro de mi terapia para combatir el cáncer estoy recibiendo cisplatino (Platinol®) y además tomo carbamazepina (Tegretol®) el farmacéutico al hacer el seguimiento farmacoterapéutico se dará cuenta de que el cisplatino provoca que el efecto de la carbamazepina sea menor.

¿Qué debo hacer para colaborar en el Seguimiento Farmacoterapéutico?

➡ Lo único que debo hacer es programar una cita con el farmacéutico para una entrevista en la que podré platicarle de mis inquietudes relacionadas con mi tratamiento y de los efectos que experimento con mis medicamentos.



SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

¿Quien es el farmacéutico?

➡ El farmacéutico es un profesional que integra el equipo de salud y esta orientado a todos los aspectos relacionados con los medicamentos.

¿Qué es lo que hace el farmacéutico?

➡ El farmacéutico dispensa medicamentos, prepara medicaciones especiales, realiza seguimiento farmacoterapéutico personalizado, ofrece información y orientación a los pacientes sobre los medicamentos.

¿Que no hace el farmacéutico?

➡ El farmacéutico no sustituye a ningún otro profesional de la salud en sus funciones (médicos, cirujanos, enfermeras, etc.)

➡ El farmacéutico no indica tratamientos (no prescribe), no modifica pautas que haya prescrito el medico, no diagnostica ni pronostica enfermedades, el farmacéutico no debe dispensar medicamentos sin receta.

Teléfono:

Correo:

Farmacéutico:

Servicio de farmacia.



ANEXO 2. Cuestionario de apoyo en la entrevista farmacéutica

Una parte importante del Seguimiento Farmacoterapéutico es la entrevista farmacéutica y dentro de ésta, un apoyo útil es el empleo de cuestionarios con preguntas abiertas y cerradas, lo cual permite obtener respuestas más específicas por parte de los paciente y con ello obtener resultados que se pueden comparar entre sí. El cuestionario que se utilizó en este estudio se realizó con la finalidad de recabar datos más concretos que condujeran a obtener información relacionada a la quimioterapia antineoplásica, y en particular para obtener respuestas acerca de la seguridad de estos medicamentos.

Este cuestionario se compone de catorce preguntas, de las cuales cinco son abiertas y el resto son cerradas, ocho de las preguntas van dirigidas específicamente a obtener respuestas que son equiparables a la escala de ECOG, es decir, la respuesta del paciente a estas preguntas no solo nos indica que existe un problema de salud sino que también nos da un resultado directo de la gravedad de esa toxicidad que es provocada por un antineoplásico.

No de control: / - / FECHA DE INICIO: _____
 NOMBRE: _____ EDAD: _____ años SEXO: F M
 No DE PACIENTE: _____ Episodio: _____
 DIAGNÓSTICO: _____ TNM: _____ ESTADIO: _____
 Teléfono: _____ Nombre fam/responsable/cuidador: _____
 PESO: _____ Kg TALLA: _____ cm S.C.: _____ m²
 ALERGIAS: _____
 Problemas médicos adicionales: _____
 Médico: Dr Lira/Dr. Rivera

1. ¿Presenta algún problema médico adicional? _____

2. ¿Qué otros medicamentos recibe además de los que le administran en el Hospital?

Medicamento	Desde cuando	Cuanto	Alguna dificultad
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

3. ¿Utiliza algún medicamento para el dolor? SI _____ NO _____

4. ¿Ha presentado náuseas, cuantas veces al día? _____

5. ¿Presentó vómito, cuantos episodios tuvo?

Ninguno uno al día 2 a 5 al día 6 a 10 al día mas de 10 al día

6. ¿Las náuseas y el vómito afectaron en su alimentación? SI _____ NO _____

7. ¿Presentó diarrea, cuantas veces?

Ninguno 2 a 3 al día 4 a 6 al día 7 a 9 al día mas de 10 al día

8. Presentó falta de apetito?

No Leve Moderada Severa Grave

9. ¿Tuvo experiencias previas de náuseas o vómito? (por ejemplo en embarazos o en una administración anterior de quimioterapia) SI _____ NO _____

10. ¿Ha sentido que los alimentos tienen diferente sabor o carecen de sabor?

No poco mucho bastante

11. ¿Ha presentado dolor de cabeza?

Ninguno moderado moderado-transitorio severo

12. ¿Ha presentado algún cambio en la piel, cuál? _____

13. ¿Ha presentado algún tipo de alergia? _____

14. ¿Ha tenido ganancia o pérdida significativa de peso? SI _____ NO _____

Notas: _____

ANEXO 3. Escala de estado de salud de ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)¹²²

Las escalas de estado de salud, se emplean para conocer el nivel de capacidad que presenta el paciente, existen dos escalas que son las principales, la escala desarrollada por The Eastern Cooperative Oncology Group y la escala de Karnofsky (anexo 4).

La escala ECOG (Zubrod) presenta cinco grados o niveles de actividad, proporciona mayores ventajas y es más fácil de recordar en comparación con la escala de Karnofsky.

Grado	Nivel de actividad
0	Completamente activo; capaz de realizar todas las actividades previas a la enfermedad sin restricción.
1	Tiene restringida la actividad física extenuante pero deambula y es capaz de realizar trabajos diurnos o sedentarios, trabajos de casa, en la oficina.
2	Deambula y es capaz de atenderse a sí mismo, pero incapaz de trabajar, está levantado más de la mitad de las horas de vigilia.
3	Capacidad limitada para atenderse a sí mismo, más de la mitad de las horas de vigilia está acostado o sentado.
4	Completamente incapacitado; no puede atenderse a sí mismo, siempre acostado o sentado.

ANEXO 4. Escala de estado de salud de Karnofsky¹²²

Capacidad funcional	Nivel de actividad
<p>Capaz de realizar actividad normal; no necesita atenciones especiales</p>	<p>100%: Normal; sin quejas, sin evidencia de enfermedad</p> <p>90%: Capaz de realizar actividad normal, leves síntomas o signos de enfermedad</p> <p>80%: Actividad normal con esfuerzo; algunos síntomas o signos de enfermedad.</p>
<p>Incapaz de trabajar, capaz de vivir en su casa; satisface la mayoría de las necesidades personales; necesita cantidades variables de asistencia</p>	<p>70%: Se atiende el mismo; incapaz de realizar actividad normal o trabajos activos</p> <p>60%: Precisa asistencia ocasionalmente pero es capaz de atender la mayoría de sus necesidades</p> <p>50%: Precisa asistencia considerable y atención medica frecuente</p>
<p>Incapaz de cuidar de sí mismo; precisa atención hospitalaria o institucional</p>	<p>40%: Incapacitado; precisa atención medica especial y asistencia</p> <p>30%: Muy incapacitado; se indica la hospitalización aunque la muerte no sea inminente</p> <p>20%: Muy enfermo; necesita hospitalización; precisa tratamiento de soporte</p> <p>10%: Moribundo; procesos mortales que progresan rápidamente</p> <p>0%: Muerte</p>

ANEXO 5. Comparación entre la escala de ECOG y de Karnofsky

ECOG (Zubrod)		Karnofsky	
Escala	Descripción	Escala	Descripción
0	Completamente activo; capaz de realizar todas las actividades previas a la enfermedad sin restricción.	100	Actividad normal.
		90	Capaz de realizar actividad normal, signos de enfermedad menores.
1	Tiene restringida la actividad física extenuante pero deambula y es capaz de realizar trabajos diurnos o sedentarios, de casa, en la oficina.	80	Actividad normal con esfuerzo; algunos síntomas o signos de enfermedad.
		70	Se atiende a sí mismo; incapaz de realizar actividad normal o trabajos activos.
2	Deambula y es capaz de atenderse a sí mismo, pero incapaz de trabajar, está levantado más de la mitad de las horas de vigilia.	60	Requiere ocasionalmente asistencia pero es capaz de atender la mayoría de sus necesidades.
		50	Precisa asistencia considerable y atención médica frecuente.
3	Capacidad limitada para atenderse a sí mismo, mas de las horas de vigilia está acostado o sentado.	40	Incapacitado; precisa atención y asistencia médica especial.
		30	Muy incapacitado; se indica la hospitalización aunque la muerte no sea inminente
4	Completamente incapacitado; no puede atenderse a sí mismo, siempre acostado o sentado.	20	Muy enfermo, hospitalización necesaria, requiere tratamiento de soporte.
		10	Moribundo, procesos fatales que progresan rápidamente.

ANEXO 6. Formato de la Ficha farmacoterapéutica.

FIGHA FARMACOTERAPÉUTICA

No de control:	<input type="text" value="C"/> / <input type="text" value=""/> - <input type="text" value=""/>	FECHA DE INICIO:	<input type="text" value=""/>
NOMBRE:	<input type="text" value=""/>		
No DE PACIENTE:	Episodio:	EDAD:	años SEXO: F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>
DIAGNÓSTICO:	TNM:	ESTADIO:	
Teléfono:	Nombre fam/responsable/cuidador:		
	PESO:	Kg	TALLA: <input type="text" value=""/> cm S.C.: <input type="text" value=""/> m ²
ALERGIAS: <input type="text" value=""/>			
Problemas médicos adicionales: <input type="text" value=""/>			
Médico: Dr Lira/Dr. Rivera			

TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA (ACRÓNIMO): <input type="text" value=""/>
No de Ciclos programados: <input type="text" value=""/>

No de ciclo/fecha	Episodio:	Episodio:	Episodio:	Episodio:
Medicamentos/ pauta				
Peso				
S.C.				
ECOG				

TERAPIA DE SOPORTE

Antieméticos				
Analgésicos				
Antibióticos				
Antihistamínicos				
FACTORES ESTIMULANTES				
Terapia hormonal				

No de ciclo/fecha				
OTROS				
Riesgo emético: <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/> Bajo				
ANALITICAS				
Hb H: 14-18 g/dl M: 12-16 g/dl				
Hto H: 47 M: 42				
Eritrocitos H: 4.0-6.2 x10 ⁶ /ml M: 4.0-5.5x10 ⁶ /ml				
Leucocitos H: 5.0-10x10 ³ /ml				
Neutrófilos				
Plaquetas 150,000-450,000/ml				
Creatinina 0.4-1.6 mg/dl				
Marcadores				
Otras				
MEDICAMENTOS ADICIONALES				
OBSERVACIONES				
Elaboró:	Q.F.B. Edgardo López Ortiz			

ANEXO 7. Algoritmo de Junker y Wiedman¹²³ (Para valorar el riesgo emético individual)

El algoritmo de Junker y Wiedman es de gran utilidad clínica ya que permite identificar a pacientes con un elevado riesgo emético y, su utilización, tanto a nivel poblacional (desarrollo y puesta en marcha de tratamientos antieméticos protocolizados), como individual (identificación de pacientes con potenciales problemas farmacoterapéuticos) permite realizar una utilización más racional de los fármacos antieméticos.

El funcionamiento del algoritmo se basa en los factores relacionados con el paciente; y a continuación se describe: por cada uno de los factores de riesgo señalados que se identifiquen en el paciente, se asigna una puntuación de 2 y, en caso contrario, se asigna el valor de 1, la suma de las puntuaciones obtenidas para cada factor de riesgo permite obtener una valoración del riesgo emético global comprendida entre 4 y 8 puntos.

Si el total de la puntuación es menor a 6, el riesgo emético se considera bajo, lo cual corresponde a un pronóstico favorable; por el contrario, si la puntuación total es mayor o igual a 6, el riesgo emético es alto y el pronóstico es desfavorable.

Por ejemplo, para un paciente del sexo femenino, de 45 años de edad, no consume alcohol y sin experiencias previas de náuseas o vómito, la puntuación final será de siete, lo cual corresponde a un riesgo emético alto y se tiene un pronóstico desfavorable; lo cual nos puede dar la pauta para proponerle al médico un esquema de protección de emesis alto, y de esta forma se estaría realizando una intervención farmacéutica proactiva evitando la aparición de un PRM..

Riesgo emético del paciente oncológico	Puntuación			
Género	Masculino 1	<input type="checkbox"/>	Femenino 2	<input type="checkbox"/>
Edad	> 50 1	<input type="checkbox"/>	< 50 2	<input type="checkbox"/>
Ingesta crónica de alcohol	Si 1	<input type="checkbox"/>	No 2	<input type="checkbox"/>
Experiencia previa de náuseas y vómito (por ejemplo durante el embarazo, por mareos y/o vértigos, tras quimioterapia anterior)	No 1	<input type="checkbox"/>	Si 2	<input type="checkbox"/>
Puntuación total:				
Riesgo emético:	Alto	<input type="checkbox"/>	Bajo	<input type="checkbox"/>

ANEXO 8. Ecuación de Mosteller (Cálculo de la superficie corporal)

Uno de los datos importantes para establecer una terapia con medicamentos antineoplásicos, es la determinación de la superficie corporal (SC o BSA), que es una referencia clave para calcular la dosis de quimioterapia. La superficie corporal se calcula en base al peso y la talla (altura) del paciente, y para tal fin se emplea la ecuación de Mosteller:

Ecuación de Mosteller para calcular la superficie corporal¹²⁴:

$$\text{SC o BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Talla (cm)} \times \text{peso (kg)}}{3600}}$$

Idealmente el BSA debería recalcularse para cada curso de quimioterapia, pero algunos médicos deciden recalcularlo únicamente si el peso del paciente fluctúa alrededor de 5Kg o 10%.

ANEXO 10. Escala de grados de toxicidad (Resumida)

Se han desarrollado escalas simplificadas orientadas a estandarizar la evaluación y seguimiento de la toxicidad de los antineoplásicos. Las más utilizadas son los criterios comunes de toxicidad y la de la OMS. Estas escalas clasifican la toxicidad producida en los diferentes órganos y sistemas en grados que reciben una numeración de 0 a 4 en función de la gravedad del efecto (sin efecto, leve, moderado, grave y muy grave). El grado 5 corresponde a la muerte relacionada con la reacción adversa.¹¹⁵

A continuación se muestra la escala resumida de los grados de toxicidad de acuerdo a la clasificación de la Eastern Cooperative Group (ECOG), los criterios comunes de toxicidad. El listado completo consta de 35 páginas, por lo que en el presente trabajo únicamente se menciona un resumen con los criterios o de mayor importancia.

Criterios Comunes de Toxicidad.					
TOXICIDAD	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Leucocitos (x10³/ml)	≥4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	<1.0
Plaquetas (x10³/ml)	Intervalo normal	75.0-normal	50.0-74.9	25.0-49.9	<25.0
Nauseas	Ninguna (no)	Capaz de ingerir lo suficiente Alimentación normal	Puede comer pero poco Alimentación dificultada	Ingesta casi nula Alimentación insuficiente	No ingesta
Vómitos	Ninguno	1 episodio en 24hrs	2-5 episodios en 24hrs	6-10 episodios en 24hrs	> 10 episodios en 24hrs o requiere NP
Piel	Ningún cambio	Eritema o erupciones asintomáticos	Eritema con prurito y otros síntomas asociados		Dermatitis exfoliativa o dermatitis ulcerativa

Criterios comunes de Toxicidad (continuación).

TOXICIDAD	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Diarrea	ninguna	2-3 deposiciones adicionales al día	4-6 deposiciones adicionales/ día, o nocturnas o retortijones moderados	7-9 deposiciones adicionales/ día, o incontinencia o retortijones severos	<10 deposiciones adicionales/ día, o sangre en heces, o necesita NP
Estomatitis	ninguna	Ulceras con dolor, eritema, o dolor garganta ligero	Eritema doloroso, edema o ulceras, pero puede comer sólidos	Eritema doloroso, edema o ulceras, pero no puede comer sólidos	Requiere NP o enteral
anorexia	No	Leve	moderada	severa	Grave
Bilirrubina total (N = 1, mg/dl)	Intervalo normal	-----	<1.5xN	1.5-3.0xN	> 3.0xN
GOT/GPT	normal	<2.6Xn	2.6-5.0xN	5.1-20xN	> 20xN
Creatinina	Intervalo normal	<1.5xN	1.5-3.0xN	3.1-6.0xN	> 6.0xN
Extravasación	Ninguna	Dolor	Dolor e hinchazón con inflamación o fiebre	Ulceración	Requiere cirugía plástica
Alergia	ninguna	Rash transitorio, fiebre <38°C	Urticaria, fiebre ≥38°C, bronco espasmos moderados	Bronco espasmos, requiere medidas parenterales	Anafilaxia
Ganancia/pérdida de peso	<5.0%	5.0-9.9%	10.0-19.9%	≥20%	-----
Dolor de cabeza	ninguno	Moderado	Moderado o severo pero transitorio	severa	-----
ALOPECIA	Sin perdida	Perdida moderada	Pronunciada o pérdida total		
Neurotoxicidad	Ninguna	Reducción de los reflejos osteotendinosos	Parestesias severas	Parestesias intolerables	Parálisis

ANEXO 11. Formato de registro de Intervención Farmacéutica.

INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA

N° Control: C I - FECHA DE INICIO: _____

NOMBRE: _____ EDAD: _____ SEXO: F M

No PACIENTE: _____ Episodio: _____

DIAGNOSTICO: _____ TNM: _____ ESTADIO: _____

Teléfono: _____ Nombre fam/responsable/cuidador: _____

_____ PESO: _____ Kg TALLA: _____ cm S.C.: _____ m²

ALERGIAS: _____

Problemas médicos adicionales: _____

PRM: ó Riesgo de PRM: Manifestado: SI NO

PRM tipo:

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Medicamento (s): nombre: _____ Principio activo: _____

Problema de salud: _____

DESCRIPCION DEL PRM:

CAUSA:

1. Interacción.	3. Duplicidad.
2. Incumplimiento.	4. Ninguna de las anteriores.

QUE SE PRETENDE HACER PARA RESOLVER EL PRM:

VIA DE COMUNICACIÓN:

1. Verbal Farmacéutico-Paciente <input type="checkbox"/>	2. Escrita Farmacéutico-Paciente <input type="checkbox"/>
3. Verbal Farmacéutico-Paciente-Médico <input type="checkbox"/>	4. Escrita Farmacéutico-Paciente-Médico <input type="checkbox"/>
5. Verbal y escrita Farmacéutico-Paciente <input type="checkbox"/>	

RESULTADO:

	Intervencion aceptada	ntervencion no aceptad:
PS resuelto		
PS no resuelto		
No valorada		

¿QUÉ OCURRIÓ?

N° de medicamentos que estaba tomando (a la fecha de intervención):

N° de visitas anteriores a la resolución:

ANEXO 12. Tratamiento antiemético^{112,125,126,127}

Las náuseas y los vómitos son una de las principales reacciones adversas de la quimioterapia antineoplásica (toxicidad iatrogénica). La importancia clínica de los diferentes acontecimientos adversos que ocurren durante el tratamiento antineoplásico depende tanto de su gravedad como de su incidencia. Las náuseas y los vómitos en los pacientes oncológicos presentan una elevada incidencia (60-80%) en ausencia de tratamiento antiemético y supone uno de los principales inconvenientes asociados al tratamiento del cáncer.

En la actualidad el tratamiento antineoplásico contempla la instauración del tratamiento antiemético con carácter preventivo, cuyo objetivo final es prevenir completamente la aparición de las náuseas y los vómitos. Por lo tanto, la profilaxis de las náuseas y los vómitos que aparecen de forma aguda deben considerarse como un objetivo prioritario, ya que su consecución permitirá disminuir la incidencia de la emesis anticipatoria y retardada.

Cada paciente responde de manera diferente a la quimioterapia, sin embargo existen factores que pueden contribuir a que la incidencia de náuseas y vómito sea mayor o menor. Se asume que estos factores son independientes del esquema de quimioterapia administrado y su pauta posológica. Algunos de estos factores de riesgo se mencionan a continuación:

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON LA INCIDENCIA DE NAUSEAS Y VÓMITOS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

<p>1. DEPENDIENTES DEL PACIENTE</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Genero ➤ Edad ➤ Ingesta crónica de alcohol ➤ Presencia de mareos y/o vértigos ➤ Hospitalización ➤ Experiencia previa en quimioterapia
<p>2. DEPENDIENTES DEL TRATAMIENTO ANTITUMORAL</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Potencia emética del antineoplásico ➤ Posología del antineoplásico (dosis, vía de administración)
<p>3. DEPENDIENTES DEL TRATAMIENTO ANTIEMETICO</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Potencia emética del fármaco ➤ Posología del fármaco (dosis, vía de administración)

1. Factores relacionados con el paciente. Pueden ser:

Características antropométricas del paciente; entre los cuales destacan la edad y el sexo. Los pacientes menores a 50 años tienen más náuseas y vómitos que los de edades superiores y, las mujeres presentan mayor incidencia de este efecto adverso que los hombres.

Hábitos tóxicos. Los pacientes con historia de ingesta alcohólica semanal superior a 100g presentan menor riesgo de desarrollar emesis aguda que los pacientes abstemios o bebedores ocasionales. Se cree que la exposición crónica al alcohol disminuye la sensibilidad de la zona gatillo del área postrema.

Experiencia emética previa. La respuesta al tratamiento antiemético es subóptima en los pacientes con tendencia a presentar frecuentemente cinetosis y/o mareos. Lo mismo ocurre en los pacientes que durante el embarazo presentaron emesis gravídica.

Del mismo modo los pacientes con vómitos repetidos tras los anteriores ciclos de quimioterapia tienen una mayor probabilidad de sufrir náuseas y vómitos durante los ciclos siguientes, además se incrementa la probabilidad de desarrollar emesis anticipatoria y emesis tardía.

2. Factores relacionados con el tratamiento farmacoterapéutico.

El principal factor relacionado con la emesis aguda post-quimioterapia es el potencial emetógeno de la combinación de agentes citostáticos. La emetogenicidad debe considerarse en relación con la dosis administrada y el método de administración.

En oncología clínica es frecuente la administración de varios agentes citostáticos (politerapia). En este sentido, es de especial interés cuantificar el potencial emetógeno de los esquemas de quimioterapia en base al potencial emetógeno del tratamiento en monoterapia con los fármacos que constituyen el esquema.

Potencial emetógeno de los agentes citostáticos administrados en monoterapia^{125,126,127}

Potencial emetógeno (Nivel)	Frecuencia de emesis	Fármacos antineoplásicos
Nivel 1 MUY BAJO	<10%	Bleomicina Busulfan Clorambucilo (oral) Hidroxiurea Metotrexato $\leq 50\text{mg}/\text{m}^2$ Vinblastina Vincristina Vinorelbina
Nivel 2 BAJO	10-30%	Capecitabina Docetaxel Etopósido 5-Fluorouracilo $< 1000\text{mg}/\text{m}^2$ Gemcitabina Metotrexato $>50\text{mg}/\text{m}^2 < 250\text{mg}/\text{m}^2$ Mitomicina Paclitaxel Topotecan
Nivel 3 MODERADO	30-60%	Ciclofosfamida $\leq 750\text{mg}/\text{m}^2$ Ciclofosfamida (oral) Doxorrubicina Epirubicina Idarrubicina Ifosfamida Irinotecan Metotrexato $250-1000 \text{mg}/\text{m}^2$ Mitoxantrona $< 15\text{mg}/\text{m}^2$
Nivel 4 ALTO	60-90%	Carboplatino Carmustina Cisplatino $< 50\text{mg}/\text{m}^2$ Ciclofosfamida $>750\text{mg}/\text{m}^2 \leq 1500\text{mg}/\text{m}^2$ Citarabina $> 1\text{g}/\text{m}^2$ Doxorrubicina $> 60\text{mg}/\text{m}^2$ Metotrexato $> 1000\text{mg}/\text{m}^2$ Procarbazina (oral)
Nivel 5 MUY ALTO	>90%	Carmustina $>250\text{mg}/\text{m}^2$ Cisplatino $\geq 50\text{mg}/\text{m}^2$ Ciclofosfamida $> 1500\text{mg}/\text{m}^2$ Dacarbazina Mecloretamida

ANEXO 13. Algoritmo de Hesketh^{126,128}

En la administración de quimioterapia de combinación (politerapia), es de gran importancia determinar el potencial emetógeno del esquema empleado, esto se realiza por medio del *algoritmo de Hesketh* para la clasificación del potencial emetógeno. De acuerdo a este algoritmo, los esquemas de quimioterapia se clasifican en cinco categorías en función de su potencial emetógeno. Así los esquemas de quimioterapia pueden tener un poder emetógeno:

Niveles de poder emetogénico de esquemas de quimioterapia	
Nivel 5	Muy alto
Nivel 4	Alto
Nivel 3	Moderado
Nivel 2	Bajo
Nivel 1	Muy bajo

Para definir el potencial emetógeno de un determinado esquema de quimioterapia es necesario identificar el agente citostático que, administrado en monoterapia, tiene mayor poder emetógeno.

Posteriormente se valora la contribución del resto de citostáticos al potencial emetógeno mediante las siguientes normas:

1. identificar el agente mas emetogénico en la combinación.
2. determinar la contribución relativa de otros agentes:

a) Fármacos que administrados en monoterapia tienen muy bajo potencial emetógeno (nivel 1) no contribuyen a la emetogenicidad del esquema de quimioterapia.

b) El nivel de emetogenicidad del esquema se incrementa a un nivel superior si hay 1 ó más fármacos que administrados en monoterapia tienen bajo potencial emetógeno (nivel 2).

c). El nivel de emetogenicidad del esquema se incrementa a un nivel superior por cada fármaco del esquema que administrados en monoterapia tienen potencial emetógeno moderado o alto (nivel 3 o 4).

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Estadísticas demográficas. Cuaderno núm. 17. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática. Edición 2005. <www.inegi.gob.mx/> [consulta: viernes 4 de abril 2006].
2. Jiménez Torres N. V. Font Noguera I. Climente Martí M. Problemas farmacoterapéuticos. Guía para su prevención y resolución. Edita AFAHPE. 2003.
3. Farmacia Hospitalaria. 3ª edición. SEFH. 2002. Bonal de Falgas, J. Domínguez-Gil, A. Cinta Gamundi, M. Napal Lecumberri, V. Valverde Molina, E. Versión electrónica. <www.sefh.es/> [consulta: 28 Noviembre, 2003].
4. Bonal de Falgas J. El papel del farmacéutico. Pharmaceutical Care España. 2000; 2: 219-222
5. Alzaga Lizarralde, Amaia; Álvarez Mozos, Leire; Pérez Ruiz, Nuria; Acosta Gómez, Jaime. Análisis de la estructura y el proceso de dispensación como requisito para la detección de factores de riesgo de Problemas Relacionados con los Medicamentos en farmacias comunitarias (Bilbao y Alarcón). Master de Atención Farmacéutica. Universidad de Granada, España. 2002.
6. Fernández-Llimós F. análisis de la cobertura del concepto de Pharmaceutical Care en fuentes primarias y secundarias de información. Tesis doctoral. Facultad de farmacia. Departamento de tecnología farmacéutica. Universidad de Granada. Granada, (España) 2003.
7. Soto Esmeralda. Denominación de Pharmaceutical Care. Pharmaceutical Care España. 1999; 1: 229-230.

8. C. Paura, Andrea. Guía de pautas básicas en Atención Farmacéutica. Colegio de farmacéuticos de la provincia de Buenos Aires (Argentina). Programa de Atención Farmacéutica del colegio de farmacéuticos de la provincia de Buenos Aires. Edita Departamento de prensa: Diagramación y Edición.
9. El papel del farmacéutico en el sistema de atención de salud. Informe de la reunión de la Organización Mundial de la Salud, Tokio (Japón), 1993. Pharmaceutical Care España. 1999; 1: 207-211.
10. D. Hepler Charles. M. Strand Linda. Opportunities and responsibilities on Pharmaceutical Care. Am. J. Hosp. Pharm. 1990; 47: 533-543.
11. Peretta M. Ciccía G. Reingeniería de la practica farmacéutica. Guía para implementar la atención farmacéutica en la farmacia. Ed. Medica Panamericana. Buenos Aires, 1998.
12. García Jiménez, Emilio. Incumplimiento como causa de problema relacionado con medicamentos en el seguimiento farmacoterapéutico. Tesis doctoral. Universidad de Granada, España. Facultad de Farmacia. Granada 2003.
13. Aguas Solo de Saldivar Yolanda. Efectividad de la formación continuada en la implantación del programa Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico en la provincia de Badajoz. Memoria para la obtención del diploma de estudios avanzados. Universidad de Granada, España. Septiembre 2002.
14. Faus M. J. Martínez Romero F. La atención farmacéutica en farmacia comunitaria: evolución de conceptos, necesidades de formación, necesidades y estrategias para su puesta en marcha. Pharmaceutical Care España. 1999; 1: 52-61.
15. Faus Dáder MJ. Introducción practica a la Atención Farmacéutica. Fascículo 2. Primer curso de postgrado en Atención Farmacéutica. Fundación Pharmaceutical Care España. 2001.

16. Dirección general de farmacia y productos sanitarios. Ministerio de Sanidad y consumo. Consenso sobre Atención Farmacéutica. *Ars Pharmaceutica* 2001; 43(3-4): 221-241.
17. Faus MJ, García Jiménez E, Gastelurrutia MA, Fernández-Llimós F, Machuca M. III Curso de postgrado. Modulo 1: Proyecto de AF en su farmacia. Edita Espai Gràfic Anagrac, S.L.
18. Armando P; Uema S; Sola N. Seguimiento farmacoterapéutico en las practicas tuteladas: aplicación de la metodología Dáder en la identificación de PRM. *Ars Pharmaceutica*. 2003; 44(2): 185-192.
19. Salcedo J, Agudelo N, Baena MJ. Seguimiento farmacoterapéutico durante la hospitalización a pacientes transplantados en la fundación clínica Valle del Lili (Cali-Colombia). *Seguimiento Farmacoterapéutico* 2004; 2(1): 12-18.
20. Amariles P, Giraldo N. Método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico a pacientes y problemas relacionados con la utilización de medicamentos en el contexto de Colombia. *Seguimiento Farmacoterapéutico* 2003; 1(3): 99-104.
21. May V. Formación en atención farmacéutica y seguimiento farmacoterapéutico coordinados por la universidad de Costa Rica. *Seguimiento Farmacoterapéutico* 2003; 1(2): 58-61.
22. Fernández-Llimós, Fernando; Faus, Ma José; Caelles, Neus; Gastelurrutia, Miguel Ángel; Ibáñez, José; Machuca, Manuel; Tuneu, Laura. Seguimiento Farmacoterapéutico y dispensación activa: diferencias y similitudes. *Pharmaceutical Care España*. 2002; 4: 179-185.
23. Martínez Romero Francisco. Seguimiento del tratamiento farmacológico a pacientes. Fascículo 4. Curso de postgrado. *Pharmaceutical Care España*.

24. Foro de Atención Farmacéutica. Documento de consenso. Enero de 2008.
25. García-Delgado A, Machuca M, Murillo MD, de la Mata MJ. Percepción de la labor asistencial del farmacéutico comunitario por los pacientes incluidos en un programa de seguimiento farmacoterapéutico. *Seguimiento Farmacoterapéutico* 2003; 1(2): 38-42.
26. Método Dáder. Guía de seguimiento farmacoterapéutico. Tercera edición, 2007.
27. Curso de Atención Farmacéutica de la SEFH en Onco-hematología. Versión electrónica. <www.sefh.es/> [consulta: 2 Septiembre, 2003].
28. Baena MI, Calleja MA, Romero JM, Vargas J, Zarzuelo A, Jiménez-Martín J, Faus MJ. Validación de un cuestionario para la identificación de Problemas Relacionados con los Medicamentos en usuarios de un servicio de urgencias hospitalario. *Ars Pharmaceutica* 2001; 42 (3-4): 147-171.
29. Gorgas MQ, Odena E, Pastor F. Atención Farmacéutica en los problemas relacionados con los medicamentos en enfermos hospitalizados. *Farmacia Hospitalaria (Madrid)*. 2003; 27 (5): 280-289.
30. Comité de consenso. Segundo consenso de granada sobre problemas relacionados con los medicamentos. *Ars Pharmaceutica* 2002; 43 (3-4): 179-187.
31. Linda M Strand. Peter C. Morley. Robert J. Cipolle. Ruthanne Ramsey. Grace D. Lamsam. Problemas relacionas con el medicamento: su estructura y función. *Pharmaceutical Care España*. 1999; 1: 127-132.
32. Fernández-Llimós F. Primer curso de postgrado. Fascículo 3: Problemas Relacionados Con los Medicamentos.

33. Álvarez de Toledo F, Blázquez A, Caelles N, Calleja MA, Cano G, Carbelo A, et al. Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. *Pharmaceutical Care España*. 1999; 1: 107-112.
34. Fernández-Llimós F. Faus M. J. Gasterrulutia M.A. Baena M.I. Martínez Martínez F. Evolución del concepto de problemas relacionados con los medicamentos: resultados como el centro del nuevo paradigma. *Seguimiento Farmacoterapéutico* 2005; 3(4): 167-188
35. FORO. Documento sobre PRM y RNM: conceptos y definiciones. *Farmacéuticos* 2006; 315: 28-29.
36. Donabedian A. The quality of medical care. *Science* 1978; 200: 856-864.
37. Fernández-Llimós F. Martínez Romero F. Faus Dáder M. J. Problemas relacionados con los medicamentos. Conceptos y sistemática de clasificación. *Pharmaceutical Care España*. 1999; 1: 279-288.
38. Berga Culleré C. Gorgas Torner M.Q. Altimiras Ruiz J. Detección de acontecimientos adversos producidos por medicamentos durante la estancia hospitalaria. *Farm Hosp*, 2009;33(6):312-323.
39. Otero MJ, Domínguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp* 2000; 24 (4): 258-266.
40. Otero López M. Codina Jane C. Tamés Alonso M. J. Pérez Encinas M. Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación. Resultados de la beca Ruiz-Jarabo 2000. *Farmacia Hospitalaria*. 2003; 27 (3): 137-149.
41. Arrazola Saringer, Marcela. *Farmacología aplicada*. Editorial Formación continuada Logoss, S.L. Graficas La Paz de Torredonjimeno.

42. Usoa E. Busto, Patrick du Souich, Sergio Erill, Claudio A. Naranjo, Richard I. Ogilvie. Métodos en farmacología clínica. Edita organización panamericana de la salud. Washington,
43. Alfonso R. Genaro. Rémington Farmacia. Editorial panamericana. 19^a edición. Tomo 1.
44. Hidalgo Balsera A. Garcia del Pozo J. Carvajal García A. Mortalidad y morbilidad producidas por fármacos. Aproximaciones a su magnitud en nuestro medio. Pharmaceutical Care España. 1999; 1: 179-183.
45. Loza Cortina C. Reacciones adversas a los medicamentos en el área I de Asturias. Anales Españoles de pediatría. 1998; 49 (4): 359-363.
46. M. Blanca, G. Anto, j. Fernández, C. García-Robaina, et al. Reacciones adversas a fármacos con base inmunológica. Una visión a largo plazo. Rev. Esp. de Alergol. Inmunol. Clin. 1997; 12 (5): 283-286.
47. Bevan, John A. Fundamentos de farmacología. Introducción a los principios de acción de los fármacos. Editorial Harla. Segunda edición. México, D. F. 1980.
48. Naranjo Plutarco. Manual de farmacología. Reacciones indeseables por drogas. Editorial La prensa medica Mexicana. México.
49. Pelta Fernández Roberto, Vivas Rojo Enrique. Reacciones adversas medicamentosas. Valoración clínica. Ediciones Díaz de Santos, S.A. Madrid, España. 1992.
50. Arancibia A, Cid E, Domeq C. Fundamentos de Farmacia Clínica. Editorial PIADE. Santiago de Chile. 1993.
51. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial Mc Graw-Hill interamericana. Novena edición. México, D. F. Volumen I.

52. Figueroa Hernández, José Luis. Figueroa Espitia, Yuritzi. Glosario farmacológico. Segunda edición. México. Editorial Uteha-Noriega editores. 1999.
53. Jiménez Torres, N. V. Mezclas Intravenosas y Nutrición Artificial. Segunda edición. Hospital Universitario de Valencia.
54. Linares Borges Arlette, Milian Vázquez Pedro M. Jiménez Fernández Liset, Chala Tandrón Juan M. Interacciones medicamentosas. Revista Acta farmacéutica Bonarense. 2002; 21 (2): 139-148.
55. García Batlle C. Poblador R. Revisión de interacciones farmacológicas en un hospital general. Farmacia Hospitalaria. 2002; 26 (2): 110-118.
56. Hernández Chible, Yadira A. Torres Juárez, Nora M. Villegas Nieto, Yolanda. Posada Galarza, Ma. Eugenia R. Oropeza Cornejo, Ricardo. Manual de incompatibilidades de los medicamentos. UNAM.
57. N. Izco, N. Creus, J. Masso, C. Codina, J. Ribas. Incompatibilidades fármaco-nutrición parenteral: recomendaciones generales para su prevención. Farmacia Hospitalaria. 2001; 25 (1): 13-24.
58. Chernow, Bart. Manual de farmacoterapia en cuidados intensivos. Editorial Mc Graw-Hill interamericana. México 1997.
59. Baños Diez E. Farré Albaladejo M. Principios de Farmacología clínica. Bases científicas de la utilización de medicamentos. Ed Masson. Barcelona, 2002.
60. Eduardo Sabaté. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization 2003.

61. Machuca González, Manuel. Influencia de la intervención farmacéutica en el cumplimiento de los tratamientos con antibióticos. Tesis doctoral. Universidad de Sevilla. España, 2000.
62. Basterra Gabarró, M. El cumplimiento terapéutico. *Pharmaceutical Care España*. 1999; 1: 97-106.
63. Recomendaciones para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Emitido por grupo de estudio de SIDA de la sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica; Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la Secretaria del Plan Nacional sobre el SIDA. España, Abril 1999.
64. De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2001.
65. Cortinas de Nava Cristina, Espinosa Aguirre Javier. *Cáncer y ambiente. Bases epidemiológicas para su investigación y control: modulo carcinogénesis*. Centro panamericano de ecología humana y salud. Programa de salud ambiental. Organización panamericana de la salud. Metepec, Estado de México, México 1990.
66. González Baron M, Ordóñez A, Zamora P, Espinosa E, De Castro J. *Oncología clínica. 1 fundamentos y patología general*. 2ª edición. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España. 1998.
67. Tortora Gerard, Reynolds Grabowski Sandra. *Principios de anatomía y fisiología*. Novena edición. Oxford University Press. 2002.
68. Geoffrey R. Weiss. *Oncología clínica*. Editorial El manual moderno. México 1997. primera edición.
69. Raphael E. Pollock. *Manual of Clinical Oncology*. International Union Against Cancer. Ed. Wiley-Liss. New York. 1999. Seventh edition.

70. Farreras Valentí P. medicina interna. Tomo II. Novena edición. Editorial Marín, SA. México, 1978.

71. Chandrasoma Parakrama, Taylor Clive R. Patología general. Tercera edición. Editorial El Manual Moderno. México 1999.

72. Braunwald, Eugene; Fauci, Anthony S; Kasper Dennis L. Hawser Stephen L; Longo, Dan L; Jameson, J. Larry. HARRISON: Principios de medicina interna. Vol. 1. Editorial McGraw-Hill interamericana de España. 15ª edición. Madrid, 2002.

73. López-Graniel C. Meneses García A. Angiogénesis. Rev Inst Nal Cancerol (Mex) 2000; 46 (2): 78-80.

74. Arraztoa Juan. Cáncer: Diagnóstico y Tratamiento. Editorial Mediterráneo. Santiago de Chile, 1997.

75. Otto Shirley E. Enfermería oncológica. Tercera edición. Ed. Harcourt Brace. Madrid, España. 1999.

76. Frizzell Joan P. Handbook of Pathophysiology: Causes, Signs and Symptoms, Disease Management. Ed. Springhouse. USA. 2001.

77. Izquierdo Rojo, Marta. Biología Molecular del Cáncer. Editorial Síntesis. España, Primera edición.

78. Henry C. Pitot. Fundamentos de Oncología. Ed. Reverté, Barcelona, 1981.

79. Chandrasoma Parakrama, Taylor Clive R. Compendio de patología. Tercera edición. Editorial el manual moderno. México 1999.

80. Walter, Jhon B.; Patología humana. Ed. El Manual Moderno. México. 1994.

81. Cercós Lletí Ana-Cristina. Diplomado en Oncología Farmacéutica. Curso de formación a distancia basado en internet. Tercera edición. Quimioterapia antineoplásica. 1 diseño de esquemas terapéuticos.
82. Fischer David, Tish Knobf. The Cancer Chemotherapy Handbook. 1thrd edition. Year book medical publishers. Chicago, 1989.
83. García-Foncillas J., Bandrés E., Catalán V., García Amigot F., Zabalegui N. Basic Concepts in the Molecular Biology of Cancer. Genetic susceptibility. Anales del Sistema Sanitario de Navarra, 2001; 24 (suplemento 1): 31-51.
84. Belcher Anne E. Enfermería y cáncer. Serie Mosby de Enfermería Clínica. Editorial Mosby/Doyma libros. Madrid 1995.
85. Pérez-Tamayo, Ruy. Principios de patología. Tercera edición. Editorial Panamericana. 1990. Buenos Aires, Argentina.
86. International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of Malignant Tumors. Sixth edition. L. H. Sobin, Wittekind (editors). Ed. Wiley-Liss. New York 2002.
87. Lawrence M Tierney, Jr. Stephen J. McPhee. Maxine A. Papadakis. Diagnostico clínico y tratamiento. Edición 38. Editorial el manual moderno. México. 2003.
88. Salas Martínez, Maximiliano. Neoplasmas malignos en los niños. Editorial interamericana. Primera edición. México, 1988.
89. Anónimo. Cáncer: Aspectos Generales de la Enfermedad. Sístole Ciencia y Medicina. Oncología 2001. Octubre (246): 15-19.

90. Rivero Serrano, O. Tanimoto Weki, M. Uso de los Medicamentos en la clínica. Consejo de salubridad general, AMFEM. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México, 1999.
91. González Barón, M. Fundamentos de oncología médica. Editorial Interamericana McGraw-Hill. Primera edición. Madrid, 1989.
92. Rice Jane. Principles of Pharmacology for Medical Assisting. Third edition. Delmar publishers. Canadá 1999.
93. Flórez Jesús. Farmacología Humana. Tercera edición. Ed. Masson. Barcelona, España. 1997.
94. Machuca M, Fernández-Llimós F, Faus MJ. Método Dáder. Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico. Granada: GIAF-UGR; 2003.
95. Duong C. Chemotherapy order review and documentation: let's put the anDROIDS to work! J Oncol pharm Practice. 2002; 8 (2-3): 55-71.
96. D. Fontana Raspanti, N. Solá Uthurry. Seguimiento Farmacoterapéutico en pacientes pediátricos hospitalizados. Farm Hosp (Madrid). 2003; 27(2): 78-83.
97. American Society of Health-System Pharmacist. ASHP guidelines on a standardized method for pharmaceutical care. Am J Health-Syst Pharm. 1996; 53: 1713-6
98. Kenneth E. Robertson. Process for preventing or identifying and resolving problems in drug therapy. Am J Health-Syst Pharm. 1996; 53: 639-650.
99. Costa Z, Santos C, Madera A, Rute M. Uso de dos diferentes clasificaciones de PRM en farmacias comunitarias (la experiencia Portuguesa) Seguir Farmacoter 2004; 2 (4): 267-285.

100. Fernández-Llimós F, Faus MJ, Gastelurrutia MA, Baena MI, Martínez Martínez F. Identificación sistemática de resultados clínicos negativos de la farmacoterapia. *Seguim Farmacoter* 2004; 2 (3): 195-205
101. Campos N, Bicas Rocha, Calleja MA, Faus MJ. Seguimiento Farmacoterapéutico en el servicio de medicina interna del Hospital Infanta Margarita. *Farm Hosp (Madrid)*. 2004; 28 (4): 251-257.
102. Machuca M. Comunicación Farmacéutico-paciente-medico. En: curso de postgrado de introducción practica a la Atención Farmacéutica. Barcelona: Universidad de Granada; 2001.
103. Machuca M, Martínez M, Faus MJ. Informe Farmacéutico-Médico según la metodología Dáder para el seguimiento del tratamiento farmacológico. *Pharm Care España*, 2000; 2: 358-363.
104. María Isabel Baena Parejo, et al. Problemas de Salud relacionados con los medicamentos en un servicio de urgencias hospitalario. *Med clin (barc)*. 2005; 124(7):250-255.
105. Fajardo PC, Baena MI, Alcalde Andrade J, Martínez Olmos J, Faus MJ, Martínez-Martínez F. Adaptación del Método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico al nivel asistencial de atención primaria. *Seguimiento Farmacoterapéutico* 2005; 3 (3): 158-164.
106. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada. Seguimiento Farmacoterapéutico: método Dáder (3ª revisión: 2005). *Pharmacy Practice* 2006; 4(1): 44-53.
107. M. M. Silva Castro, M. A. Calleja Hernández, L. Tuneu I Valls, B. Fuentes Caparrós, J. Gutiérrez Sáinz. Seguimiento del tratamiento farmacológico en pacientes ingresados en un servicio de cirugía. *Farm. Hosp.* 2004; 28 (3): 154-169.

108. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Estadísticas del Sector Salud y Seguridad Social. Cuaderno Núm. 20. Edición 2003. México.

109. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer, datos nacionales. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática. Versión electrónica <www.inegi.gob.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/contenidos/estadisticas/2007/cancer07.pdf> consulta: [3 de febrero, 2007]

110. Betancourt M, Montaña B..Compendio de cáncer RHNM (Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Disco compacto recopilatorio de información. Secretaria de salud. 2005.

111. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer, datos nacionales 2010. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática. Versión electrónica <www.inegi.gob.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/contenidos/estadisticas/2010/cancer10.pdf> consulta: [7 de junio, 2010]

112. Vázquez V, Chacon J, Espejo J, Faus MJ. Resultados del seguimiento farmacoterapéutico en una farmacia comunitaria. Seguim Farmacoter 2004; 2(3): 189-194.

113. Bicas K, Campos N, Calleja M, Faus MJ, Detección de problemas relacionados con medicamentos en pacientes ambulatorios y desarrollo de instrumentos para el seguimiento farmacoterapéutico. Seguim Farmacoter 2003; 1(2): 49-57.

114. Omoti OE, Agada LO. Cumplimiento con la quimioterapia en pacientes con leucemia en Benin, Nigeria. Seguimiento farmacoterapéutico 2005; 3(1): 1-9.

115. Common Toxicity Criteria Documents, CTC v2.0 providing an alphabetical listing of Adverse Events with associated descriptions to grade severity. Versión electrónica. <www.ctep.cancer.gov/reporting/ctc_archive.html> [consulta: 21 de octubre, 2006].

116. Dominic A. Solidando. Drug information handbook for oncology. 3rd edition. Ed. Lexi-Comp. Canadá, 2004.
117. Cassandra Marek, et al. Antiemetic therapy in patients receiving cancer chemotherapy. *Oncology Nursing Forum*, 2003; 30 (2): 259-271.
118. Ruth Cooper, Peter Gent. An overview of chemotherapy induced emesis highlighting the role of lorazepam as adjuvant therapy. *International Journal of Palliative Nursing*, 2002; 2 (7): 331-335.
119. Pamela Hallquit, et al. Integrating aprepitant and palonosetron into clinical practice: a role for the new antiemetics. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 2004; 9 (1): 77-84
120. Noguera R, Massó M, Codina J, Ribas S. Terapia antiemética de rescate y perspectivas de futuro en la prevención y tratamiento de los vómitos post-quimioterapia. *Farmacia Hosp*, 2002; 26 (6): 340-349.
121. Gustavo Giachetto, Patricia Banchemo, Hector Telechea, Noelia Esperanza, Misal Wolaj. Uso racional de medicamentos: ¿Qué conocen los médicos residentes sobre los fármacos de uso corriente? *Rev Med Uruguay* 2003; 19: 231-236.
122. Roland T. Skeel. *Handbook of Cancer Chemotherapy*. Sexta edición. Editorial Lippincott Williams & Wilkins. 2003. Philadelphia, USA.
123. Pérez Ruixo, J. Diplomado en Oncología Farmacéutica. Curso de formación a distancia basado en internet. Tercera edición. V. Farmacoterapia de soporte. 1 Emesis.
124. Than T Vu. Standardization of body surface area calculations. *J Oncol Pharm Practice*. 2002 (8): 49-54.
125. Kelly B. Options in the treatment of chemotherapy-induced emesis. *Cancer practice*. 1998 (6): 276-281.

126. Paul J. Hesketh. Defining the Emetogenicity of Cancer Chemotherapy Regimens: Relevance to Clinical Practice. *The Oncologist* 1999 (4):191-196

127. Marie B. Mechanism of action of 5-HT₃ receptor antagonist: clinical overview and nursing implications. *Clinical Journal of Oncology Nursing*; 5 (4): 201-207.

128. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:103-109.