



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**Identificación y análisis de Problemas
Relacionados a la Medicación y Resultados
Negativos asociados a la Medicación derivados
del uso de Capecitabina, en pacientes con Cáncer
de mama, páncreas y colorrectal en un hospital
privado de la CDMX**

T E S I S

Que para obtener el título de
LICENCIATURA EN FARMACIA

P R E S E N T A

Lidia Guadalupe Cocco Herrera

ASESORA: EFC y H. Karla Nohemí Sánchez Loza

COASESORA: M en FC. María Eugenia R. Posada Galarza

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN

UNAM
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN
ASUNTO: VOTO APROBATORIO



ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: **Tesis y Examen Profesional**.

Identificación y análisis de Problemas Relacionados a la Medicación y Resultados Negativos asociados a la Medicación derivados del uso de Capecitabina, en pacientes con Cáncer de mama, páncreas y colorrectal en un hospital privado de la CDMX

Que presenta la pasante: **Lidia Guadalupe Cocco Herrera**
Con número de cuenta: **313243624** para obtener el título de: **Licenciada en Farmacia**

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

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 02 de mayo de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M.F.C. Ricardo Oropeza Cornejo	
VOCAL	Dr. Julio César Botello Pozos	
SECRETARIO	E.F.H.C. Karla Nohemi Sánchez Loza	
1er. SUPLENTE	M.F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy	
2do. SUPLENTE	E.F.H.C. Elisa Pedraza Vázquez	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

"La ciencia más útil es aquella cuyo fruto es el más comunicable"

Leonardo Da Vinci.

INDICE DE CONTENIDOS

INDICE DE FIGURAS	III
INDICE DE TABLAS	IV
INDICE DE GRÁFICOS	III
LISTA DE ABREVIATURAS.....	V
1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO.....	2
2.1 Atención Farmacéutica	2
2.2 Seguimiento Farmacoterapéutico	2
2.3 Problemas Relacionados a la Medicación	3
2.3.1 Tipos de PRM.....	3
2.3.2 Clasificación de la Gravedad de un PRM	4
2.3.3 Factores Asociados a la Aparición de PRM	4
2.3.4 Estrategias para Detectar un PRM	7
2.4 Resultados Negativos Asociados a la Medicación	7
2.5 Método IASER	10
2.6 Metodología SOAP.....	11
2.7 Cáncer	12
2.8 Antineoplásicos Orales	13
2.9 Epidemiología del Cáncer en México.....	13
2.10 Cáncer de Mama	14
2.11 Cáncer Colorrectal	16
2.12 Cáncer de Páncreas	17
2.13 Inmunoterapia en el Tratamiento del Cáncer de Mama, Colorrectal y Páncreas.....	18
2.14 Capecitabina	20
2.14.1 Indicaciones Terapéuticas.....	21
2.14.2 Farmacocinética y Farmacodinamia.....	24
2.14.3 Procesos Farmacocinéticos.....	25
2.14.4 Mecanismo de Acción de Capecitabina.....	27

2.14.5 Reacciones Adversas Medicamentosas.....	29
2.14.6 Clasificación de las RAM de Acuerdo con su Mecanismo	30
2.14.7 Reacciones Adversas por Capecitabina	30
2.14.8 Interacciones Farmacológicas	31
2.14.9 Interacciones Farmacológicas por capecitabina.....	32
3. OBJETIVOS	35
3.1 Objetivo General.....	35
3.2 Objetivos Particulares	35
4. HIPÓTESIS.....	35
5. METODOLOGÍA.....	36
6. RESULTADOS	43
7. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	65
8. CONCLUSIONES	82
9. RECOMENDACIONES	83
10. REFERENCIAS.....	84
11. ANEXOS.....	95
Anexo 1.1 Formatos para la recolección y evaluación de datos	95
Anexo 1.1.2 Formato SOAP.....	97
Anexo 1.2 Algoritmo IASER para la identificación de pacientes con PRM y su prevención o resolución.....	97
Anexo 1.3 PRM según tercer consenso de Granada	99
Anexo 1.4 Resultados negativos a la medicación	100
Anexo 1.5 Caracterización por paciente de SRAM	100
Anexo 1.6 Algoritmo de Naranjo para identificar la causalidad.....	101
Anexo 1.7 Caracterización por paciente de interacciones farmacológicas	102
Anexo 1.8 Escala de probabilidad de interacciones farmacológicas de Horn.....	102
Anexo 1.9 Cálculos test de Fisher	103

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tipos de PRM según el tercer consenso de Granada. (Granada, 2007).....	3
Figura 2. Análisis SOAP	12
Figura 3. Tabletas de 500 mg XELODA (Roche, 2001).....	13
Figura 4. Morbilidad por cáncer en México 2020, ambos sexos, todas las edades. (GLOBOCAN, 2020)	14
Figura 5. Anatomía de la mama femenina (Winslow, 2011)	14
Figura 6. Célula HER 2 positivo (Sabrina, 2018).....	15
Figura 7. Anatomía del colon y el recto (Stay Well, 2015).....	16
Figura 8. Pólipos de colon (Winslow, T. 2005)	16
Figura 9. Fisiología del páncreas (modificado, MedicaLook, 2017).....	17
Figura 10. Anticuerpo monoclonal (COBCM, 2020).....	18
Figura 11. Mecanismo de acción de los anti-VEGF.....	18
Figura 12. Mecanismo de acción de los anti-EGFR, e inhibidores de la TC	19
Figura 13. Esquema del ciclo celular: fase del ciclo celular en la que interfiere Capectabina (Hoffman, 2014).....	20
Figura 14. Molécula de capecitabina (PubChem, 2020)	25
Figura 15. Biotransformación de capecitabina. (modificado, Cocco, 2022).....	26
Figura 16. Eliminación de 5-FU (modificado, Cocco, 2022).....	27
Figura 17. Mecanismo de acción de capecitabina (modificado, Chinmayee, 2021).....	28

INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico. 1. Distribución porcentual de los tipos de cáncer.....	44
Gráfico 2. Distribución porcentual de los esquemas en combinación con capecitabina, en el tratamiento del cáncer de mama, páncreas y colorrectal.	45
Gráfico 3. Distribución porcentual de las reacciones adversas más frecuentes producidas por capecitabina.	53

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores asociados a la aparición de un PRM: paciente.....	6
Tabla 2. Método IASER.....	11
Tabla 3. Indicaciones clínicas de los mAb e inhibidores de la TC utilizados en esquemas con capecitabina.....	19
Tabla 4. Esquema con capecitabina.....	21
Tabla 5. Esquemas con capecitabina + irinotecán + bevacizumab	22
Tabla 6. Esquemas con capecitabina + oxaliplatino + bevacizumab	22
Tabla 7. Esquemas con capecitabina en cáncer de mama	23
Tabla 8. Esquemas con capecitabina en cáncer de páncreas	24
Tabla 9. Severidad de una RAM	29
Tabla 10. Resumen de las RAM muy frecuentes y frecuentes notificadas en pacientes tratados con capecitabina	31
Tabla 11. Clasificación de una interacción farmacológica.....	32
Tabla 12. Principales interacciones farmacológicas con capecitabina.....	32
Tabla 13. Variables y sus valores de medición	37
Tabla 14. Datos demográficos de los pacientes incluidos en el estudio.....	43
Tabla 15. Distribución de la muestra de población en función del número de enfermedades concomitantes al momento de la terapia con capecitabina.....	46
Tabla 16. Distribución de la muestra en función del número de medicamentos que presentaron al momento de la terapia con capecitabina, incluyendo la quimioterapia.	47
Tabla 17. Pacientes polimedicados en tratamiento con capecitabina.....	48
Tabla 18. Clasificación y porcentaje de los PRM encontrados en el estudio.....	49
Tabla 19. Escala y porcentaje para la valoración de la gravedad de los PRM encontrados. 51	
Tabla 20. Clasificación y porcentaje de RNM encontrados en el presente estudio.....	52
Tabla 21. Interacciones farmacológicas en el tratamiento con capecitabina.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS

5-FU: 5-Fluoruracilo

AF: Atención Farmacéutica

CrCl: Depuración de creatinina

CCR: Cáncer colorrectal

DM 2: Diabetes mellitus tipo 2

GLOBOCAN: Observatorio mundial del cáncer

HTA: Hipertensión arterial

HER 2: Factor de crecimiento epidérmico humano, receptor-tipo 2

IF: Interacción farmacológica

IH: Insuficiencia hepática

IR: Insuficiencia renal

IV: Vía intravenosa

mAb: Anticuerpos monoclonales

OMS: Organización mundial de la salud

PFT: Perfil fármaco terapéutico

PRM: Problemas relacionados a la medicación

RAM: Reacción adversa medicamentosa

RNM: Resultados negativos asociados a la medicación

SFT: Seguimiento fármaco terapéutico

SMP: Síndrome eritrodiesia palmo-plantar/ Síndrome mano-pie

SRAM: Sospecha de reacción adversa a la medicación

TC: Tirosin cinasa

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es la transformación de células normales en tumorales, dicho cambio se debe a acumulaciones progresivas de mutaciones en las diferentes fases de la división celular. De acuerdo al INEGI, las muertes por neoplasias malignas en México ocupan el tercer lugar en hombres y en mujeres, después de las enfermedades cardíacas, y la diabetes mellitus tipo 2; sin embargo, se muestra una marcada tendencia creciente en la mortalidad en México en las últimas décadas. (Adalco, 2018). El observatorio mundial del cáncer (GLOBOCAN) presentó la incidencia del cáncer en México 2020, en la cual el cáncer de mama constituye la principal causa de morbilidad (15.3%), mientras que el cáncer colorrectal es la tercera (7.6%). El adenocarcinoma de páncreas es uno de los tumores más comunes del sistema gastrointestinal, con una morbilidad del 2.5%.

La quimioterapia es un tipo de tratamiento contra el cáncer que usa fármacos para destruir las células cancerosas, la cual tradicionalmente se ha administrado por vía intravenosa en el ámbito hospitalario. En los últimos años se ha incrementado el uso de antineoplásicos orales, siendo la capecitabina el antineoplásico oral más dispensado en 2012 en España. (Oliviera, 2014) Este cambio en la terapéutica presenta ventajas en lo que respecta a la calidad de vida para el paciente oncológico, sin embargo, se pueden presentar problemas en la monitorización de efectos adversos, dosificación, conservación del medicamento, e interacciones farmacológicas, así como no farmacológicas, ya que el paciente es el responsable del manejo del tratamiento y la adherencia a este, lo que puede condicionar la eficacia del tratamiento. Esto contribuye a un incremento en la incidencia de PRM. (Granada U. d., 2002). Loreto (2017), menciona que otra de las principales razones para que se presenten errores o problemas en la terapia medicamentosa de los pacientes ambulatorios es la falta de conocimiento y entendimiento de las instrucciones que se le dan, de manera que los cambios accidentales en la terapia luego de salir del hospital son un riesgo común.

Capecitabina es un profármaco oral del 5-fluorouracilo (5-FU), utilizado en protocolos antineoplásicos en cáncer de mama, colorrectal y pancreático. Según un estudio realizado por Twelve en 2012, expone que la capecitabina presenta una eficacia similar al 5-FU parenteral pero con menor toxicidad asociada. La administración de este fármaco, cada 12 horas, con periodos de descanso, de forma cíclica y duración prolongada, requiere el compromiso del paciente para conseguir un adecuado cumplimiento, y un resultado terapéutico eficaz. (Crippa, 2007)

Este estudio retrospectivo busca identificar y analizar la aparición de PRM y RNM por capecitabina, en pacientes con cáncer de mama, páncreas y colorrectal. Los resultados de este estudio permitirán analizar si existen posibles factores predisponentes a la aparición de un PRM, así como establecer herramientas que permitan disminuirlos, y dar información a los pacientes, así como al personal de salud, mejorando así el uso de su medicación.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Atención Farmacéutica

El concepto de atención farmacéutica fue definido por Hepler y Strand en 1990 como *“La provisión responsable de la farmacoterapia con el propósito de alcanzar unos resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente”*. De igual manera, en 1993, la Organización mundial de la salud (OMS) describe en el informe Tokio la atención farmacéutica como *“Un compendio de las actitudes, comportamientos, compromisos, inquietudes, valores éticos, funciones, conocimientos, responsabilidades y las destrezas del farmacéutico en la prestación de la farmacoterapia, con objeto de lograr los resultados terapéuticos definidos en la salud y la calidad de vida del paciente”* (Saldaña, 2006)

Según la OMS, las acciones de la AF al paciente incluyen, entre otras, la identificación, evaluación y valoración de los problemas relacionados con los medicamentos, de los síntomas descritos por los pacientes y decidir si procede la acción del fármaco o si se necesita la colaboración de otros profesionales de la salud, así como iniciar o modificar tratamientos, la preparación y suministro de los medicamentos, el establecimiento de las metas del tratamiento, la puesta en marcha de planes de educación y asesoramiento, y la vigilancia de los resultados terapéuticos. (Saldaña, 2006)

2.2 Seguimiento Farmacoterapéutico

En España el ministerio de sanidad y consumo, publicó en el año 2001 un consenso sobre la atención farmacéutica, en el que se define el seguimiento farmacoterapéutico (SFT) como *“La práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección, prevención y resolución de problemas relacionados con la medicación, de forma continua, 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.* (Espejo, 2002)

Actualmente existen diferentes métodos para realizar SFT, tales como Pharmacotherapy workup notes, método Dáder y el método IASER.

La labor del farmacéutico es importante en el seguimiento de los pacientes, ya que mediante las actuaciones farmacéuticas se refuerza la adherencia al tratamiento y facilita su cumplimiento. Esta práctica va encaminada a obtener los mejores resultados y evitar el fallo de la farmacoterapia. (Espejo, 2002)

2.3 Problemas Relacionados a la Medicación

El concepto de problemas relacionados a la medicación (PRM) ha evolucionado desde sus inicios utilizándose diferentes definiciones y clasificaciones; sin embargo, con la finalidad de consensuar el concepto de PRM, y con el cual se pueda comparar resultados, en 1998 en España, se realizó el foro de atención farmacéutica, por iniciativa del consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos, con el objetivo de establecer los conceptos relacionados con la atención farmacéutica y difundir un mensaje único entre el colectivo farmacéutico, dando como resultado los consensos de Granada. (Covadonga, 2010)

En el tercer consenso de Granada (2007) se asume la entidad de los PRM, como elementos de proceso, entendiéndose como todo lo que acontece antes del resultado; el cual define a los PRM como *“Aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación.”*

2.3.1 Tipos de PRM

Las causas de un PRM pueden ser múltiples, aceptando la existencia de un listado que no será absoluto ni excluyente, y por tanto, podrá ser modificado según su utilización en la práctica clínica:

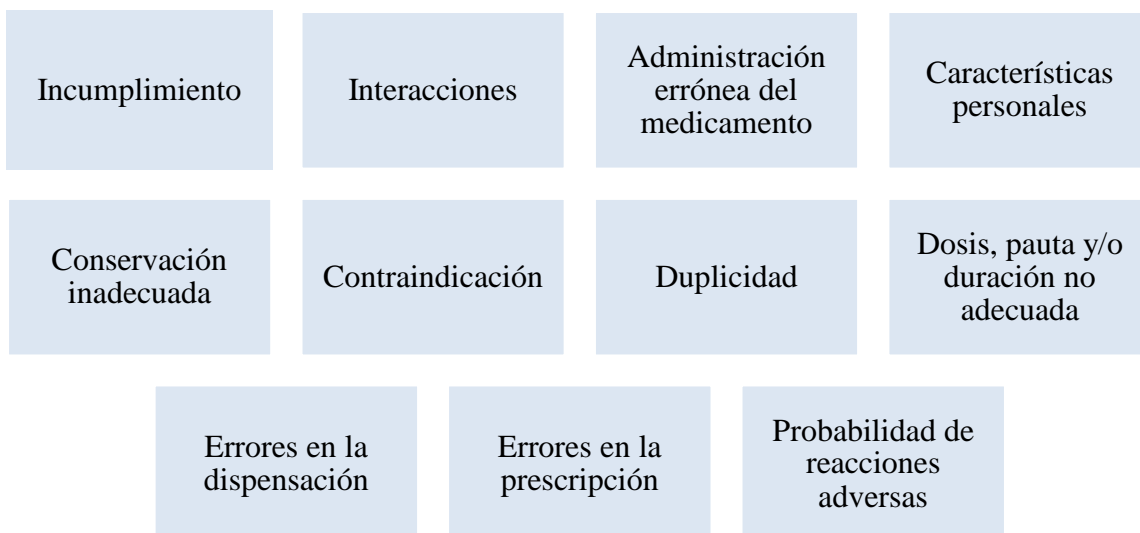


Figura 1. Tipos de PRM según el tercer consenso de Granada. (Granada, 2007)

Un PRM o una combinación de ellos, pueden ser responsables no solo de un fracaso terapéutico sino de la aparición de nuevos problemas médicos que pueden ser tan negativos como la enfermedad tratada. (Espejo, 2002)

2.3.2 Clasificación de la Gravedad de un PRM

En la fase de identificación del PRM, se puede registrar un valor para la gravedad presente en ese momento o la máxima prevista en el paciente. Este resultado permite evaluar, en términos de gravedad evitada, el impacto del fármaco; Para su clasificación, se utiliza la siguiente escala:

- a. **PRM que no provocaría daño o que provocaría daño reversible que requeriría aumento de monitorización.** Ejemplo: Error de dispensación de un fármaco con baja probabilidad de producir daño en el paciente.
- b. **PRM que provocaría daño reversible que requeriría modificación del tratamiento.** Ejemplos: RAM leve previamente documentada a un fármaco, y dosis alta de un fármaco de amplio margen terapéutico.
- c. **PRM que provocaría daño reversible que requeriría tratamiento adicional, ingreso hospitalario o aumento de la estancia.** Ejemplos: Dosis alta sin tomar en cuenta factores de riesgo presentes: Insuficiencia renal o hepática, dosis alta de un fármaco de estrecho margen terapéutico, y extravasación de citostáticos con lesión reversible.
- d. **PRM que provocaría daño irreversible o incapacitante en el paciente.** Ejemplo: Extravasación de citostáticos con lesión irreversible.
- e. **PRM que provocaría la muerte del paciente.** Ejemplo: Dosis alta (mayor que 10 veces) de un fármaco de estrecho margen terapéutico.

(Climente M. , 2005)

2.3.3 Factores Asociados a la Aparición de PRM

La respuesta a los fármacos se encuentra determinada por múltiples factores como la edad, sexo, peso, comorbilidades, interacciones farmacológicas, adherencia al tratamiento, entre otros. Además se debe considerar la variabilidad interindividual en el que diversos genes y el ambiente interactúan. (Covadonga, 2010)

Los factores asociados a la aparición de un PRM se pueden agrupar en tres categorías según sus causas de procedencia:

I. Factores Asociados a la Prescripción.

De acuerdo a Lavalle (2007), un error médico se define como la “*Falla de una acción planeada para ser completada como se pretendía, o bien un plan equivocado para lograr un objetivo en la seguridad del paciente*”. Un ejemplo es el error en la medicación, el cual puede ser producido en:

- La escritura o redacción, ya sea en el nombre del fármaco, en las unidades de medida, o en el uso del punto decimal.
- La vía de administración, o tiempo de infusión mal indicado.
- Mala transcripción de una indicación.
- No consultar protocolos de atención médica o manuales de posología.

Para poder evaluar si una prescripción es correcta es necesario tener en cuenta, si se está utilizando el fármaco adecuado para la patología existente, posología, duración del tratamiento y realizar una conciliación con los tratamientos farmacológicos previos que toma el paciente. (Lavalle, 2007)

II. Factores Asociados al Paciente.

Diversos factores fisiopatológicos y clínicos pueden modificar las características cinéticas de los fármacos, exigiendo en muchas ocasiones modificaciones posológicas adecuadas. El principal objetivo de estas modificaciones es la individualización de la dosis u optimización de los tratamientos farmacológicos, a fin de alcanzar la máxima eficacia terapéutica con la mínima incidencia de PRM. (Calvo, 2002)

Existen diversas patologías que, en mayor o menor medida, pueden afectar a la farmacocinética de los fármacos. En la insuficiencia renal y hepática, las alteraciones en la farmacocinética aumentan, por lo cual aumentan la frecuencia de la aparición de efectos adversos, ya que se modifican las concentraciones plasmáticas alcanzadas a dosis normales. (Calvo, 2002)

En la Tabla 1 se explican algunos factores asociados al paciente para la aparición de un PRM.

Tabla 1.

Factores asociados a la aparición de un PRM: paciente

<p>Edad</p>	<p>Es un factor esencial en la variación de los parámetros farmacocinéticos de los fármacos, ya que la edad condiciona diferentes comportamientos fisiológicos, y bioquímicos de los medicamentos. A partir de los 65 años de edad, se considera como punto de corte para la población geriátrica. (Calvo, 2002) Cuando se utilizan fármacos con escaso margen terapéutico, tales como los antineoplásicos, la monitorización de los niveles séricos y la individualización posológica son de suma importancia. (Calvo, 2002)</p>
<p>Factores patológicos</p>	<p>La IH se produce por causas diversas produciéndose daño celular, respuesta inflamatoria y desorganización de la estructura hepática, que afecta las funciones del hígado, y muy especialmente a su capacidad de biotransformación de fármacos. La IR es un síndrome que se presenta por múltiples causas que se caracteriza por la disminución abrupta de la filtración glomerular, la cual resulta por la incapacidad del riñón para excretar los productos nitrogenados, y para mantener la homeostasis de líquidos y electrolitos. (Díaz, 2017) De acuerdo con la literatura, la afectación renal es el factor patológico más relevante en la aparición de un PRM. (Covadonga, 2010)</p>
<p>Farmacogenética</p>	<p>La farmacogenética parte de la premisa de que la estructura genética del individuo tiene un papel determinante en la respuesta a un medicamento. El polimorfismo en las enzimas implicadas en el metabolismo de fármacos, constituye uno de los factores que contribuyen a la variabilidad interindividual en la farmacocinética. (Calvo, 2002).</p>
<p>Incumplimiento</p>	<p>El incumplimiento o mala adherencia terapéutica es uno de los factores más frecuentes asociados a la aparición de PRM. (Covadonga, 2010) Una de las causas de falta de adherencia terapéutica es la complejidad de los tratamientos farmacológicos, lo que conlleva a una incapacidad de los pacientes para manejar sus regímenes terapéuticos.</p>

III. Factores Asociados a los Medicamentos.

Cada fármaco presenta un margen terapéutico específico, y algunos de estos se caracterizan por presentar uno muy estrecho, tales como los antineoplásicos, y su utilización aumenta la posibilidad de aparición de un PRM, ya que cualquier variación en sus concentraciones plasmáticas puede llevar a toxicidad o fracaso terapéutico.

No obstante, dentro del intervalo terapéutico propio de cada medicamento, las características individuales del paciente (condiciones fisiológicas y patológicas) pueden hacer que exista variabilidad entre lo descrito en la bibliografía y el comportamiento de este fármaco en un paciente concreto. (Covadonga, 2010).

2.3.4 Estrategias para Detectar un PRM

El farmacéutico provee cuidados al paciente que optimizan la terapia farmacológica, promueve la salud, el bienestar y previene las enfermedades haciendo uso de conocimientos especializados en terapéutica, la experiencia y el juicio profesional para detectar, prevenir y solucionar los PRM y RNM.

Actualmente existen distintas herramientas que permiten realizar un SFT, y por consiguiente obtener información sobre el uso de medicamentos y detectar PRM y RNM. En este estudio se utilizará el método IASER, propuesto por el foro de atención farmacéutica en el documento “*Consenso del 2008*”. (Consejo general de colegios oficiales farmacéutico, 2008)

2.4 Resultados Negativos Asociados a la Medicación

En el tercer consenso de Granada se planteó un nuevo enfoque, asumiendo la entidad de los PRM, como causas de resultados negativos de la medicación (RNM). Los RNM son “*Resultados en la salud del paciente, no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso, o fallo en el uso de medicamentos*”. (Granada, 2007).

Se propuso una clasificación para los RNM en función de los requisitos que todo medicamento debe tener para ser utilizado, es decir que este sea necesario, efectivo y seguro.

2.4.1 Necesidad

Un medicamento es necesario cuando es pertinente su prescripción para un problema de salud concreto que presenta el paciente.

RNM 1. Problema de Salud No Tratado.

El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita. De acuerdo con la literatura, un paciente que necesita una determinada terapia farmacológica y no la recibe, puede ser originado por diversos motivos, siendo los más habituales el incumplimiento terapéutico, y la aparición de reacciones adversas. (Villafaina, 2017)

Entre otras posibles causas de que el paciente sufra un problema de salud a consecuencia de no recibir una medicación que necesite son:

- Prescripción de un medicamento no disponible permanentemente en el servicio farmacéutico.
- Rechazo reiterativo del tratamiento por el paciente.
- Falta de diagnóstico.

RNM 2. Efecto de Medicamento Innecesario.

El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita. Según Villafaina (2007), señala que en numerosas ocasiones los pacientes se encuentran en tratamiento farmacológico, pero no presentan ninguna patología que justifique su utilización. Los pacientes polimedicados, es decir aquellos que consumen cinco o más medicamentos durante un periodo mínimo de 6 meses, presentan un mayor riesgo de consumir medicamentos innecesarios. (Villafaina, 2017)

Entre las posibles causas de que un paciente sufra un problema de salud consecuencia de recibir un medicamento que no necesita son:

- Auto prescripción irresponsable o prescripción por personal no autorizado, que lleva a tratamientos no pertinentes o innecesarios
- Ausencia o eliminación del problema de salud que generó la indicación del medicamento.
- Evidencia de duplicidad terapéutica.
- Efecto cascada: Un fármaco produce un efecto secundario y para subsanarlo se prescribe otro fármaco.
- Ingesta accidental o intencionada.

2.4.2 Efectividad

Un medicamento es inefectivo cuando no alcanza los objetivos terapéuticos esperados. Se entiende por eficacia los efectos o los beneficios que proporciona un tratamiento farmacológico dado en circunstancias ideales de uso. Los efectos de un tratamiento en la práctica clínica, es decir, en condiciones reales de uso, es lo que se denomina efectividad. (Lynch, 2019)

Covadonga (2010), propone que las dos posibles causas que justifican la inefectividad de un fármaco son:

- Uso incorrecto del fármaco (dosis, duración o indicación errónea).
- Resistencia particular de un paciente a un determinado fármaco.

RNM 3. Inefectividad No Cuantitativa.

El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación, es decir independiente de la dosis.

Entre las posibles causas de que el paciente no responde al tratamiento son:

- La presencia de una alteración hepática, renal, de tipo nutricional o inmunológica que hacen que el medicamento no sea adecuado.
- Evidencia de que pueda existir resistencia al tratamiento por parte del paciente.

(Covadonga, 2010)

RNM 4. Inefectividad Cuantitativa.

El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación, es decir dependiente de la dosis. La principal causa de este tipo de RNM es debido a que en numerosas ocasiones a la hora de establecer la dosis de un fármaco no se tiene en cuenta todas las características del paciente como edad, peso, situación clínica, comorbilidades, pudiendo dosificarse por debajo de su dosis óptima. Otros motivos son la aparición de tolerancia a un determinado fármaco, así como que el medicamento adecuado sea administrado por una vía, o en una forma de administración incorrecta. (Covadonga, 2010)

2.4.3 Seguridad

Un medicamento es inseguro cuando produce o empeora algún problema de salud.

RNM 5. Inseguridad No Cuantitativa.

El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento, es decir independiente de la dosis. Son de carácter impredecible, estando su aparición condicionada por la susceptibilidad personal de cada individuo. Cuando una de estas reacciones aparece es necesaria la suspensión inmediata del fármaco. Entre las posibles causas de que el paciente sufra una inseguridad no cuantitativa de un medicamento son:

- Reacción alérgica
- Administración inadecuada (vía diferente o a mayor velocidad).
- El incremento, la reducción rápida o la suspensión de la administración de un tratamiento.
- Contraindicación al tratamiento.
(Covadonga, 2010)

RNM 6. Inseguridad Cuantitativa.

El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento, es decir dependiente de la dosis. Se manifiesta con mayor frecuencia como una reacción adversa medicamentosa.

A pesar de la regulación y las legislaciones modernas sobre medicamentos, pueden ocurrir reacciones graves a medicamentos que se ponen de manifiesto solo cuando es comercializado, y utilizado de manera general. (Valsecia , 2013) Además de las RAM entre las posibles causas de que el paciente sufra una inseguridad cuantitativa de un medicamento están:

- Ausencia de monitoreo en medicamentos de margen terapéutico estrecho, como es el caso de los antineoplásicos
- Las interacciones farmacológicas entre fármacos con mecanismos de toxicidad aditiva.

2.5 Método IASER

Los procesos que conforman el método IASER son: Identificación de pacientes con oportunidad de mejora en su farmacoterapia, Actuación farmacéutica, Seguimiento farmacoterapéutico, Evaluación y Resultados (poblacional) del programa de AF. En la Tabla

2, se explican los procesos para realizar el seguimiento farmacoterapéutico, de acuerdo con el método IASER.

Tabla 2.

Método IASER

I	La identificación de pacientes con oportunidad de mejora en su farmacoterapia, se basa en el análisis de la información disponible en el entorno donde se aplica el programa, tal como historia clínica, historia farmacoterapéutica etc. y del algoritmo del método IASER (anexo 1.2). En este último, se valida la idoneidad de la prescripción, de acuerdo con la situación del paciente.
A	La actuación farmacéutica, como acción específica del farmacéutico, está basada en metodologías aceptadas como la metodología SOAP, la cual se explica a continuación.
S	En el seguimiento farmacoterapéutico, se realiza una evaluación continua de parámetros clínicos predeterminados. Es realizado de forma personalizada en los pacientes con PRM.
E	La evaluación y comparación de los resultados, se realiza de forma individual y poblacional, a partir de diferentes indicadores sanitarios, para dimensiones relacionadas con la frecuencia, y gravedad del PRM.
R	Los resultados del programa de atención Farmacéutica, conducen a reforzar propuestas de mejora en la farmacoterapia. (Climente M. , 2005)

2.6 Metodología SOAP

La metodología SOAP permite obtener información del paciente, sistematizar y ordenar el contenido de una historia clínica o una nota de evolución, con el objetivo de llevar un control, y seguimiento de los pacientes, favoreciendo la comunicación, la investigación y la calidad del servicio. Está formado por cuatro partes, que dan el nombre de SOAP a esta metodología: Subjective, que es español significa subjetivo, Objective u objetivo, Assessment o evaluación, y Plan, que se escribe igual en castellano. (Allman, 2022)

En la Figura 2, se explica a detalle esta metodología.



Figura 2. Análisis SOAP (Allman, 2022)

2.7 Cáncer

El cáncer es una enfermedad, que se debe a la aparición de alteraciones genéticas que afectan a protooncogenes, genes supresores de tumores, genes reparadores de ácidos desoxirribonucleicos (ADN) y genes implicados en la angiogénesis, que llevan a una proliferación anormal de las células. (Pacheco, 2018).

El tipo de terapia más apropiada se determina en función de los objetivos planteados con el tratamiento, el tipo de tumor, su extensión, y las condiciones del paciente como su edad y patologías concomitantes. Las principales modalidades terapéuticas utilizadas solas o en combinación en el tratamiento del cáncer son: cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia inmunológica y hormonal. (AOCC, 2020)

2.8 Antineoplásicos Orales

En los últimos años la industria farmacéutica ha trabajado en el desarrollo de nuevos tratamientos, buscando que estos sean más tolerables, y de fácil manejo para el paciente, con lo cual se pueda mejorar el apego y por ende el éxito a la terapia. De ello surgieron los antineoplásicos administrados por vía oral, que representan el 5% de los medicamentos circulando en el mercado internacional. (Crippa, 2007).



Figura 3. Tabletas de 500 mg;
XELODA (Roche, 2001)

Entre las principales ventajas de los antineoplásicos orales destaca la conveniencia para el paciente, y eliminación de la necesidad de acceso venoso, causando un fuerte impacto en la calidad de vida de los pacientes. Los inconvenientes de uso para estos de fármacos, es que los pacientes pueden tener dificultad para reconocer, y tratar las reacciones adversas, las interacciones entre fármacos y alimentos, o interacciones entre fármacos. Otra gran dificultad es la seguridad en la autoadministración, ya que los profesionales sanitarios no están presentes para supervisar la administración del tratamiento y apoyar la adherencia. (Davey, 2014)

2.9 Epidemiología del Cáncer en México

De acuerdo con los datos del INEGI, las tres principales causas de muerte en México son, enfermedades del corazón, diabetes mellitus tipo 2, y el cáncer. (Adalco, 2018). La mortalidad por cáncer en México presenta un incremento sostenido a lo largo de las últimas décadas; en el año 2020 según GLOBOCAN fallecieron por cáncer en el país 83,476 personas. (GLOBOCAN, 2020) En la Figura 4, se observa la morbilidad por cáncer en México en 2020, en la cual se observa que las neoplasias más frecuentes son el de mama, próstata, colorrectal, tiroides, y cervical.

El cáncer de páncreas a pesar de no ser una de las neoplasias con mayor morbilidad en México (2.5%), es una de las neoplasias más letales ya que su incidencia es similar a su mortalidad y la tasa de supervivencia a 5 años es aproximadamente de 5%. (Hernández, 2015)

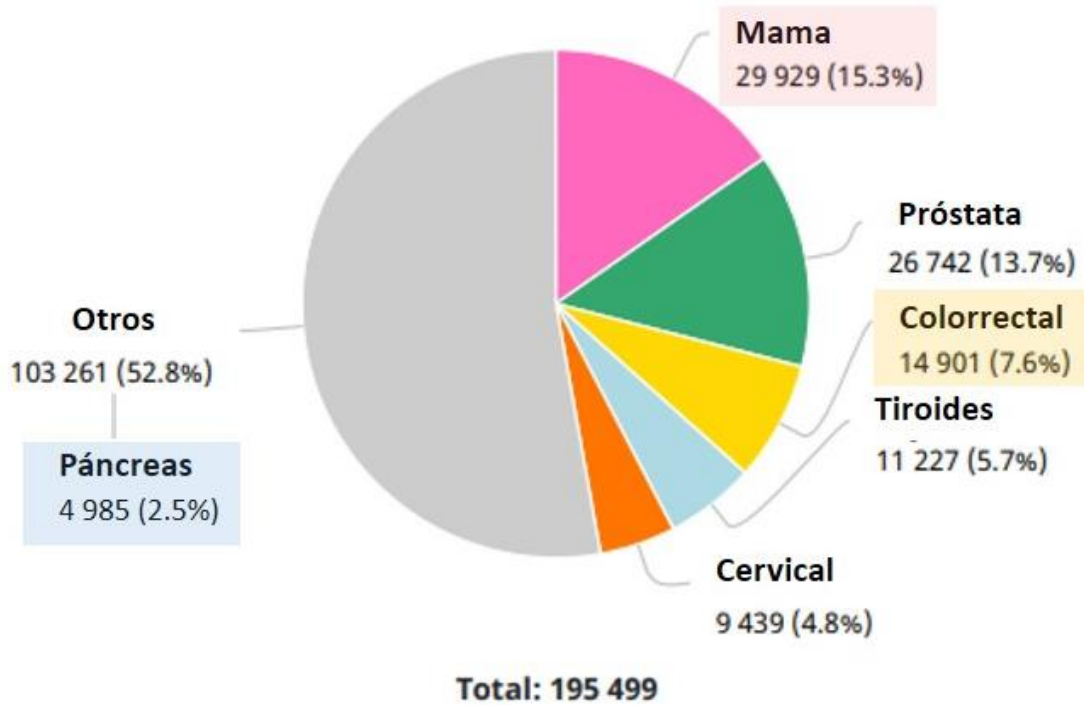


Figura 4. Morbilidad por cáncer en México 2020, ambos sexos, todas las edades. (GLOBOCAN, 2020)

2.10 Cáncer de Mama

Las mamas se presentan como una pareja de órganos glandulares situados en la parte media del tórax. La estructura y función de la glándula mamaria es distinta según el momento del desarrollo en que se encuentre.

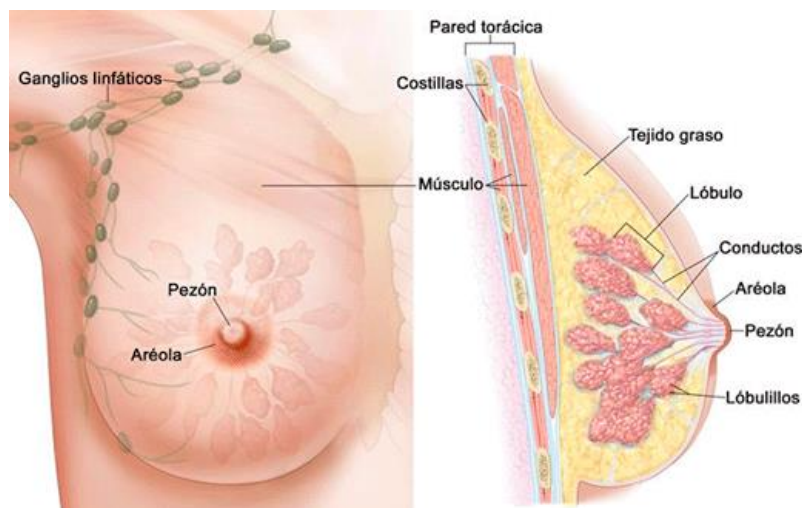


Figura 5. Anatomía de la mama femenina (Winslow, 2011)

La mama está formada por tejido fibro-adiposo, y por múltiples lóbulos y lobulillos en los cuales se produce la leche. Así mismo los lóbulos y lobulillos están unidos por una serie de tubos denominados ductos o conductos galactóforos que conducen la leche hacia el pezón. (Cárdenas, 2013)

Los carcinomas de seno se dividen según el grado de invasión del tumor, se clasifican en no invasivos (in situ) o invasivos.

Tumores No Invasivos.

Es un cáncer de mama no invasivo, esto significa que las células que revisten los conductos son ahora células cancerosas, pero no se han propagado por las paredes de los conductos hasta el tejido mamario adyacente. (Espinoza, 2018)

Carcinoma Invasivo.

Es aquel que invade más allá de la membrana basal y se introduce en el estroma mamario, desde donde puede llegar a invadir los vasos sanguíneos, ganglios linfáticos regionales y a distancia. La mayoría de los cánceres de seno son invasivos, pero hay diferentes tipos de cáncer de seno invasivo, los tipos más comunes son el carcinoma ductal invasivo y el carcinoma lobulillar invasivo. (Espinoza, 2018)

Otra forma de clasificar el carcinoma de mama es mediante la utilización de la inmunohistoquímica, que permite detectar proteínas en las células, lo cual ha llevado a categorizar los carcinomas de mama según la expresión de receptores de estrógenos, progesterona y de los receptores HER2 (Factor de crecimiento epidérmico). (Espinoza, 2018)

El oncogén HER 2, es un miembro de la familia de los receptores del factor de crecimiento epidérmico.

La sobreexpresión de la proteína HER 2 es el resultado de anomalías en la amplificación del gen. Las células cancerosas de seno con niveles más altos de lo normal de este gen se llaman HER2 positivo. Este tipo de cáncer tiende a crecer y propagarse más rápido que otros tipos de cáncer de mama.

(Espinoza, 2018)

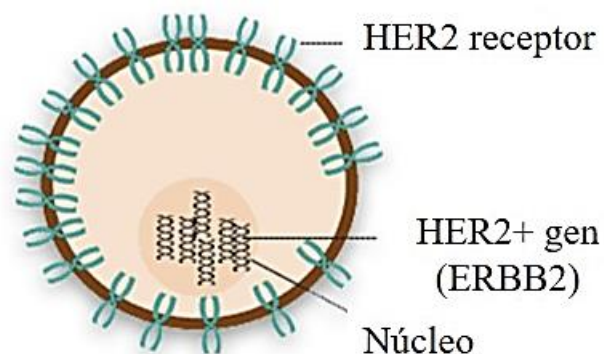


Figura 6. Célula HER 2 positivo (Sabrina, 2018)

2.11 Cáncer Colorrectal

El colon es una estructura tubular que mide aproximadamente 1.5 m en un adulto. Se encuentra unido al intestino delgado por la válvula ileocecal y concluye en el ano; en él se distinguen varias porciones:

- La primera porción del intestino grueso está situada en la parte inferior derecha del abdomen, es donde desemboca el intestino delgado y se llama ciego.
- Desde ahí el colon asciende hasta llegar a la zona del hígado (colon ascendente) y atraviesa el abdomen (colon transverso).
- El colon se dirige posteriormente hacia abajo, denominándose colon descendente, hasta llegar a una zona denominada sigmoide, que desemboca en el recto y finalmente en el ano que se abre al exterior por el esfínter anal.

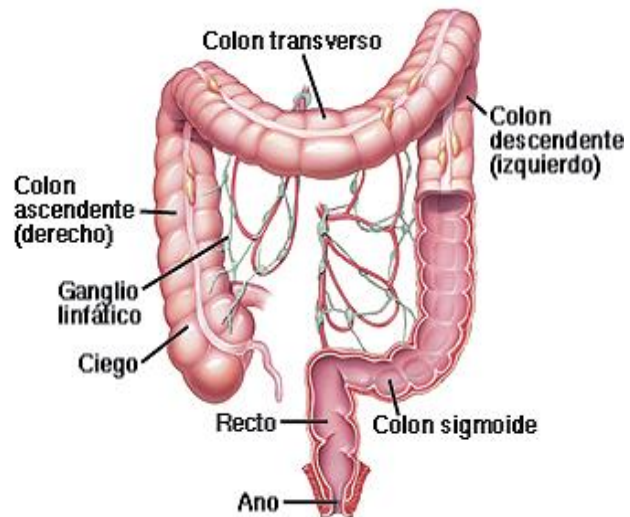


Figura 7. Anatomía del colon y el recto.

(Stay Well, 2015)

La función específica del colon ascendente y transverso consiste en absorber agua y electrolitos, mientras que la función del colon descendente y recto consiste en almacenar las materias fecales hasta su expulsión por el ano. (Eguino, 2002)

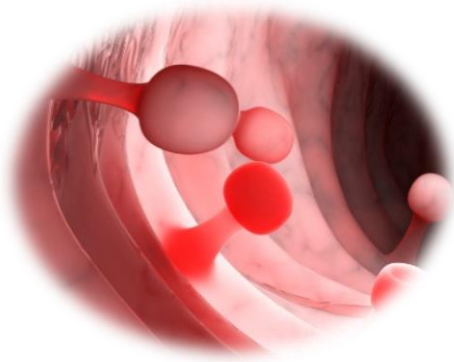


Figura 8. Pólipos de colon

(Winslow, T. 2005)

El cáncer colorrectal (CCR) corresponde a todos aquellos tumores ubicados en el intestino grueso, pudiendo estos localizarse desde la válvula ileocecal hasta el recto. La principal vía descrita para el desarrollo del CCR es la progresión desde una lesión tipo pólipo con crecimiento progresivo hasta constituir un cáncer. (Moreira, 2007)

2.12 Cáncer de Páncreas

El páncreas es un órgano que se localiza en la parte superior del abdomen. El extremo ancho del páncreas se llama cabeza, las secciones medias son el cuello y el cuerpo, y el extremo delgado es la cola.

El conducto pancreático pasa por todo el páncreas y transporta las secreciones pancreáticas hasta el duodeno. El conducto biliar va desde la vesícula biliar tras la cabeza del páncreas, hasta el punto donde se une al conducto pancreático y forma el ámpula de vater en el duodeno. (Olvera, 2008)

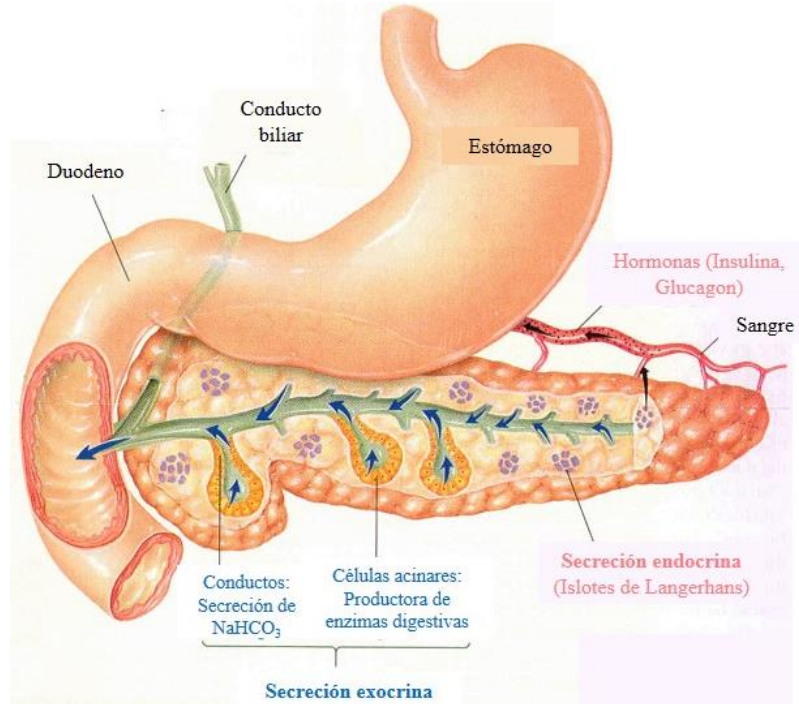


Figura 9. Fisiología del páncreas (Modificado, MedicaLook, 2017)

El páncreas es una glándula mixta compuesta por 2 tipos de tejido, endocrino y exocrino, que se agrupan formando lóbulos macroscópicamente visibles y separados entre sí por septos de tejido conjuntivo.

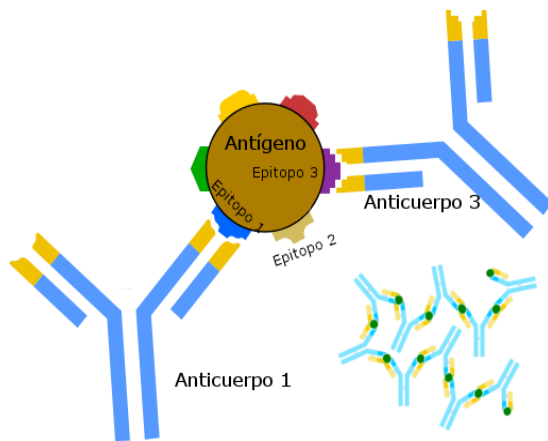
Las células endocrinas se sitúan en el espesor del tejido exocrino formando acumulaciones que se denominan islotes de Langerhans, los cuales están rodeados por una rica red capilar donde realizan su secreción. (Sastre, 2005) El tejido endocrino adulto contiene cuatro tipos celulares diferentes. Estas células son: células productoras de insulina, glucagón, somatostatina, y de polipéptido pancreático.

Las células exocrinas están formadas por los ácinos y el sistema ductal. Cuando los alimentos ingresan al estómago, las glándulas exocrinas liberan enzimas (Amilasa pancreática, lipasa pancreática, y proteasas) dentro de un sistema de conductos que llegan al conducto pancreático principal. Esta secreción es la causante de la hidrólisis de los carbohidratos, lípidos y proteínas de los alimentos. (Sastre, 2005)

Existen varios tipos de cáncer de páncreas, dependiendo de si este comenzó en las células exocrinas o las endocrinas. Una característica patológica distintiva de los adenocarcinomas pancreáticos es el desarrollo precoz de metástasis.

El tipo de cáncer de páncreas más frecuente es el ductal, el cual abarca más del 75% de los cánceres de páncreas, de estos el 65% se produce en la cabeza, o cuello, 15% se origina en cuerpo y la cola del páncreas y 20% de manera difusa involucrando toda la glándula. (Ugarte, 2013)

2.13 Inmunoterapia en el Tratamiento del Cáncer de Mama, Colorrectal y Páncreas



La inmunoterapia basada en anticuerpos monoclonales (mAb) se considera un componente principal de la terapia contra el cáncer, los cuales suelen darse en combinación con la quimioterapia.

Un mAb es aquel que reconoce específicamente una parte del antígeno, es decir un epítipo concreto, y que es producido por un clon de linfocitos B. Son un tipo de terapia dirigida al cáncer, lo que significa que están diseñados para interactuar con blancos específicos.

Figura 10. Anticuerpo monoclonal (COBCM, 2020)

2.13.1 Anticuerpo Monoclonal Anti-VEGF

El factor de crecimiento del endotelio vascular o VEGF, es una molécula clave en la regulación de la proliferación de las células endoteliales. Promueve la proliferación, migración y supervivencia de estas células, así como su permeabilidad vascular.

Los mAb anti-VEGF, son sustancias de tipo de anti-angiogénico, que se une a los receptores del VEGF, que se encuentra en algunos tipos de células cancerosas. Previene la formación de vasos sanguíneos nuevos que los tumores necesitan para crecer. (SEOM, 2016)

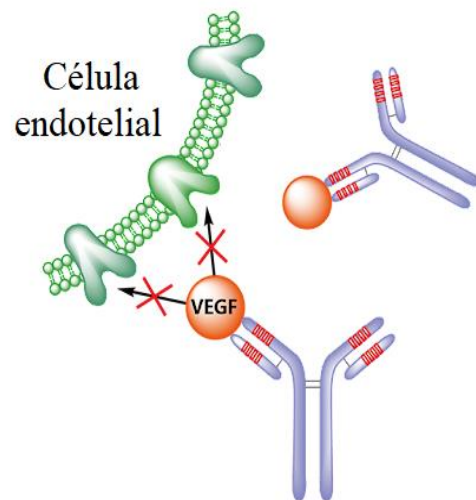
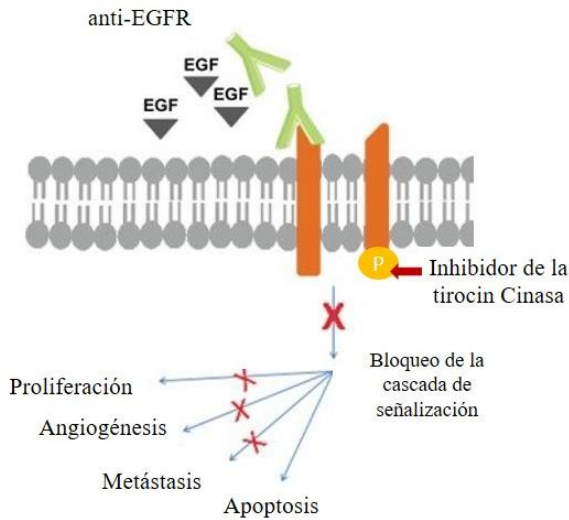


Figura 11. Mecanismo de acción de los anti-VEGF

2.13.2 Anticuerpo monoclonal anti-EGFR



El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) pertenece a la familia de receptores tirosina quinasa, y está representado por 4 miembros (EGFR, HER2, HER3 y HER4), cuyos ligandos son un grupo de factores de crecimiento. El EGFR tiene un papel fundamental en el desarrollo tumoral en el que se han encontrado diferentes mutaciones que se correlacionan con un peor pronóstico. (Lahera, 2010)

Figura 12. Mecanismo de acción de los anti-EGFR, e Inhibidores de la TC

Los inhibidores de Tirosin cinasa (TC), son moléculas que interfieren en múltiples vías de proliferación celular, y angiogénesis tumoral. (SEOM, 2016)

En la tabla 3, se presentan los mAb y el inhibidor de la TC utilizados en esquemas con capecitabina, en el tratamiento del cáncer de mama, páncreas y colorrectal.

Tabla 3.

Indicaciones clínicas de los mAb e inhibidores de la TC utilizados en esquemas con Capecitabina

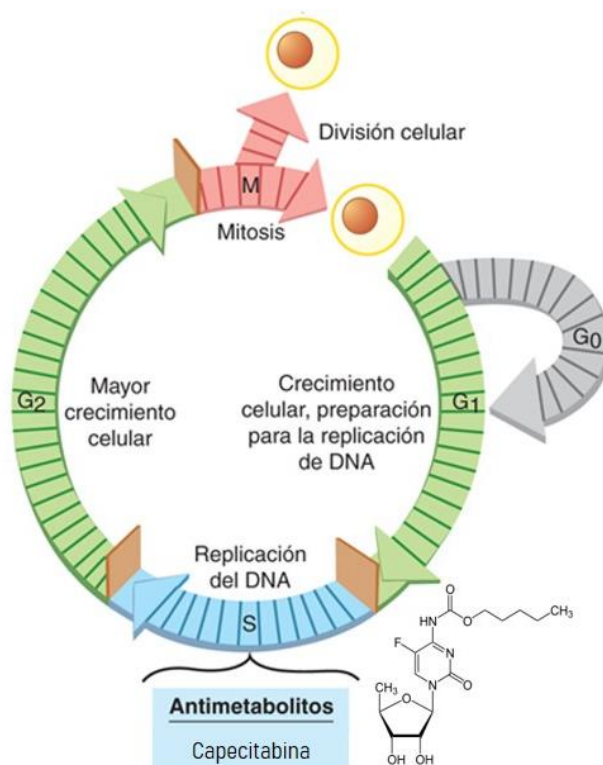
Nombre	Antígeno diana	Indicación
Panitumumab	EGFR	Carcinoma colorrectal metastásico
Bevacizumab	VEGF-A	Varios tumores sólidos
Cetuximab	EGFR	Cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal
Lapatinib	HER 2, EGFR	Cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2.

2.14 Capecitabina

Tras el descubrimiento del 5-FU en 1950, se han llevado numerosas investigaciones y formulaciones para mejorar la posología de este fármaco, ya que requería de una administración intravenosa, por lo que se han llegado a desarrollar una serie de compuestos que permiten su administración por vía oral.

El principio activo Tegafur fue el primero que se sintetizó, sin embargo, este profármaco del 5-FU causaba problemas digestivos, además de cardíacos; los esfuerzos para evitar el problema de la toxicidad gástrica llevaron al desarrollo de capecitabina, la cual fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento en febrero de 2001

Capecitabina es un antineoplásico oral, del grupo de las fluoropirimidinas, el cual es un profármaco del 5-FU. El 5-FU es un antimetabolito, es decir un compuesto que reemplaza inhibe o compite con un metabolito específico, interfiriendo así en su acción fisiológica. Este fármaco inhibe la Timidilato sintasa, enzima que cataliza la conversión de uracilo en timina. (Calzas, 2003)



Durante las primeras 24 h de exposición al 5-FU, se observa una citotoxicidad en la fase S del ciclo celular, debida a los efectos del fármaco sobre el DNA. Sin embargo, la citotoxicidad también tiene lugar en la fase G-1, consecuencia de la incorporación del 5-FU en el RNA. (Cuesta, 2001)

Figura 13. Esquema del ciclo celular:

Fase del ciclo celular en la que interfiere capecitabina (Modificada, Hoffman, 2014)

2.14.1 Indicaciones Terapéuticas

De acuerdo con la ficha técnica emitida por la agencia Española de medicamentos y productos sanitarios, y las guías clínicas de referencia en práctica clínica, capecitabina se utiliza en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, cáncer de mama metastásico. (Micromedex, 2020)

Sin embargo, se han realizado estudios clínicos para evaluar su actividad en cáncer de próstata, ovario, páncreas y esófago, mostrando resultados favorables. Recientemente, se ha evaluado su uso en el tratamiento de pacientes pediátricos con glioma del tallo cerebral en combinación con radioterapia, el cual aún sigue en investigación. (Kilburn, 2013) La dosis letal oral de capecitabina es de 2000 mg / kg. (EMA, 2019)

A continuación se mostrarán los esquemas de tratamiento con capecitabina para el cáncer de mama, colorrectal y páncreas.

Capecitabina en Monoterapia.

Tabla 4.

Esquema con capecitabina

Medicamento	Dosis	Frecuencia	Administración
Capecitabina	1250 mg/m ² cada 12 horas.	Días 1-14 cada 21 días	Oral

Nota. (Evi Q, 2021)

* Se puede considerar iniciar capecitabina a una dosis de 1000 mg/m² en pacientes ancianos y pacientes considerados en riesgo de toxicidad.

Indicaciones: Cáncer de mama metastásico, cáncer colorrectal en estadio III adyuvante después de la resección completa del tumor primario.

Número medio de ciclos de tratamiento: Hasta progresión de la enfermedad.

Terapia de soporte: No requiere profilaxis de rutina. Si los pacientes experimentan náuseas y/o vómitos, se utilizará un régimen de bajo riesgo emetogénico (Dexametasona 8 mg IV o VO) (Zúñiga, 2011)

Capecitabina en Cáncer Colorrectal.

Tabla 5.

Esquemas con capecitabina + irinotecán + bevacizumab

Esquema	Medicamento	Dosis	Frecuencia	Administración
XELIRI	Capecitabina	1000 mg/m ² cada 12 horas.	Días 1-14 cada 21 días	Oral
	Irinotecán	240 mg/m ²	Día 1	Intravenoso Infusión 60-90 min.
XELIRI + Bevacizumab	Bevacizumab	7.5 mg/kg	Día 1	Intravenoso infusión 90 min

Nota. (Evi Q, 2021)

Administración: Se debe administrar la capecitabina 2 horas tras el irinotecán.

Número medio de ciclos de tratamiento: Hasta 12 ciclos.

Pre-medicación:

- Antieméticos: Antagonista 5-HT₃ (Palonosetrón 0.25 mg IV u ondansetrón 12 mg VO) + dexametasona 8 mg IV o VO.
- Síndrome colinérgico (Puede aparecer durante la perfusión de irinotecán o las 24 horas posteriores): Sulfato de Atropina 0.3 a 0.6 mg IV o SC.
- Antidiarreico: Loperamida hasta 16 mg VO al día.

(Evi Q, 2021)

Tabla 6.

Esquemas con capecitabina + oxaliplatino + bevacizumab

Esquema	Medicamento	Dosis	Frecuencia	Administración
XELOX	Capecitabina	1000 mg/m ² cada 12 horas	Días 1-14 cada 21 días	Oral
	Oxaliplatino	130 mg/m ²	Día 1	Intravenoso infusión 120 min
XELOX + Bevacizumab	Bevacizumab	7.5 mg/kg	Día 1	Intravenoso infusión 90 min

(Evi Q, 2021)

Indicación: Cáncer colorrectal metastásico, cáncer de colon en estadio III adyuvante (Dukes C) después de la resección completa del tumor primario, y cáncer de recto en estadio II o III resecado.

Administración: Oxaliplatino es incompatible con solución salina fisiológica, por lo cual se debe usar dextrosa al 5% como diluyente. Bevacizumab solo es compatible con solución salina fisiológica, además puede afectar negativamente la cicatrización de heridas y no debe iniciarse en pacientes con una herida o úlcera grave que no cicatriza.

Número medio de ciclos de tratamiento: XELOX hasta 8 ciclos; XELOX + bevacizumab hasta 6 ciclos o hasta desarrollo de toxicidad inaceptable.

Pre-medicación:

- Antieméticos: Antagonista 5-HT₃ (Ondansetrón 8 mg IV) + dexametasona 8 mg IV o VO.
- Antidiarreico: Loperamida, 2 a 4 mg cada 6 horas.
(Evi Q, 2021)

Capecitabina en Cáncer de Mama.

Tabla 7.

Esquemas con capecitabina en cáncer de mama

Esquema	Medicamento	Dosis	Frecuencia	Administración
Capecitabina + Trastuzumab	Capecitabina	1000 mg/m ² cada 12 horas	Días 1-14 cada 21 días	Oral
	Trastuzumab	8 mg/kg (Dosis de carga) 6 mg/kg (Mantenimiento)	Día 1	Intravenoso infusión 90 min
Capecitabina + Lapatinib	Capecitabina	1000 mg/m ² cada 12 horas	Días 1-14 cada 21 días	Oral
	Lapatinib	1250 mg al día	Días 1-21	Oral

(Evi Q, 2021)

Indicación: Cáncer de mama metastásico HER-2 positivo, y cáncer de mama HER-2 positivo localmente avanzado o metastásico en pacientes en las que ha fracasado el tratamiento con un taxano y/o trastuzumab, respectivamente.

Número medio de ciclos de tratamiento: Progresión de la enfermedad o hasta desarrollo de toxicidad inaceptable.

Pre-medicación: No requiere profilaxis de rutina. Si los pacientes experimentan náuseas y/o vómitos, se utilizará un régimen de bajo riesgo emetogénico (Dexametasona 8 mg IV o VO) (Zúñiga, 2011); (Evi Q, 2021)

Capecitabina en Cáncer de Páncreas.

Tabla 8.

Esquemas con capecitabina en cáncer de páncreas

Esquema	Medicamento	Dosis	Frecuencia	Administración
Capecitabina + Gemcitabina	Capecitabina	830 mg/m ² cada 12 horas	Días 1-21 cada 21 días	Oral
	Gemcitabina	1000 mg/m ²	Día 1, 8 y 15	Intravenoso infusión 30 min

(Evi Q, 2021); (Schilsky, 2002)

Indicación: Adenocarcinoma ductal pancreático adyuvante, dentro de las 12 semanas posteriores a la cirugía.

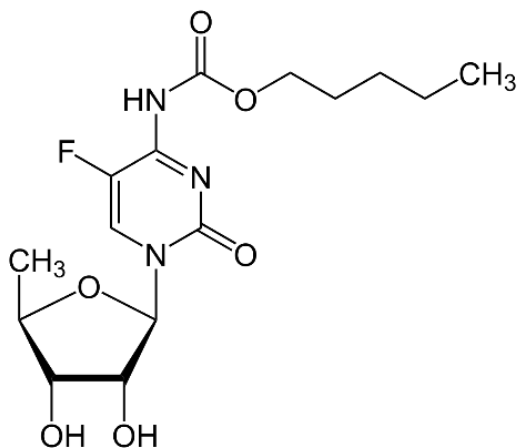
Número medio de ciclos de tratamiento: Hasta 6 ciclos.

Pre-medicación: No requiere profilaxis de rutina. Si los pacientes experimentan náuseas y/o vómitos, se utilizará un régimen de bajo riesgo emetogénico.

(Evi Q, 2021)

2.14.2 Farmacocinética y Farmacodinamia

Las presentaciones comerciales disponibles de capecitabina, son comprimidos recubiertos con película, en dosis de 150 y 500 mg, comercializados por el laboratorio ROCHE.



La molécula de capecitabina con una masa molar de 359.35 g/mol (PubChem, 2020), entra dentro del número III, del sistema de clasificación biofarmacéutica, es decir un fármaco de baja permeabilidad y alta solubilidad, es por ello que la absorción del fármaco no se ve limitada por su disolución, sino por su permeabilidad; es por ello que el contenido gástrico puede afectar la absorción del mismo.

Figura 14. Molécula de capecitabina

(PubChem, 2020)

La naturaleza ácida de la molécula está dada por el grupo amida, el cual le confiere un pka de 1.9 (PubChem, 2020). El valor del coeficiente de reparto es de 0.56, por lo que es una molécula hidrofílica ($\log P < 2$)

2.14.3 Procesos Farmacocinéticos

Absorción.

En 1998 Reigner y colaboradores publicaron un artículo, en el que se exponía que la administración con alimentos disminuye el índice de absorción de capecitabina, sin embargo como en todos los ensayos clínicos, se les dio instrucción a los pacientes para tomar capecitabina 30 minutos después de una comida, y con base en ello están establecidos los datos de seguridad y eficacia, por esto se recomienda administrar capecitabina después de los alimentos. Capecitabina alcanza niveles sanguíneos máximos en 1.5 horas, produciéndose el nivel pico de 5-FU a las 2 horas. (Reigner B. , 1998).

Distribución.

Los estudios in vitro en plasma humano han determinado que capecitabina se une sobre todo a la albúmina (60%).

En humanos, la concentración de 5-FU que alcanza la capecitabina en tejido tumoral es, en promedio 3 veces superior a la que se detecta en tejidos sanos, y aproximadamente 20 veces superior a las del plasma. (Calzas, 2003)

Biotransformación.

En la primera etapa, capecitabina se hidroliza por la carboxilesterasa en el hígado y se convierte en el producto intermedio 5'-desoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR).

La siguiente etapa está dirigida por la citidina-desaminasa (CyD), que se encuentra mayormente en el hígado y el tejido tumoral. A través de un proceso de desaminación convierte la 5'-DFCR en el segundo producto intermedio, la 5'-desoxi-5-fluoruridina (5'-DFUR).

De acuerdo con los estudios inmunohistoquímicos, la timidina fosforilasa (TP) está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral, la cual convierte por medio de una hidrólisis la 5'-DFUR se convierte en 5-FU. (Calzas, 2003)

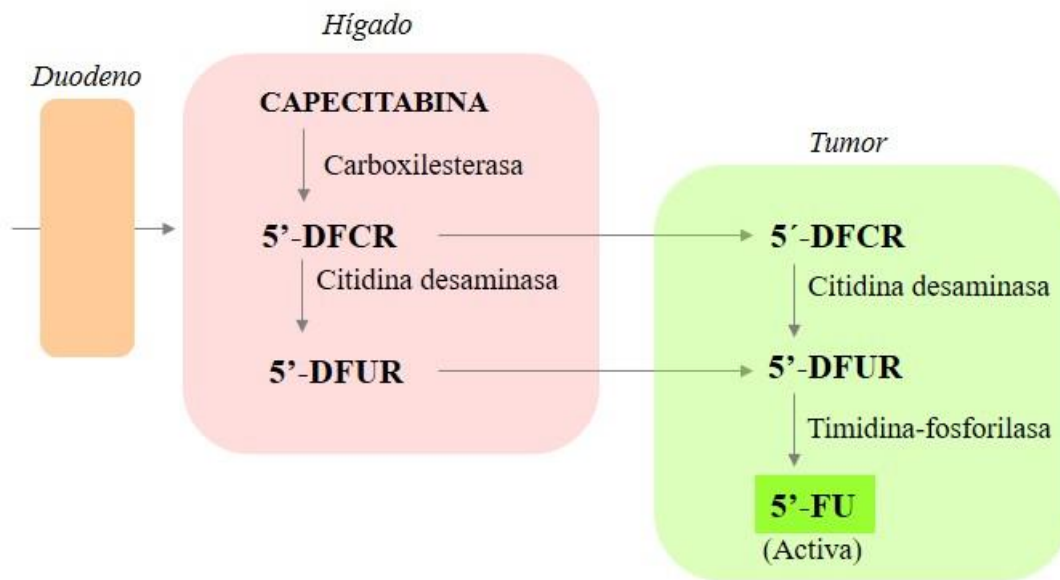


Figura 15. Biotransformación de Capecitabina. (Modificado, Cocco, 2022).

Abreviaturas: 5'-DFCR, 5'-desoxi-5-fluorocitidina; 5'-DFUR, 5'-desoxi-5-fluorouridina.

Eliminación.

El 5-FU se cataboliza por la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) a dihidro 5-fluorouracil (5-FUH2) el cual es mucho menos tóxico. La enzima DPD rompe el anillo de pirimidina y produce el ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (5-FUPA).

Finalmente, la β -ureido-propionasa transforma el 5-FUPA a α -fluoro- β -alanina (5-FBAL).

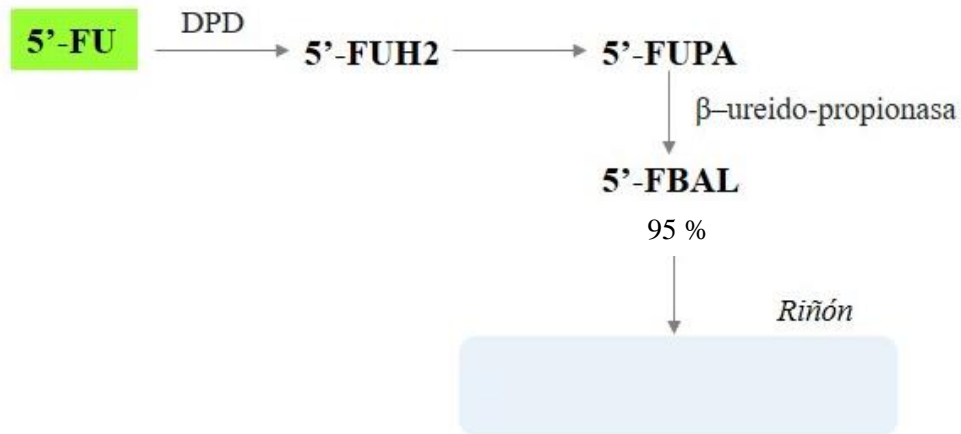


Figura 16. Eliminación de 5-FU (Modificado, Cocco, 2022).

Abreviaturas: 5- FUPA, fluoro- β -ureidopropionato; 5-FBAL, fluoro- β -alanina.

Los metabolitos se excretan principalmente a través de los riñones 95%, 2% se excreta vía fecal, y el 3% se excreta como capecitabina intacta. La vida media de eliminación de capecitabina, y 5-FU es de 0.85, y 0.76 horas respectivamente. No se ha informado de acumulación de capecitabina después de dosis repetidas. (Mc. Gavin, 2012)

Capecitabina es biotransformado en un 80% a través de la ruta catabólica de las pirimidinas, siendo la DPD enzima limitante de esta degradación; es por ello que una actividad deficiente de DPD se asocia con un riesgo incrementado de toxicidad grave y/o letal inducida por 5-FU.

2.14.4 Mecanismo de Acción de Capecitabina

Después de entrar en las células, el 5-FU se convierte en 5-fluorouridina monofosfato (5-FUMP), lo que se produce mediante la transferencia directa de una ribosa catalizada por la acido-orótico-fosforibosiltransferasa (OPRT). A continuación, 5-FUMP se fosforila a fluorouridina difosfato (5-FUDP), mediante la uridina monofosfato-citidina monofosfato quinasa (UMP-CMPK). (Chinmayee, 2021)

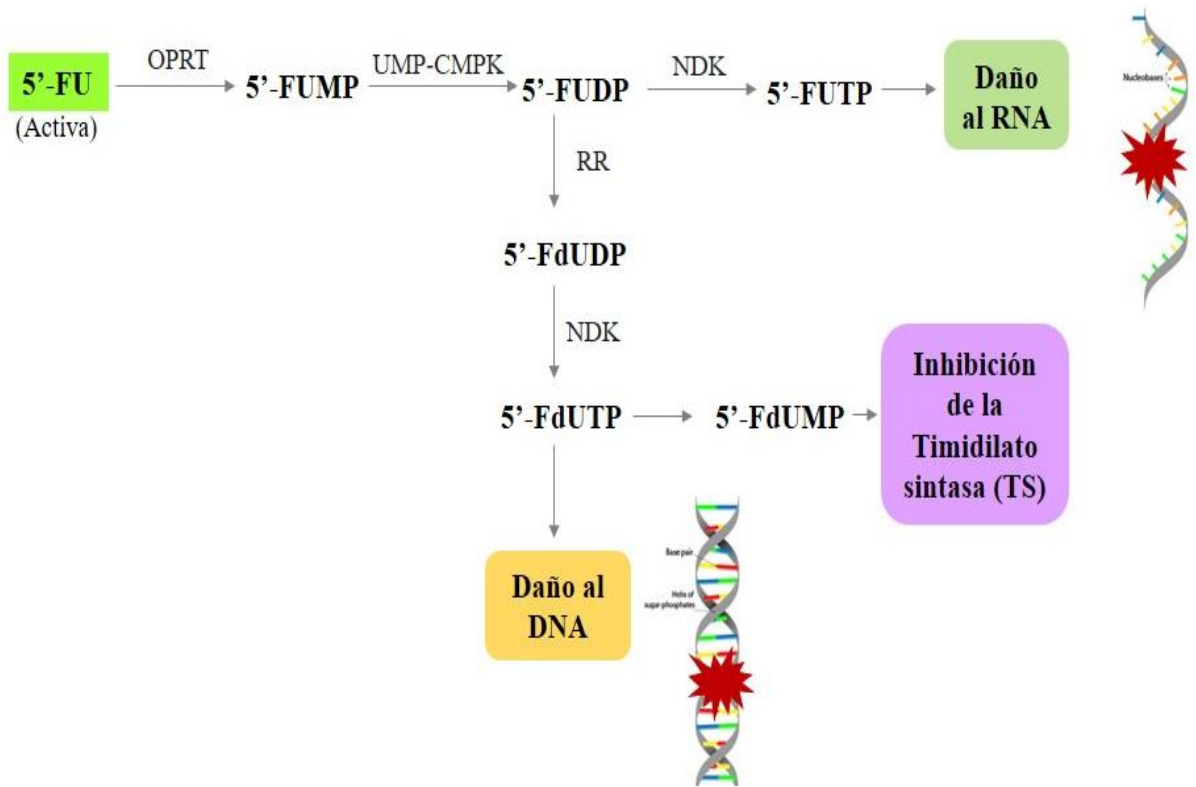


Figura 17. Mecanismo de acción de capecitabina (Modificado, Chinmayee, 2021).

Abreviaturas: 5-FU, 5-fluorouracilo; OPRT, orotato fosforribosil transferasa; 5-FUMP, monofosfato de 5-fluorouridina; UMP-CMPK, uridina monofosfato-citidina monofosfato quinasa; 5-FUDP, 5-fluoruridinodifosfato; RR, ribonucleótido reductasa; 5-FdUDP, fluorodesoxiuridina difosfato; 5-FUTP, trifosfato de 5-fluorouridina; 5-FdUMP, monofosfato de 5-fluoro-2'-desoxiuridina; 5-FdUTP, trifosfato de 5-fluoro-2'-desoxiuridina; NDK, nucleósido difosfato quinasa

El 5-FU se transforma en otros metabolitos activos que interrumpen la actividad de la timidilato sintasa (TS) y la síntesis de ADN / ARN, lo que provoca daños en estos, y muerte celular. Se han descrito, al menos, 3 vías diferentes por las que el 5-FU puede ejercer su efecto citotóxico, las cuales se explican a continuación:

Inhibición de la Función del ARN.

5-FUDP se convierte en el metabolito activo fluorodesoxiuridina trifosfato (5-FUTP), por la nucleósido difosfato quinasa (NDK). El 5-FUTP es entonces incorporado al RNA, bloqueando así su síntesis. (Chinmayee, 2021)

Incorporación al ADN.

5-FUDP se convierte en el metabolito fluorodesoxiuridina difosfato (5-FdUDP) por la ribonucleótido reductasa (RR), 5-FdUDP experimenta dos fosforilizaciones secuenciales a

través del nucleósido difosfato cinasa (NDK) para generar nucleósidos-trifosfatos, en este caso el Trifosfato de 5-fluoro-2'-desoxiuridina (5-F-dUTP). Por último, este metabolito activo se incorpora erróneamente en el ADN. (Chinmayee, 2021)

Inhibición de la Timidilato Sintasa.

El 5-FU actúa inhibiendo la timidilato sintasa (TS), lo que disminuye la producción de timina, ocasionando la muerte de células cancerosas, debido a la falta de timina para la replicación del ADN.

5-F-dUTP se convierte en 5-monofosfato de fluorodesoxiuridina (5-FdUMP), por un mecanismo indirecto que involucra una acción secuencial de la timidina fosforilasa (TP) y la timidina quinasa (TK). Al inhibirse la TS va a presentarse una alteración en los mecanismos de síntesis y reparación del ADN debido a la ausencia de timina, muriendo finalmente la célula. (Chinmayee, 2021)

2.14.5 Reacciones Adversas Medicamentosas

Una reacción adversa a un medicamento (RAM) es una “*Una respuesta a un fármaco que es nociva e involuntaria, y que ocurre a las dosis normalmente usadas en el humano para profilaxis, diagnóstico o terapia de alguna enfermedad, o para modificación de las funciones fisiológicas*”. (Calderón , 2011).

En la NOM-220-SSA1-2016 “Instalación y operación de la farmacovigilancia”, se establecen los criterios para determinar la severidad de un caso, los cuales se muestran a continuación:

Tabla 9.

Severidad de una RAM

Leve	Moderado	Severo
Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, no requieren ni prolongan la hospitalización, y no requiere de la suspensión del medicamento causante.	Interfiere con las actividades habituales, sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico, y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante.	Interfiere con las actividades habituales. Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante.

Nota. (Norma Oficial Mexicana, 2017)

2.14.6 Clasificación de las RAM de Acuerdo con su Mecanismo

De acuerdo con la clasificación propuesta por Rawlins y Thompson, las reacciones adversas producidas por medicamentos podrían subdividirse en dos grandes grupos, según el mecanismo de producción. A continuación, se muestran la clasificación de los mecanismos que producen RAM:

Tipo A (augmented; aumentada): Son aquellas reacciones cuyos efectos están relacionados con el mecanismo de acción del fármaco y por lo tanto son predecibles. Son dosis dependientes y suelen desaparecer tras la reducción de la dosis. Dentro de este grupo se encuentran las RAM por sobredosis o toxicidad.

Tipo B (bizarros; raros): Se caracterizan por no estar relacionadas con la acción farmacológica y ser imprevisibles, solo aparecen en individuos susceptibles. Son independientes de la dosis del medicamento, incluso pueden aparecer con dosis subterapéuticas. En este grupo también se encuentran: las reacciones idiosincrásicas, alteraciones farmacogenéticas, reacciones de intolerancia, o alergias. (Rodríguez L. , 2004)

2.14.7 Reacciones Adversas por Capecitabina

El profármaco capecitabina tiene un perfil de toxicidad similar al del 5-FU administrado intravenoso. De acuerdo a la literatura, los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) desarrollan más reacciones adversas a medicamentos de grado 3 y 4, con Capecitabina incluyendo aquellas que conducen a la interrupción del tratamiento, en comparación con pacientes más jóvenes. (EMA, 2019)

La Tabla 10 se resumen las reacciones adversas más frecuentes asociadas al tratamiento con capecitabina.

Tabla 10.

Resumen de las RAM muy frecuentes y frecuentes notificadas en pacientes tratados con capecitabina

Sistema de clasificación de órganos	RAM reportadas por capecitabina
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome eritrodisestesia palmoplantar (SMP), rash, alopecia, eritema, y sequedad de la piel.
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, y estreñimiento.
Trastornos hepato biliares	Hiperbilirrubinemia.
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, letargia, vértigo, parestesia, y disgeusia.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, deshidratación, y pérdida de peso.
Capecitabina en combinación	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, leucopenia, anemia, fiebre neutropénica, y trombocitopenia
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo

Nota. (EMA, 2019)

2.14.8 Interacciones Farmacológicas

De acuerdo a Girona (2012) una interacción farmacológica (IF) se produce cuando *la actividad o el efecto de un fármaco se ven alterados por la presencia o por la acción de otro*. En todas las interacciones hay por lo menos un fármaco objeto, cuya acción es modificada por la de otro, el fármaco precipitante. En la Tabla 11 se muestra la clasificación de las interacciones farmacológicas.

Tabla 11.

Clasificación de una interacción farmacológica

Interacciones farmacodinámicas	Interacciones farmacocinéticas
<p>Son aquellas debidas a la influencia que tiene un fármaco sobre el efecto de otro en los receptores u órganos en los que actúa.</p> <p>Antagonismo: Disminución del efecto de los fármacos. Sinergismo: Se incrementa el efecto del fármaco.</p>	<p>Son aquellas debidas a la influencia que tiene un fármaco sobre los procesos farmacocinéticos. (Absorción, distribución, biotransformación, y excreción).</p>

Nota. (Girona, 2012)

2.14.9 Interacciones Farmacológicas por capecitabina

En la tabla 12 se exponen algunas interacciones farmacológicas con capecitabina, así como su mecanismo.

Tabla 12.

Principales interacciones farmacológicas con capecitabina

Fármaco	Mecanismo de la interacción
Inhibidores de la bomba de protones (IBP)	Disminución de la solubilidad y absorción de capecitabina debido al aumento del pH del tracto gastrointestinal, disminuyendo la biodisponibilidad de esta.
Warfarina	Inhibición por capecitabina del CYP450/ 2C9. En los pacientes que reciban esta terapia concomitante se debe monitorizar estrechamente su respuesta anticoagulante (INR o tiempo de protrombina) y se ajustará la dosis del anticoagulante
Sorivudina y análogos (Brivudina)	Inhibición de la DPD por la brivudina, provocando un aumento en las concentraciones de 5-FU.

Fenitoína	Capecitabina inhibe el CYP2C9, por lo cual se observa un incremento en las concentraciones plasmáticas de la fenitoína durante el uso concomitante.
Leucovorin	La concentración de 5- FU es incrementada y su toxicidad puede ser aumentada. Muertes ocasionadas por enterocolitis severa, diarrea y deshidratación han sido reportadas en pacientes mayores que recibían semanalmente leucovorina y capecitabina.

Nota. (Micromedex, 2020)

A menudo, es difícil saber cuándo una situación clínica inesperada es una IF o una sospecha de RAM, o es secundaria a un deterioro de la condición clínica del paciente. Se han propuesto varios métodos para diferenciarlas, entre estos se encuentran aquellos basados en el juicio clínico o en escalas algorítmicas decisionales.

2.14.10 Causalidad de una RAM Según el Algoritmo de Naranjo y Col.

Para la evaluación de la relación causa–efecto, se aplica el algoritmo de Naranjo (Anexo 1.6). Consiste en una escala de probabilidad que incluye la secuencia temporal entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición del cuadro clínico. Utiliza diez preguntas con las cuales, se asignan puntajes, que finalmente, al sumarse, dan un resultado que se corresponde con el grado de causalidad. (Gobierno de Colombia, 2017)

2.14.11 Causalidad de una IF según el Algoritmo de Horn o Escala de Probabilidades de Interacciones Farmacológicas

Está basado en el algoritmo de Naranjo, pero considerando la participación de dos fármacos en el evento. (Anexo 1.8). Al igual que Naranjo utiliza diez preguntas que pueden responderse con “Sí, no o se desconoce/no aplica”. Las respuestas según las cuales, se asignan puntajes, que finalmente, al sumarse, dan un resultado que se corresponde con el grado de probabilidad de la IF. (Rodríguez J. , 2018)

2.14.12 Contraindicaciones y Precauciones en el Tratamiento con Capecitabina

- Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas
- Deficiencia completa conocida de actividad de DPD.
- En pacientes con neutropenia ($<1.5 \times 10^9/L$) o trombocitopenia ($<100 \times 10^9 /L$), no deberán ser tratados con capecitabina.
- En pacientes con insuficiencia hepática grave
- En pacientes con insuficiencia renal grave (CrCL <30 mL/min: contraindicado, CrCL 30-50 mL/min: reducción de la dosis a un 75%, CrCl 51-80 mL/min: no reducción necesaria).
- Si existen contraindicaciones a cualquiera de los medicamentos del régimen combinado con capecitabina, no se deberá utilizar ese medicamento.
- Se aconseja una cuidadosa monitorización de los pacientes ≥ 60 años, ya que cuando capecitabina se utilizó en combinación con otros medicamentos los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) desarrollaron más reacciones adversas a medicamentos de grado 3 y 4, incluyendo aquellas que conducen a la interrupción del tratamiento, en comparación con pacientes más jóvenes.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

- Identificar y analizar los problemas relacionados a la medicación y los resultados negativos asociados a la medicación, por el uso de capecitabina, en pacientes con cáncer de mama, páncreas y colorrectal, mediante la revisión retrospectiva, observacional y transversal del perfil farmacoterapéutico, así como del expediente médico, para poder realizar una propuesta del manejo adecuado de capecitabina que permita la optimización de la terapia farmacológica, y así disminuir problemas relacionados al uso de este fármaco.

3.2 Objetivos Particulares

- Conocer el número de casos de cáncer de mama, páncreas y colorrectal tratados con capecitabina del año 2017-2019 en un hospital privado de la CDMX.
- Realizar el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes seleccionados, mediante el método IASER para identificar los PRM y RNM, derivados del uso de capecitabina, y poder clasificarlos, y analizarlos.
- Elaborar material que contenga precauciones e información, sobre el uso adecuado de capecitabina, mediante la identificación, y análisis de los factores de riesgo potencial en la terapia de los pacientes, para ofrecer una oportunidad de mejora en la farmacoterapia de los pacientes.
- Caracterizar las IF en farmacocinéticas y farmacodinámicas, y de acuerdo con su probabilidad; y las RAM según su tipo, severidad, gravedad y causalidad.
- Destacar la importancia de la participación activa del farmacéutico en la educación al paciente oncológico.

4. HIPÓTESIS

Si se analiza mediante un estudio observacional, retrospectivo transversal, los PRM en pacientes tratados con capecitabina, entonces se podrá conocer la incidencia y los factores potenciales de riesgo que podrían verse implicados en la aparición de un PRM y RNM. Con lo cual se podrá enfocar a realizar una propuesta para la educación sanitaria a pacientes.

5. METODOLOGÍA

5.1 Diseño del Estudio

Estudio observacional, retrospectivo y transversal, basado en la revisión de los perfiles farmacoterapéuticos (PFT) y expedientes médicos de pacientes diagnosticados con cáncer de mama, páncreas y colorrectal, atendidos en un hospital privado de la CDMX en un periodo comprendido entre los años 2017 a 2019.

5.2 Población de Estudio

Se incluirán pacientes diagnosticados con cáncer de mama, páncreas y colorrectal, en cualquier estadio de la enfermedad, tratados con regímenes antineoplásicos basados en capecitabina (combinación o monoterapia), procedentes del servicio de oncología de un Hospital privado de la CDMX. Para mantener la confidencialidad de los pacientes, se les asignó un código numérico con el fin de que se permitiera su posterior identificación.

El periodo de estudio durante el que se incorporaron los pacientes comprende del año 2017 al 2019.

5.3 Criterios de Inclusión

- Pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de mama, páncreas y colorrectal.
- Tratamiento antineoplásico con un régimen que contenga capecitabina en cualquier línea de tratamiento.
- Contar con expediente médico e historia clínica completa, así como PFT completo.

5.4 Criterios de Exclusión

- Pacientes que no cuenten con historia clínica completa.

5.5 Variables de Estudio

Se recogerán variables relativas a los pacientes, y el tratamiento recibido mediante la revisión del expediente médico (historia clínica, notas de evolución), y PFT que elabora el área de farmacia clínica del hospital. Se utilizará la base de datos Truven Health Analytic Micromedex para analizar las interacciones farmacológicas, así como las dosis de los esquemas de tratamientos; de igual manera se utilizará Microsoft Excel 2013 como principal herramienta para el manejo de los datos recabados.

La recogida de estos datos se realizará de forma sistemática mediante un formulario (anexo 1.1). En la Tabla 13, se muestran las variables recabadas de cada paciente en este estudio.

Tabla 13.

Variables y sus valores de medición

Datos de paciente		
<i>Variable</i>	<i>Tipo de variable</i>	<i>Valores de medición</i>
Edad	Cuantitativa discreta	Toma el valor en años del paciente al inicio del tratamiento con capecitabina, a partir de la fecha de nacimiento. Sin embargo, para el análisis de variables, se formarán 2 intervalos: >65 años, ≤ 65 años
Peso y altura	Cuantitativa continua	Toma valores de kilogramos (kg) y metro (m).
Sexo	Cualitativa nominal	Toma valores de hombre o mujer.
Tipo de cáncer	Cualitativa nominal	Toma valores de cáncer de mama, páncreas o colorrectal.
Superficie corporal (SC)	Cuantitativa continua	Valor del área de la superficie corporal en base a la fórmula de Mosteller. $SC = \sqrt{\frac{\text{Peso (kg)} \times \text{Talla (cm)}}{3600}} = m^2$
Comorbilidades	Cualitativa ordinal	Presencia de una o más enfermedades además del cáncer, con los siguientes intervalos: Ninguna enfermedad, 1-4 enfermedades, 5-9 enfermedades, >10 enfermedades.
Medicamentos concomitantes	Cualitativa ordinal	Farmacoterapia del paciente al momento del tratamiento con capecitabina, con los siguientes intervalos: Ningún medicamento, 1-4 medicamentos, 5-9 medicamentos, >10 medicamentos.
Datos del tratamiento antineoplásico		
Línea de tratamiento	Cualitativa nominal	Puede ser neoadyuvancia, adyuvancia o tratamiento metastásico (paliativo).
Tipo de régimen	Cualitativa nominal	Monoterapia o combinación, esto debido a la asociación de capecitabina con distintos fármacos.
Dosis del régimen	Cuantitativa discreta	Toma valores de cantidad de principio activo en miligramos (mg) por m^2 . En ciertos medicamentos se expresa la dosis en mg/kg de peso corporal.

5.6 Procedimiento para la Identificación y Análisis de un PRM y RNM

Para la detección y análisis de PRM y RNM, se aplicó la metodología de seguimiento farmacoterapéutico IASER, el cual consta de 5 pasos:

5.6.1 Identificación de Pacientes con Oportunidad de Mejora en su Farmacoterapia

1. Búsqueda de los pacientes en las carpetas electrónicas de farmacia clínica con prescripción de capecitabina, entre los años 2017-2019.
2. Selección de los pacientes de acuerdo con criterios de inclusión y exclusión establecidos.
3. Una vez seleccionados los pacientes, se recolectará información referente a ellos y al tratamiento con capecitabina, a través de la revisión del PFT, expediente médico electrónico (notas de evolución, historia clínica). Se utilizará un formato de captura de datos diseñado para el estudio (anexo 1.1), el cual está dividido en:
 - a. Datos del paciente y características demográficas: sexo, edad, diagnóstico, y superficie corporal.
 - b. Antecedentes clínicos de interés: problemas de salud, insuficiencia orgánica.
 - c. Tratamiento farmacológico y no farmacológico: medicamentos utilizados en el momento del régimen con capecitabina, así como consumo de plantas medicinales.
 - d. Régimen de quimioterapia con capecitabina: línea de tratamiento, y dosis.
 - e. Información complementaria útil para la evaluación: toda aquella información que pudiese resultar útil para el posterior análisis del paciente.

5.6.2 Actuación Farmacéutica

4. Realizar un análisis SOAP a cada paciente, mediante la revisión de su historia clínica y de los datos recabados.
5. Aplicar el algoritmo IASER para la detección de pacientes con un PRM.

5.6.3 Seguimiento Farmacoterapéutico del Paciente

6. Los pacientes en los que NO se identifique un PRM se mantendrá en vigilancia. Sin embargo, en los que SI fueron identificados algún PRM se procederá a la caracterización siguiente:
 - a. Los PRM y RNM serán caracterizados con base en el tercer consenso de granada. (anexo 1.3 y 1.4). Los PRM serán clasificados en 11 categorías, listados en la Figura 1. Los RNM en 3 dimensiones necesidad, efectividad y seguridad, y sus correspondientes sub-clasificaciones (RNM 1 a RNM 6).

- b. Si un paciente llega a presentar una sospecha de reacción adversa a la medicación (SRAM), se procederá a realizar la caracterización:
 - Tipo (tipo A o tipo B), de acuerdo con la clasificación propuesta por Rawlins y Thompson.
 - Severidad (leve, moderada y severa), y gravedad (grave y no grave), de acuerdo con la NOM-220-SSA1-2016.
 - Causalidad, de acuerdo con el algoritmo de Naranjo (cierta, probable, posible o dudosa). Para el análisis de datos solo se tomarán en cuenta aquellas de causalidad cierta o probable. (anexo 1.5-1.6)
- c. Las IF se detectarán con ayuda de la base de datos Micromedex, para ello se ingresarán todos los medicamentos al momento del esquema con capecitabina, de cada paciente de manera individual, y se procederá con la caracterización:
 - Farmacocinéticas y farmacodinámicas.
 - Probabilidad, según el algoritmo de Horn (probable, posible, dudosa). Solo se considerarán aquellas señaladas como graves o contraindicadas entre fármaco-fármaco. (anexo 1.7-1.8)
 - Las IF entre suplementos dietéticos o plantas medicinales, se fundamentarán de acuerdo con el trabajo “*Interacciones entre productos de herbolario y antineoplásicos orales*” (García, 2016)

5.6.3 Evaluación de Resultados en el Paciente

7. Reunir la información recopilada en Excel versión 2013, para realizar el tratamiento de los datos. Se utilizará estadística descriptiva con el fin de establecer las características de la población estudiada para obtener frecuencias.
8. Identificación de aquellos factores de riesgo potencial en la terapia de los pacientes que predispondrían a la aparición de un PRM; para ello se seleccionaron:
 - a) Rango de edad: mayores o menores de 65 años
 - b) Género: mujer u hombre
 - c) Polimedicación: entendiéndose como aquella condición en la que una persona recibe más de 5 medicamentos diarios, de forma simultánea, continua, por un período mínimo de 6 meses (crónico).
 - d) Insuficiencia renal: utilizando valores de depuración renal de creatinina calculados a partir de la ecuación de Cockcroft-Gault. Para ellos se utilizará la calculadora de la sociedad Española de Nefrología (SEN, 2022), en la cual se ingresan los siguientes datos de cada paciente: edad, peso, talla, creatinina (mg/dL) y sexo. La cual sigue la siguiente fórmula:

$$CrCl (mL/min) = \frac{[140 - edad(años)] \times [peso(kg)]}{[Creatinina \text{ en suero}(mg/dl) \times 72]} \times \begin{pmatrix} 0.85 \text{ si son} \\ \text{MUJERES} \end{pmatrix} \times \begin{pmatrix} 1 \text{ si son} \\ \text{HOMBRES} \end{pmatrix}$$

Fórmula 1. Cockcroft-Gault

Se clasificó como IR, aquellos pacientes con valores menores a 30 mL/min,

- e) Insuficiencia hepática: tomando en cuenta definición propuesta por la OMS 2009, la cual dice: la IH crónica, es un proceso caracterizado por fibrosis, y la conversión de la arquitectura normal en una estructura nodular anormal, como consecuencia de un gran número de padecimientos inflamatorios crónicos que afectan al hígado.

9. Para el estudio de la asociación de las variables cualitativas anteriores con la presencia de un PRM, se utilizará la prueba exacta de Fisher para analizar una tabla de contingencia 2x2, tomándose como p significancia 0.05; para ello se utilizará Excel 2013, y la siguiente fórmula:

Variable X			
Variable Y	a	b	a + b
	c	d	c + d
	a + c	b + d	N= a+b+c+d

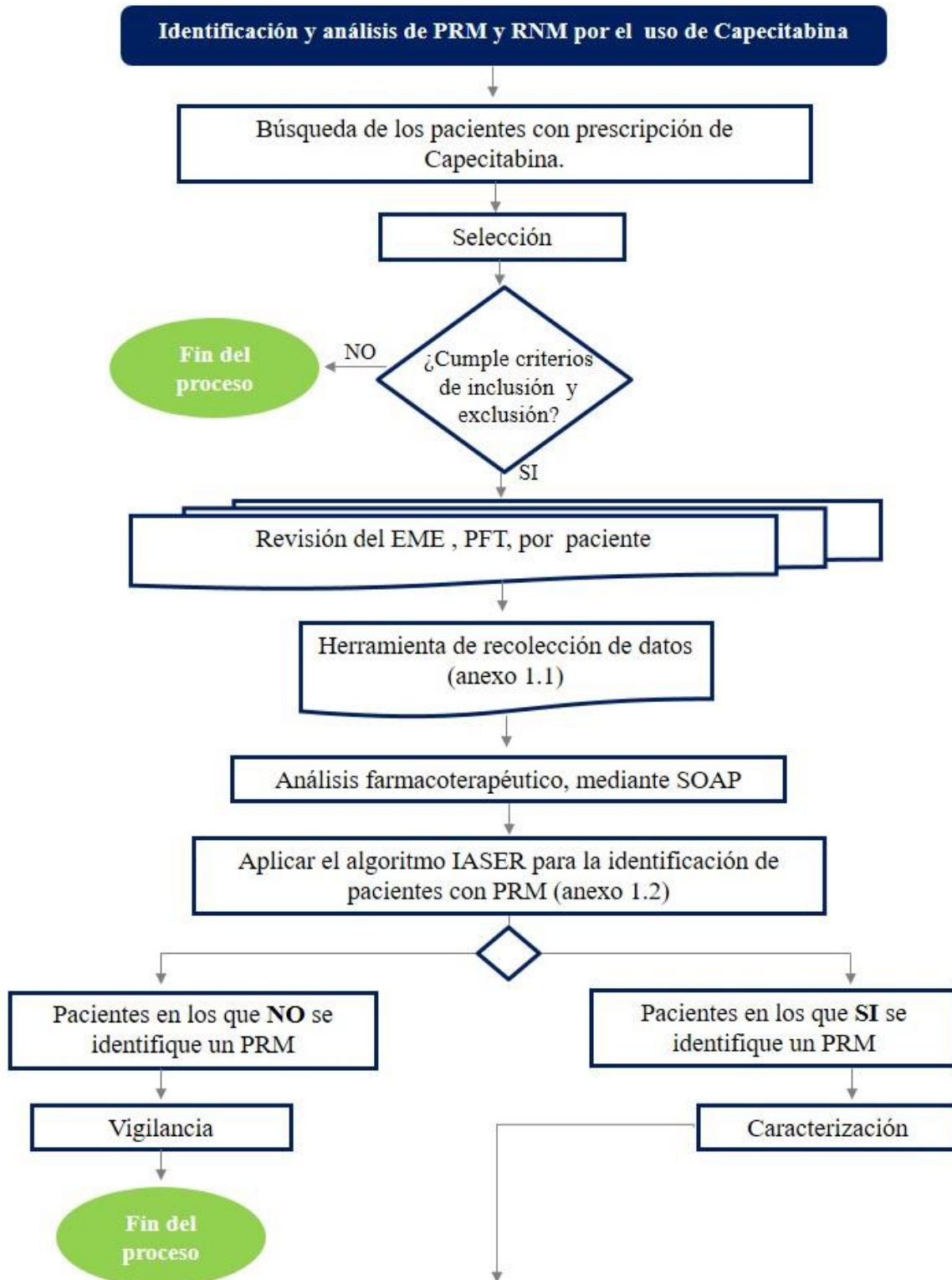
$$p = \frac{\left(\frac{a+b}{a}\right) \left(\frac{c+d}{c}\right)}{\left(\frac{N}{a+c}\right)}$$

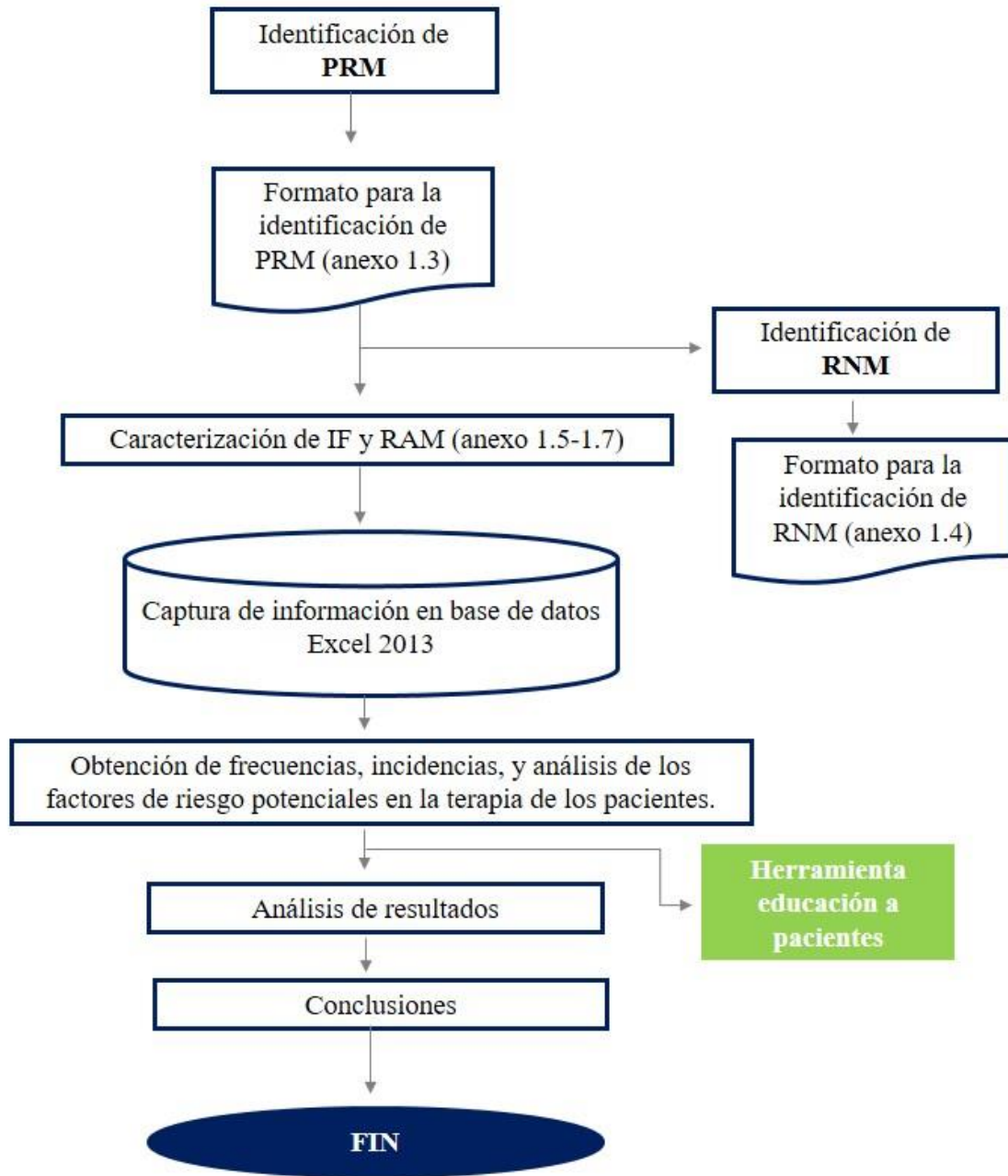
Fórmula 2. Prueba exacta de Fisher (Díaz P. , 2022)

5.6.4 Resultados de los Programas de Atención Farmacéutica

10. Diseñar y realizar herramientas que permita la optimización de la terapia farmacológica en el paciente oncológico, y con ello disminuir la aparición de un PRM.

5.7 Diagrama de Flujo





6. RESULTADOS

6.1 Descripción de la Población

El seguimiento farmacoterapéutico del presente estudio se realizó en un hospital privado de la CDMX, el cual cuenta con 200 camas, y diversas áreas de especialidad; dentro de las cuales se encuentra el servicio de oncología.

6.1.1 Población del Estudio

Descripción General de la Muestra.

El número de pacientes que presentaban dentro de su protocolo antineoplásico capecitabina entre los años 2017 al 2019 fue de 250, los cuales procedían del servicio de oncología. De los 250 pacientes, 90 tenían diagnóstico de cáncer de mama, páncreas o colorrectal. Tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, la población de este estudio quedó constituida por 50 pacientes, por lo cual el índice de pérdidas fue del 44% (n=40). La principal causa de la pérdida fue debido a la falta de información para ser evaluados.

Datos Demográficos.

De los 50 pacientes estudiados, el 58 % (n=29) son mujeres, y el 42 % (n=21) fueron hombres. La edad promedio de la población fue de 64 años, siendo la edad mínima 35 y la máxima 85 años. En la Tabla 14, se recogen las características demográficas de los pacientes incluidos en este estudio.

Tabla 14.

Datos demográficos de los pacientes incluidos en el estudio

	Población total n=50	Paciente con PRM n=43	Paciente sin PRM n=7	P
Sexo				1.0*
Mujer	29 (58%)	25 (58%)	4 (57%)	
Hombre	21 (42%)	18 (42%)	3 (42%)	
Edad				1.0*
≤65 años	25 (50%)	22 (51%)	3 (42%)	
>65 años	25 (50%)	21 (49%)	4 (57%)	

Nota. * Test exacto de Fisher

No hay diferencia estadística significativa entre el sexo ($p=1.0$), y la edad ($p=1.0$), en relación con la aparición de un PRM. (Cálculos, anexo 1.9)

6.2 Tipo de Cáncer

En el Gráfico 1, se muestra la prevalencia de cada tipo de cáncer en los pacientes incluidos en este estudio, encontrando que el 64% ($n=32$) presentan cáncer colorrectal, seguido de pacientes con cáncer de mamá 20% ($n=10$), y páncreas 16% ($n=8$).

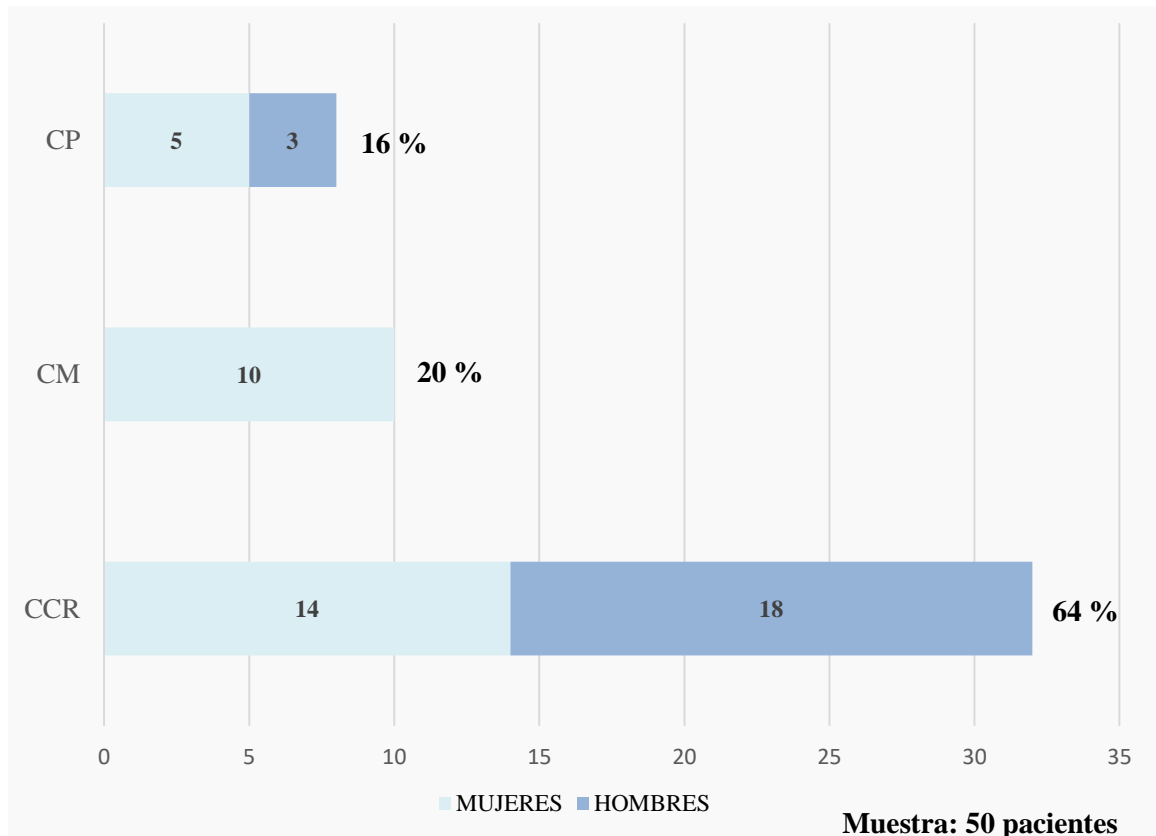


Gráfico. 1. Distribución porcentual de los tipos de cáncer, por género ($n=50$)

Abreviaturas: CM; cáncer de mama, CP; cáncer de páncreas

6.2.1 Terapia Farmacológica Antineoplásica

Del total de los tratamientos antineoplásicos con capecitabina, el 92% ($n= 46$) de los pacientes presentaban un esquema en combinación (Capecitabina + fármacos citostáticos y/o inmunoterapia), en comparación a los que estaban en monoterapia 8% ($n=4$). Cabe destacar que un paciente en monoterapia con capecitabina, con diagnóstico de cáncer de mama, tuvo un tratamiento con dosis metronómicas por 1 año ($650 \text{ mg} / \text{m}^2$ cada 12 hrs). En el Gráfico 2 se muestra la distribución porcentual de los esquemas en combinación con capecitabina, en el tratamiento del cáncer de mama, páncreas y colorrectal.

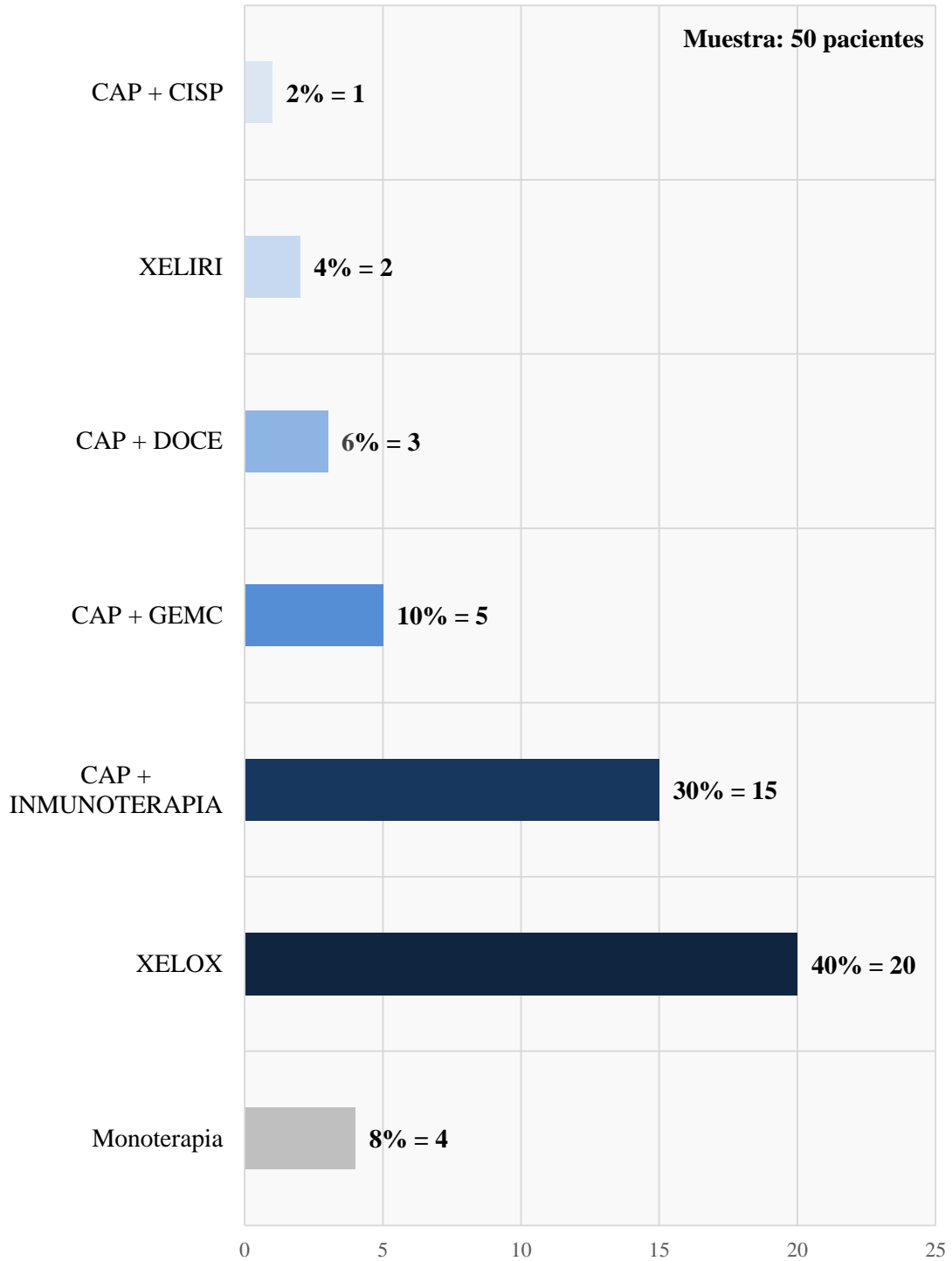


Gráfico 2. Distribución porcentual de los esquemas en combinación con capecitabina, en el tratamiento del cáncer de mama, páncreas y colorrectal.

Abreviaturas. CAP: capecitabina, XELOX: capecitabina, XELIRI: capecitabina e Irinotecán, GEMC: gemcitabina, DOCE: docetaxel, CISP: cisplatino. Inmunoterapia: bevacizumab, cetuximab, lapatinib, panitumumab, y ramucirumab.

El régimen de quimioterapia en combinación más común fue el esquema XELOX 40% (n=20), seguido de este destacan los esquemas de capecitabina + inmunoterapia 30% (Bevacizumab 22% (n=11), cetuximab 2% (n=1), panitumumab 2% (n=1), ramucirumab 2% (n=1), y un inhibidor de la TC, lapatinib 2% (n=1)).

El esquema gemcitabina + capecitabina representa el 10% (n=5), docetaxel + capecitabina 6% (n=3), XELIRI 4% (n=2) y cisplatino + capecitabina 2% (n=1).

La línea de tratamiento en la cual se ocupó el régimen capecitabina, fue en su mayoría adyuvancia 86% (n=43), seguido de neoadyuvancia 8% (n= 4), y paliativa 6% (n=3).

6.3 Comorbilidades

Se recolectó información acerca de las patologías de base de los pacientes en el momento en que eran tratados con capecitabina. Del total de las 89 enfermedades identificadas, se obtuvo un promedio de 1.78 comorbilidades por paciente. Las más prevalentes fueron las enfermedades cardiovasculares con un 22% (n=20) destacando la hipertensión arterial (HTA); seguida de las enfermedades hematológicas 13% (n=12), y la diabetes mellitus 2 (DM2) 12% (n=11).

Tabla 15.

Distribución de la muestra de población en función del número de enfermedades concomitantes al momento de la terapia con capecitabina

	Población total n =50	Paciente con PRM n=43	Paciente sin PRM n=7
1-4 enfermedades	39 (78%)	32 (74%)	7 (100%)
5-9 enfermedades	11 (22%)	11 (26%)	0
>10 enfermedades	0	0	0

Los pacientes se agruparon en distintas categorías según el número de comorbilidades al momento de estar en tratamiento con capecitabina, observándose que el grupo más frecuente corresponde aquellos con la presencia de 1 a 4 enfermedades 78% (n=39). El 22% (n=11)

de los pacientes que presentaban de 5 a 9 enfermedades. Cabe destacar que no se encontraron pacientes que presentaran más de 10 comorbilidades. La presencia de PRM no es estadísticamente significativa de acuerdo con el número de enfermedades ($p=0.32$).

Se identificaron 4 pacientes con presencia de IR o IH, de acuerdo con los criterios establecidos en el presente estudio. Los pacientes catalogados con IH ($n=2$) presentaban Hepatitis crónica y otro Hepatitis autoinmune, y los pacientes con IR ($n=2$) mostraban una depuración renal menor a 30 mL/min. La presencia de IH 50% ($n=2$) o IR 50% ($n=2$), no mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p=1.0$), con respecto a los pacientes que presentaron un PRM contra los que no. (Anexo 1.9)

6.4 Número Medio de Medicamentos

Respecto a la medicación tomada por los pacientes durante su tratamiento antineoplásico, la tabla 16, muestra el número promedio de medicamentos que el paciente tomaba al momento de estar en tratamiento con capecitabina, observándose que el grupo más frecuente corresponde a los que recibieron 5 a 9 medicamentos 58% ($n= 29$), posteriormente >10 medicamentos 34% ($n=17$), y 1-4 medicamentos 8% ($n=4$).

Tabla 16.

Distribución de la muestra en función del número de medicamentos que presentaron al momento de la terapia con capecitabina.

	Población total $n = 50$	Paciente con PRM $n=43$	Paciente sin PRM $n=7$
1-4 medicamentos	4 (8%)	4 (9%)	0
5-9 medicamentos	29 (58%)	23 (54%)	6 (86%)
>10 medicamentos	17 (34%)	16 (37%)	1 (14%)

El 92% ($n=46$) de los pacientes estudiados, consumen más de 5 medicamentos, sin embargo, se considera polimedicación al consumo de más de 5 fármacos durante al menos 6 meses, es

decir de manera crónica, esto según el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud de España 2009, y la OMS. (WHO, 2019); (Filomena, 2015); (Pizarro, 2016); (Díaz, 2012)

De acuerdo con la anterior definición, en la Tabla 17 se muestra el número de pacientes polimedicados y no polimedicados en tratamiento con capecitabina.

Tabla 17.

Pacientes polimedicados en tratamiento con capecitabina

	Población total n =50	Paciente con PRM n = 43	Paciente sin PRM n= 7	P
Paciente polimedicado	18 (36%)	16 (37%)	2 (29%)	1.0*
No polimedicado	32 (64%)	27 (63%)	5 (71%)	

Nota. *Test exacto de Fisher

No se encontró una diferencia estadística significativa ($p=1.0$), entre los pacientes polimedicados, y los que no, en relación con la aparición de un PRM. (Anexo 1.9)

6.5 Problemas Relacionados a la Medicación

De los 50 pacientes incluidos en este estudio, 43 de ellos presentaron un PRM (86%) durante su tratamiento con Capecitabina. Tras evaluar a estos pacientes mediante el algoritmo IASER, y clasificar los PRM encontrados de acuerdo con lo establecido en el Tercer consenso de granada, se identificó un total de 69 PRM, con un promedio de 1.6 PRM por paciente. En la tabla 18, se muestra la clasificación y porcentaje de los PRM encontrados en este estudio.

6.5.1 Tipos de PRM

Tabla 18.

Clasificación y porcentaje de los PRM encontrados en el estudio

Tipo de PRM	Pacientes con PRM n= 69	Porcentaje (%)
1. Administración errónea	0	0
2. Características personales	3	4
3. Conservación inadecuada	0	0
4. Contraindicación	4	6
5. Dosis, y/o duración no adecuada	3	4
6. Duplicidad	2	3
7. Error en la dispensación	0	0
8. Error en la prescripción	1	2
9. Incumplimiento	6	9
10. Interacciones	34	49
11. Probabilidad de reacciones adversas	16	23

Nota. (Granada, 2007)

El principal PRM identificado en este estudio fue debido a la presencia de interacciones farmacológicas con capecitabina 49% (n=34). Posteriormente, se presentó con una frecuencia del 23% (n=16) las sospechas de RAM en el tratamiento con capecitabina.

Se identificó 1 error en la prescripción médica en un esquema en combinación con capecitabina. De acuerdo con lo establecido en los regímenes de tratamiento, en el esquema XELOX, el oxaliplatino se administra 130 mg/m² IV durante 2 h, el día 1, y posteriormente cada 3 semanas, mientras que la capecitabina se administra 1000 mg/m² oral dos veces al día durante 2 semanas (seguido de 1 semana de descanso). En el expediente médico se prescribió para este paciente “*Oxaliplatino 130 mg/m² cada 12 horas*”, denotando que esta frecuencia es incorrecta según lo establecido en la literatura; sin embargo en el PFT, se tiene el registro que el oxaliplatino solo se administró el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, y no cada 12 horas.

El incumplimiento farmacológico 9% (n=6) se presentó de dos maneras en los pacientes, como incumplimiento no intencionado e intencionado. Se tomó en cuenta como incumplimiento intencionado a la omisión de dosis de capecitabina, así como no asistir al hospital para la administración del esquema intravenoso los cuales quedaron registrados en el PFT. En uno de los pacientes, se presentó un incumplimiento no intencionado, debido a los efectos adversos producidos por la quimioterapia, por lo cual el paciente decidió voluntariamente suspender el tratamiento con capecitabina.

Se identificaron PRM de características personales 4% (n=3), los cuales desencadenan que la dosis, y/o duración de capecitabina no sea la adecuada 4% (n=3). En 3 pacientes se identificó un CrCl de 33, 41 y 44 mL/min, en los cuales no se ajustó la dosis de acuerdo a su depuración renal.

En el 6% (n=4) de los pacientes, el esquema con capecitabina estaba contraindicado, denotando que 2 de ellos presentaba IR (CrCL 23 y 30 mL/min) de acuerdo con la fórmula de Cockcroft-Gault, y dos pacientes presentaron alteraciones en el recuento basal de neutrófilos menor a 1.5 x 10⁹/L, y recuento de trombocitos menor a 100 x 10⁹/L.

Se identificó duplicidad 3% (n=2) en la terapia con capecitabina. Un paciente con Parkinson mencionó estar en tratamiento con el medicamento “Cloisone” y “Sinemet”, los cuales presentan el mismo principio activo carbidopa + levodopa 250 mg/25 mg. De igual manera otro paciente reportaba estar en tratamiento con esomeprazol y pantoprazol.

No se identificaron PRM debidos a una administración errónea de capecitabina, conservación inadecuada, así como un error en la dispensación del mismo.

6.5.2 Gravedad PRM

De acuerdo con la clasificación propuesta por el programa de atención farmacéutica 2005, acerca de la gravedad de un PRM, se encontró que el 62% (n=43) de los pacientes presentaron un PRM que provocaría un daño reversible el cual requeriría la modificación del tratamiento. En la Tabla 19, se muestra la escala, y porcentaje para la valoración de la gravedad de los PRM encontrados en el presente estudio.

6.6 Resultados Negativos asociados a la Medicación

Tabla 19.

Escala y porcentaje para la valoración de la gravedad de los PRM encontrados.

Gravedad inicial del PRM	Pacientes con PRM n= 69	Porcentaje (%)
1. PRM que no provocaría daño o que provocaría un daño reversible que requeriría aumento de monitorización.	6	9
2. PRM que provocaría daño reversible que requeriría modificación del tratamiento.	43	62
3. PRM que provocaría daño reversible que requeriría tratamiento adicional, ingreso hospitalario o aumento de la estancia.	20	29
4. PRM que provocaría daño irreversible o incapacitante en el paciente	0	0
5. PRM que provocaría la muerte del paciente.	0	0

Tomando en cuenta lo establecido en el tercer consenso de granada, se identificaron 15 RNM; de los cuales en su 100 % (n=15) se presentaron en la dimensión de seguridad, específicamente los RNM 6, en donde los pacientes sufren un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento, es decir dependiente de la dosis.

Las causas de estos fueron las sospechas a reacciones adversas a los medicamentos las cuales se identificaron mediante los signos y síntomas referidos por el paciente y el equipo médico. En la tabla 20 se muestra la clasificación y porcentajes de RNM encontrados en este estudio; esto según el tercer consenso de Granda.

Tabla 20.

Clasificación y porcentaje de RNM encontrados en el presente estudio.

Tipos de RNM	Pacientes con RNM n= 15	Porcentaje (%)
NECESIDAD	0	0
RNM 1: Problema de salud no tratado	0	0
RNM 2: Efecto de medicamento innecesario	0	0
EFFECTIVIDAD	0	0
RNM 3: Inefectividad no cuantitativa	0	0
RNM 4: Inefectividad cuantitativa	0	0
SEGURIDAD	15	100
RNM 5: Inseguridad no cuantitativa	0	0
RNM 6: Inseguridad cuantitativa	15	100

6.7 Reacciones Adversas Medicamentosas

Se identificaron 21 SRAM en 15 pacientes del presente estudio. Tras la aplicación del algoritmo de Naranjo y col., se agruparon las RAM según su grado de causalidad (definitiva, probable, posible e improbable), con ello, se tomaron en cuenta solo aquellas de causalidad probable o definitiva. En el Gráfico 3, se muestra la distribución porcentual de las RAM más frecuentes encontradas en el presente estudio.

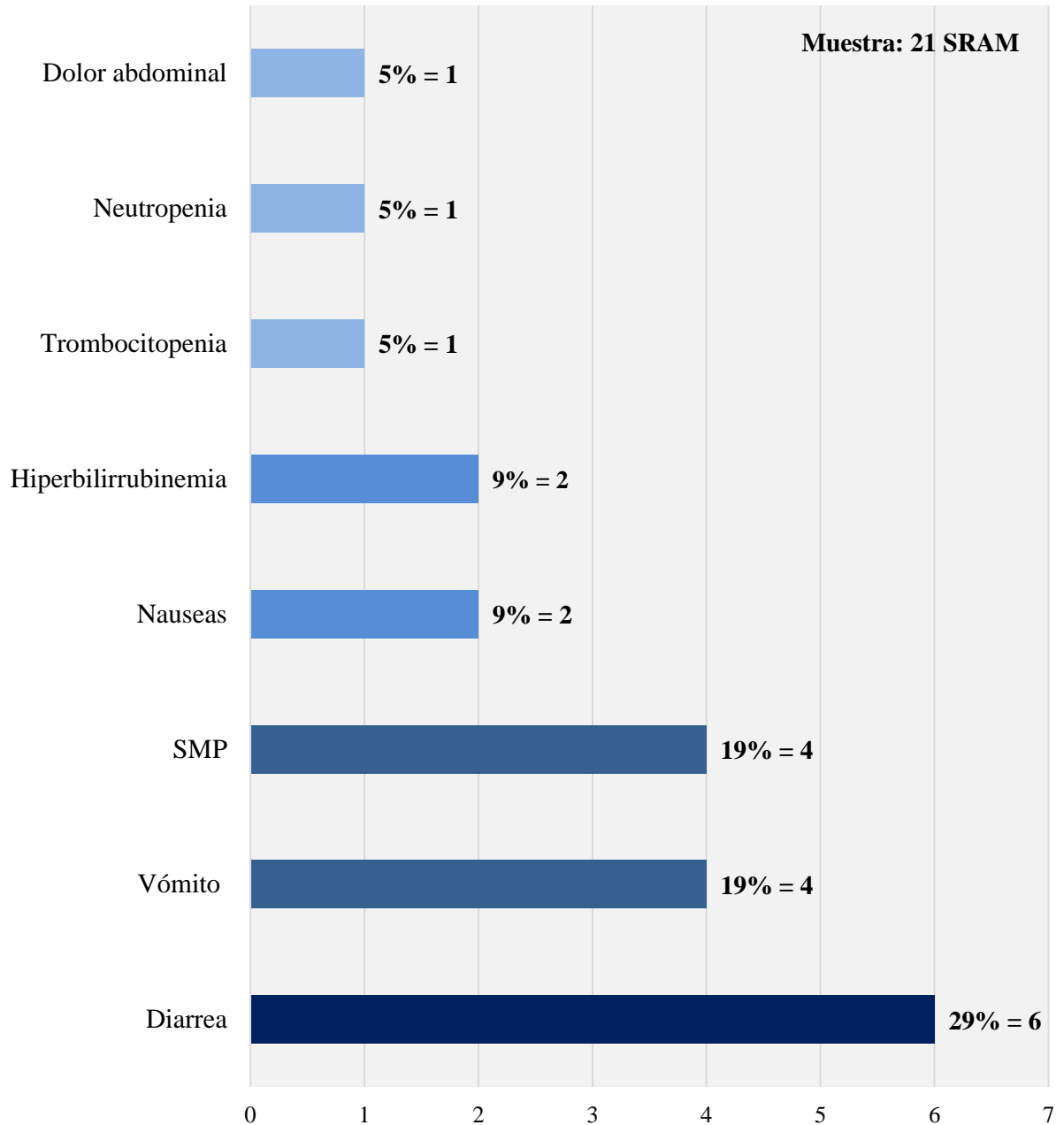


Gráfico 3. Distribución porcentual de las reacciones adversas más frecuentes producidas por capecitabina.

Según los criterios establecidos por Rawlins y Thompson para la clasificación de las RAM, el 96% de las RAM (n=20) fueron de tipo A, y el 4% (n=1) de Tipo B, siendo esta por un reporte de rash tras la administración de capecitabina.

El efecto adverso más frecuente producido por la quimioterapia con capecitabina fue la diarrea 29% (n=6), seguido de vómito 19% (n=4), y del SMP, 19%.

Como se mencionó anteriormente, para fines de este trabajo se utiliza la clasificación establecida en la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia, para clasificar las RAM de acuerdo con su gravedad y severidad. El 81% (n= 17) de las RAM que fueron catalogadas de una severidad moderada, además de ser no graves. Aquellas RAM clasificadas como graves 19% (n=4), fueron también catalogadas como severas, siendo la causa de estas, aquellas RAM de grado 3 o 4 en las cuales se reportó que el paciente requirió hospitalización.

6.8 Interacciones Farmacológicas

Se identificaron 36 interacciones farmacológicas en los pacientes durante su tratamiento con capecitabina; de las cuales 34 son de categoría “grave” esto según la base de datos Micromedex. Para analizar las IF se incluyeron los medicamentos de conciliación, así como los del tratamiento antineoplásico.

Del total de las interacciones farmacológicas, el 88 % (n=30) de estas se dio entre la capecitabina y los inhibidores de la bomba de protones (Omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, y dexlansoprazol).

Según los criterios establecidos en el algoritmo propuesto Horn, se agruparon según su grado de probabilidad; 94% (n=34) de ellas fueron probables, mientras que el 6% (n=2) de probabilidad dudosa.

En cuanto a productos de medicina alternativa consumidos por los pacientes del estudio, el número de productos activos diferentes fueron de 5, de los cuales destacan la valeriana y la cúrcuma. Según García (2016) ambos productos presentan una IF con capecitabina; sin embargo, la probabilidad de estas es dudosa 6% (n=2).

En la Tabla 21, se detalla el tipo de IF entre capecitabina, y otros principios activos, denotando que el 97% (n=33) de estas interacciones son de tipo farmacocinético.

Tabla 21.

Interacciones farmacológicas en el tratamiento con capecitabina.

Combinación	Tipo	No de veces que se presentó n =34
Omeprazol + Capecitabina	Farmacocinética	18 (53%)
Pantoprazol + Capecitabina	Farmacocinética	4 (12%)
Esomeprazol + Capecitabina	Farmacocinética	6 (17%)
Dexlansoprazol + Capecitabina	Farmacocinética	2 (6%)
Alopurinol + Capecitabina	Farmacocinética	2 (6%)
Celecoxib + Capecitabina	Farmacocinética	1 (3%)
Ácido Fólico + Capecitabina	Farmacodinámica/ sinergia	1 (3%)

6.9 Propuestas para la optimización de la terapia

Los principales PRM encontrados en este estudio fueron debido a la presencia de interacciones farmacológicas, sospechas de RAM, así como el incumpliendo intencionado, y no intencionado del tratamiento farmacológico, es por esto que se buscará promover un mejor conocimiento de la terapia farmacológica del paciente, régimen, objetivo del tratamiento, posibles efectos secundarios, seguridad e implementación de medidas de autocuidados; con lo cual se pueda mejorar la adherencia, y los resultados del tratamiento. Esto nos condujo a la elaboración de una guía y calendario de administración de capecitabina para facilitar la labor de los farmacéuticos, y por tanto conseguir una mejor y más eficaz atención al paciente oncológico.

UNAM
CUAUTITLÁN

Información a pacientes en tratamiento con Capecitabina

Farmacéutico

Xeloda®
Capecitabina
500 mg
Tabletas
Caja con
120 tabletas

Esta Guía nace con el propósito de ayudar a tener la información adecuada acerca de su tratamiento con Capecitabina, de forma que ésta sea segura en la práctica diaria; centrándonos especialmente en la detección, y manejo de los efectos adversos. Es, por lo tanto, un elemento más en la mejora de la atención a nuestros pacientes.

Está dirigido a:
Pacientes bajo el tratamiento de Capecitabina con cáncer de mama, páncreas y colon-rectal, familiares de pacientes en tratamiento con Capecitabina, cuidadores, y enfermería.

(Cocco, 2022)

¿Qué es la Capecitabina, y que efecto tiene en mi cuerpo?

La Capecitabina es un agente de quimioterapia, relacionado con el 5-fluorouracilo (5-FU), que fue desarrollado para disminuir la toxicidad de este último.

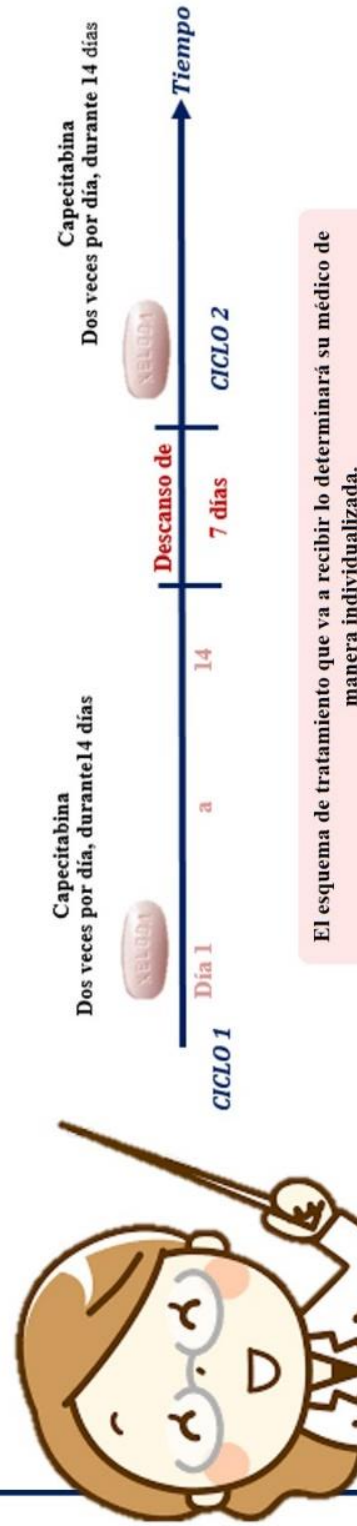
Este medicamento se disuelve en su sistema digestivo, y se absorbe al torrente sanguíneo, pudiendo llegar a todas las células de su cuerpo.

Se transforma en el hígado a otro antineoplásico, el 5-FU, el cual llega dentro de la célula cancerosa, y la engaña para utilizarlo como un bloque de construcción del ADN, evitando así que las células cancerosas crezcan, se divida y produzcan cáncer de nuevo.

¿En qué va a consistir mi tratamiento?

La Quimioterapia se administra en sesiones o ciclos, con periodos de descanso entre cada ciclo. Estas "pausas" entre ciclos van a permitir que su cuerpo se recupere.

Una de las responsabilidades más importantes que usted tendrá será tomarse sus medicamentos tal y como se los recetó el médico.



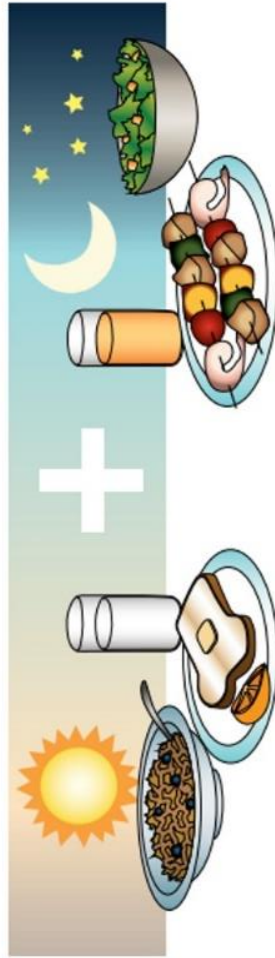
(Cocco, 2022)

¿Cómo tomar Capecitabina?

Capecitabina se toma por vía **oral** con un vaso lleno de agua dos veces al día, con 10 a 12 horas de diferencia. Si alguna vez olvida una dosis, espere hasta que sea la hora de su próxima dosis y omita la dosis perdida

¡No duplique las dosis!

Es posible que necesite más de 1 comprimido para tener la dosis correcta



Tome su dosis **DOS** veces al día, 30 minutos después del desayuno y la cena

¿Qué puede hacer si no puede tragar las tabletas?

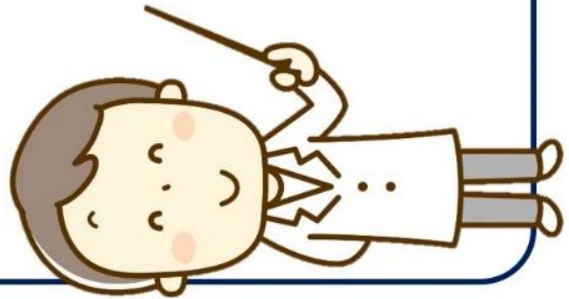
Consulte con su médico o farmacéutico antes de modificar la forma original del medicamento.

DEBE EVITARSE TRITURAR O PARTIR LAS TABLETAS SIN ANTES CONSULTAR A SU FARMACÉUTICO.

Se puede dispersar las tabletas de Capecitabina en una cantidad apropiada de agua tibia (aproximadamente 50 ml de agua, por cada tableta de 500 mg), y agitar la mezcla durante unos 15 minutos hasta que las tabletas se disuelvan. Una vez disuelta beba la mezcla inmediatamente, luego enjuague el vaso con un poco de agua, y consuma TODA el agua para asegurar la administración de la dosis completa.

El vaso y la cuchara se deben lavar y mantenerse separados de sus otros utensilios de vajilla y cocina.

Si se tiene un tubo de alimentación, se puede extraer la disolución en una jeringa, y luego administrar la solución a través del tubo. Asegúrese de lavar bien el tubo de alimentación con un mínimo de 30 ml de agua tibia.



(Cocco, 2022)

¿Debo esperar algún efecto indeseable? ¿Qué hago en caso de que aparezca?

Cambios en la piel de las manos y pies



Enrojecimiento
Dolor
Piel seca o con picazón
Tirantez
Sensibilidad al tacto



- Use guantes y calcetines gruesos.
- Use crema hidratante
- Evite hacer tareas en las que deba ejercer presión con las manos sobre una superficie dura.
- Evite la exposición prolongada de las manos y los pies al agua caliente cuando lave platos, o duchas largas.
- No use guantes de goma para lavar los platos, ya que este material conserva el calor en las palmas.
- Use calzado holgado.

Diarrea



- Beba abundantes líquidos.
- Evite las comidas picantes, fritas, y bebidas con edulcorantes artificiales.

Náuseas y vómitos



- Tome sus medicamentos contra las náuseas como se lo recetó su médico.
- Coma a intervalos regulares (comidas pequeñas) y despacio.
- Tome aire fresco y descanse.
- Coméntele a su médico si el problema persiste

Fiebre



- Realizar una toma de la temperatura corporal, una vez por la mañana y una por la noche.
- Evite tomar medicamentos para tratar la fiebre antes de tomarse la temperatura.
- No coma ni beba nada caliente o frío justo antes de tomar su temperatura.

Úlceras o dolor en la boca



- Limpie sus dientes regularmente con un cepillo de cerda suave
- Enjuague su boca a menudo.
- Su médico puede recetarle un enjuague bucal para aliviar las llagas y prevenir infecciones.

(Cocco, 2022)

¿Puedo tomar otro medicamento mientras tomo Capecitabina?

Algunos medicamentos no prescritos por su médico con antelación, pueden interactuar con Capecitabina o ser perjudiciales, esto incluye los medicamentos que se pueden comprar en una tienda o farmacia.

Comente a su médico o farmacéutico acerca de cualquier medicamento que esté tomando.

Evite en lo posible aquellas terapias complementarias, o medicamentos en base a hierbas que contengan:

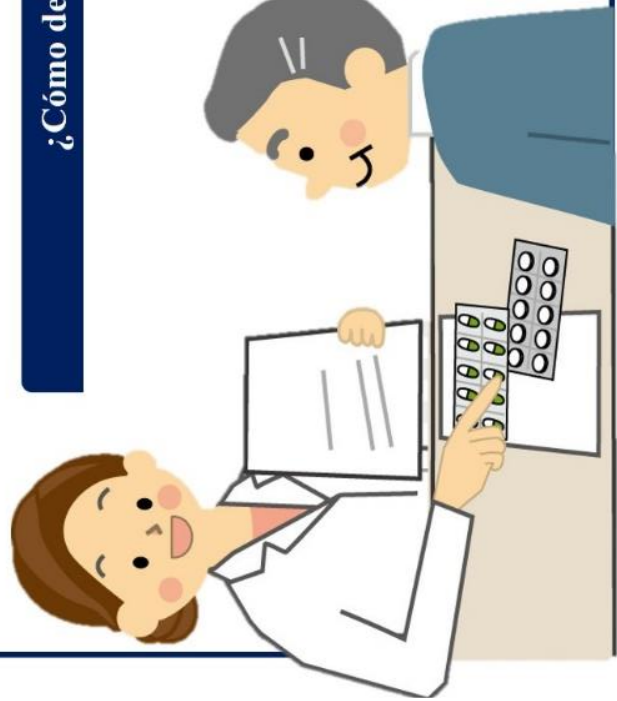
- Aloe vera
- Hinojo
- Propóleo
- Castaño de indias
- Bromelina
- Cúrcuma
- Valeriana
- Noni
- Raíz de ruibarbo
- Trébol rojo.



¿Cómo debo manipularlo y Conservarlo?

Si un familiar o cuidador es el que administra el medicamento debe de seguir los pasos siguientes:

- 1 Póngase guantes para evitar tocar el medicamento (Los guantes no son necesarios si usted se auto-administra el medicamento).
- 2 Lávese las manos con agua y jabón.
- 3 Transfiera las tabletas de acuerdo a la dosificación marcada por el médico, directamente del envase a la tapa, o a una taza pequeña a un vaso desechable.
- 4 Tome el medicamento por vía oral inmediatamente con suficiente agua.
- 5 Lave sus manos nuevamente con agua y jabón.



(Cocco, 2022)



Conserve el medicamento etiquetado, a temperatura ambiente (18-25 °C), en un lugar fresco y seco sin exponerlo a la luz del sol.

NO RETIRE DE SU EMPAQUE ORIGINAL (BLÍSTER)

Este medicamento **NO** debe guardarse en un pastillero.

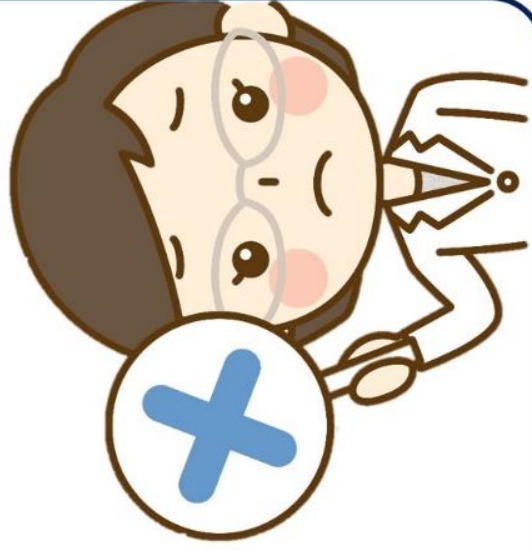
Mantenga los envases fuera del alcance de los niños y las mascotas.

No debe desecharlo por el inodoro ni tirarlo a la basura.

Si viaja, es necesario llevar sus medicamentos en bolsas con auto cierre.

¡Debe llamar a su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes signos o síntomas!

- Temperatura arriba de 37.5°C o por debajo de 36°C.
- Escalofríos, dolor de garganta, tos o una herida que no mejora.
- Dolor, ampollas o agrietamiento en sus manos o pies, que persisten por muchos días.
- Náuseas que le impiden comer o beber.
- Sangrado (Heces con sangre o negras, o sangre en su orina) o moretones.
- Deposiciones sueltas de 4 a 6 veces por día, o la diarrea dura más de 24-48 horas.
- Falta de aliento o dificultad para respirar.
- Coloración amarillenta de la piel u ojos.
- Dolor en el pecho, latidos cardíacos rápidos o irregulares
- Confusión con dificultad para hablar, moverse o tiene problemas con su equilibrio.



(Cocco, 2022)

¿Cómo debo manejar los de fluidos corporales?

Los residuos de los medicamentos salen de su cuerpo mediante secreciones corporales, como la orina, las heces fecales, las lágrimas, vómito, también está en la sangre, el sudor y semen. Cuando estos medicamentos o sus residuos son eliminados del cuerpo, pueden ser dañinos e irritantes a la piel (tanto para usted como para los demás).



Se puede emplear el mismo inodoro que los demás integrantes de la casa. Baje la tapa antes de tirar de la cadena para evitar que salpique. Si usa un orinal, es necesario emplear guantes al momento de vaciarlo. Debe lavarlos siempre con agua y jabón.

La ropa, en caso de ser expuesta a los fluidos se deberá lavar por separado de otras prendas.

Si vomita en el inodoro, limpie todas las salpicaduras y tire de la cadena dos veces. Si vomita en una cubeta/cubo o algún recipiente, vacíe cuidadosamente el vómito en el inodoro sin que haya salpicaduras del contenido y tire de la cadena dos veces.

Los cuidadores deben usar guantes desechables dobles (dos pares) al tener contacto con cualquiera de sus secreciones corporales. Siempre deberán lavarse las manos con jabón y agua tibia, incluso si han usado guantes.

Si la persona que le atiende ha estado en contacto con cualquier fluido corporal, ésta debe lavar muy bien el área con jabón y agua caliente. Aunque no es probable que esto cause algún daño, trate de evitar el contacto con cualquier fluido corporal.

Si se usa ropa interior, pañales desechables para adultos o almohadillas sanitarias, colóquelas en doble bolsa de plástico. Cierre la bolsa y tirela al cesto de la basura.
























Referencias

- Carrington, C. (2013). Safe use of oral cytotoxic medicines. Australian Prescriber, 9-12.
- Diehna, L. (2016). Drug Information Handbook for Oncology (Vol. 14). Lexi-Comp Inc.
- Fernández, F. (2017). Estudio de adherencia y seguridad en pacientes a tratamiento con capecitabina. Farmacia Hospitalaria, 41(2), 204-221.
- Goodin, (2011). Safe handling of Oral Chemotherapeutic Agents in Clinical Practice. J Oncol Pract, 7(1), 7-12.
- Koehn, T. (2018). Chemotherapy Protocols: Current protocols and "Targeted therapies". Austria: Klimkum.
- Soto, A. (2016). PLM: Esquemas de quimioterapia (3 ed.). México: Litográfica Rímol.

(Cocco, 2022)

Calendario para la administración de capecitabina

SEMANA 1		SEMANA 2		SEMANA 3		SEMANA 4	
1	Fecha:  <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	2	Fecha:  <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	3	Fecha:  <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	4	Fecha:  <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?
5	Fecha:  <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	6	Fecha:  <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	7	Fecha:  <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	8	Fecha:  <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?
9	Fecha:  <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	10	Fecha:  <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	11	Fecha:  <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	12	Fecha:  <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?
13	Fecha:  <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	14	Fecha:  <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	15	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	16	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?
17	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	18	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	19	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	20	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?
21	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	22	Fecha:  <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	23	Fecha:  <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	24	Fecha:  <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?
25	Fecha:  <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	26	Fecha:  <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	27	Fecha:  <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	28	Fecha:  <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?

SEMANA 5		SEMANA 6	
29	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	30	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?
31	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	31	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?
32	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	32	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?
33	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	33	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?
34	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	34	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?
35	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	35	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?
36	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	36	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?
37	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	37	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?
38	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	38	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?
39	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	39	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?
40	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	40	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?
41	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	41	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?
42	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?	42	Fecha: <input type="checkbox"/> am <input type="checkbox"/> pm ¿Aparecen efectos secundarios?

 Día de tratamiento

 Día de descanso

Médico: _____

Teléfono: _____

Email: _____

Observaciones: _____

Su dosis de Capecitabina es:

500 Comprimidos de 500 mg

150 Comprimidos de 150 mg

7. ANÁLISIS DE RESULTADOS

El presente es un estudio, observacional, retrospectivo y transversal, por lo cual solo se observaron los eventos que ocurrieron durante el periodo 2017-2019, en los pacientes oncológicos, lo cual permitió conocer la frecuencia, y las características de los PRM y RNM de los pacientes tratados con capecitabina, e identificar aquellos factores de riesgo potencial que contribuyeron a su aparición.

La bibliografía consultada presenta porcentajes de prevalencia de PRM con una gran variabilidad, debido principalmente, a las diferencias en los métodos utilizados, la muestra y los conceptos de PRM. En aquellos artículos en los que se estudia de manera prospectiva se presentan resultados más altos que aquellos donde se realiza una revisión retrospectiva. (Sotoca, 2009). Además de que existen muy pocas investigaciones referentes específicamente a la población mexicana

En este estudio, el 58% (n=29) de los pacientes fueron mujeres, y el 42% (n=21) hombres. No se encontró una diferencia significativa entre los pacientes de un determinado género, y la presencia de un PRM; sin embargo estudios que evalúan los efectos del género en los parámetros farmacocinéticos, y farmacodinámicos, han encontrado diferencias entre ellos, y documentan un mayor riesgo de presentar un PRM en las mujeres que en hombres. (Sotoca, 2009) La distribución de los fármacos es un parámetro que se ve afectado, denotando que las mujeres tienen un mayor porcentaje de grasa corporal, y menor masa magra, que sus homólogos masculinos. Capecitabina es un profármaco hidrofílico (Altamente soluble en agua), y por lo tanto, se espera que se distribuya principalmente en el tejido muscular. (Ilich, 2016) Es por ello que las mujeres pudieran experimentar una incidencia significativamente mayor de toxicidad dependiente de la dosis, que los hombres

La población del presente estudio se encontraba dividida en un 50% (n=25) con personas mayores a 65 años, y 50% (n=25) menores. En general, la literatura acepta la edad de 65 años como límite para el comienzo de la vejez. Los pacientes ancianos presentan una mayor incidencia de PRM, que puede estar relacionada con el mayor uso de medicamentos, y las interacciones por la polifarmacia, así como los cambios propios de la edad en la farmacocinética; llegando a detectar una incidencia de PRM dos o tres veces superior en pacientes mayores de 65 años, que para otras edades. Sin embargo no se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa, en este estudio en relación a la presencia de un PRM en pacientes mayores de 65 años. (Covadonga, 2010)

Algunos de los cambios en la farmacocinética de capecitabina en un paciente mayor de 65 años, podrían ser: Modificación de la absorción gastrointestinal, ya que la acidez disminuyen con la edad, y como consecuencia el pH del contenido gástrico aumenta, y ello dificulta la absorción de ácidos débiles. Modificación en la distribución, ya que los fármacos hidrofílicos

que se distribuyen en la masa magra corporal principalmente, exhibirán una mayor concentración en ancianos. (Malgor, 2000)

Tipo de Cáncer. Como se mencionó anteriormente, el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente entre las mujeres en el mundo, y en México de acuerdo con el INEGI. En el presente estudio se encontró una mayor prevalencia del cáncer colorrectal (64%), seguido del cáncer de mamá (20%). De acuerdo con las estadísticas presentadas por Cervantes (2008), el CCR es la segunda causa principal de muerte por cáncer en México, y el tercero más frecuente dentro de la patología oncológica en la población general. Se postula que esta mayor prevalencia se debe a que, se trata de una patología que crece exponencialmente en México, debido a la adopción de malos hábitos dietéticos, y el mantenimiento de costumbres perjudiciales, tales como el tabaquismo y el alcohol. (Cervantes, 2008)

El cáncer de páncreas mostró una menor incidencia en el estudio (16%), lo cual concuerda con la literatura, ya que figura en el 13° lugar de morbilidad según GLOBOCAN. Cabe destacar que varios autores concuerdan que este tipo de cáncer es uno de los tumores sólidos más agresivos, debido a que este suele invadir y dañar tejidos cercanos, o colarse en el flujo sanguíneo o el sistema linfático. Además por la localización de la glándula pancreática, impide que los tumores más pequeños sean detectados durante inspecciones de rutina. (Franssen, 2011)

En el gráfico 1 se muestra la distribución de la muestra por género y por tipo de cáncer, mostrando que para el CCR se presentó una mayor incidencia en los hombres, lo cual concuerda con la literatura la cual nos dice que, en general, el riesgo de padecer CCR en el transcurso de la vida es de aproximadamente 1 en 23 para los hombres y de 1 en 25 para las mujeres, denotando que el riesgo es ligeramente menor en las mujeres que en los hombres. (ACS, 2022)

Comorbilidades. La comorbilidad más prevalente en el estudio, fue la HTA, representado el 22% (n=20), lo cual concuerda con lo especificado por el INEGI en 2018, el cual menciona que es la enfermedad que más afecta a la población mexicana. Al estudiar la relación entre el riesgo de sufrir un PRM en función de si el paciente presentaba un mayor número de enfermedades, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p=0.32).

Las enfermedades hematológicas en el presente estudio ocupan el segundo lugar en prevalencia con el 13% (n=12), del cual destaca la presencia de Anemia, esto se puede explicar ya que la literatura denota que entre el 30 y el 90% de los pacientes con cáncer presentan anemia, ya que la progresión del tumor, y su tratamiento pueden ser los causantes de ésta condición. (Giraldo, 2019).

La DM2 12% (n=11) fue la tercera comorbilidad más frecuente en el estudio, siendo que el INEGI la postula como segunda comorbilidad más frecuente en México. Hay escasos estudios que analicen las enfermedades crónicas como factor de riesgo para presentar un

PRM, sin embargo Climente 2005, indica que los pacientes con DM2 presentan un mayor riesgo de sufrir un PRM que la población no diabética. (Climente M. , 2005)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=1$) entre los pacientes que sufren una IH o IR, con el riesgo a presentar un PRM. A pesar de su fuerte implicación en la farmacocinética y farmacodinamia del fármaco, estos resultados coinciden con los publicados por Caamaño (2005), citado por Covadonga (2010). Sin embargo, según evaluaciones farmacocinéticas presentadas por la EMA en pacientes con cáncer, y a su vez con insuficiencia hepática leve a moderada causada por metástasis hepáticas la biodisponibilidad y la exposición al 5-FU puede aumentarse en 60%, si se compara con pacientes sin IH. Por lo anterior se deberá ser monitorizar la función hepática (Prueba de bilirrubinas, AST y ALT etc.) al administrar capecitabina en estos pacientes, ya que se desconoce el efecto de la disfunción hepática grave sobre capecitabina. (EMA, 2019) (Pharma, 2021)

Número Medio De Medicamentos. Respecto a la medicación tomada por los pacientes durante su tratamiento con capecitabina, se observó que el grupo más frecuente corresponde a los que recibieron 5 a 9 medicamentos 58% ($n=29$). Estos datos coinciden con los publicados a nivel hospitalario por Mjorndal 2002, quien detectó una media de administración de 6 medicamentos por paciente. (Covadonga, 2010)

La quimioterapia se asocia irremediablemente con efectos secundarios de gravedad variable que deben ser prevenidos, monitorizados y tratados. La premedicación antes de la quimioterapia consiste en regímenes farmacológicos para evitar reacciones adversas, o reacciones de hipersensibilidad no deseados. (Rivero, 2010) La premedicación inevitablemente causa que el número de medicamentos al momento de la quimioterapia aumente. Por esto, el 92% ($n=46$) de los pacientes en el presente estudio consumían más de 5 medicamentos; sin embargo al ser esta de una dosis única previa a la quimioterapia, no se consideró para la definición de polimedicación.

El 36% ($n=18$) de los pacientes se encontraban polimedicados, esto de acuerdo con el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud de España 2009, denotando que en un paciente polimedicado, la adherencia decae por la complejidad del régimen terapéutico; además los efectos adversos, y las interacciones farmacológicas también aumentan. (Barroso, 2011) Sin embargo no se encontró una diferencia estadística significativa ($p=1.0$), entre los pacientes polimedicados y los que no, en relación a la aparición de un PRM.

Aunque la polimedicación ha sido identificada por algunos autores como uno de los principales factores de riesgo de morbilidad, existe controversia en este sentido, ya que varios autores, no consiguen demostrar estadísticamente ninguna relación en relación a la aparición

de un PRM. (Covadonga, 2010) Mjorndal indica que el número medio de medicamentos consumidos por pacientes que presentan un PRM es superior a 7. (Mjorndal, 2002)

Terapia Farmacológica. La terapia adyuvante con capecitabina representó del 86% (n=43) de las líneas de tratamiento en el presente estudio. De acuerdo al meta análisis realizado por Huo (2021), la quimioterapia neoadyuvante, y adyuvante combinada con capecitabina mejoró significativamente tanto la supervivencia libre de enfermedad, como la supervivencia en pacientes con cáncer de mama. De igual manera Twelves (2012) denota que la capecitabina es una alternativa eficaz al 5-FU intravenoso más leucovorin, en el tratamiento adyuvante del CCR.

Del total de los esquemas antineoplásicos revisados en este estudio con capecitabina, un 92% (n=46) presentaban un esquema en combinación. Según Gale (2020), los fármacos contra el cáncer son más eficaces si se administran combinados. El motivo principal de esta terapia es el de administrar fármacos que actúen mediante diversos mecanismos, de modo que se reduzca la probabilidad de que las células cancerosas se vuelvan resistentes. Cuando se combinan fármacos con distintos efectos, cada fármaco puede administrarse a su dosis óptima sin que haya efectos secundarios intolerables. (Gale, 2020). A menudo, el estadio y el tipo de cáncer determinan si es necesario administrar un tratamiento único, o una terapia combinada.

El esquema más frecuente 40% (n=20) entre los pacientes del estudio fue el XELOX, el cual es un régimen de quimioterapia combinada que se usa para tratar el CCR, lo cual concuerda con la incidencia encontrada en este estudio. La resección quirúrgica, seguida de quimioterapia adyuvante con fluoropirimidina se ha establecido como el tratamiento estándar para la enfermedad de colon localmente avanzada. Además, varios ensayos controlados aleatorios han demostrado que la quimioterapia adyuvante con oxaliplatino, en combinación con una fluoropirimidina mejora la supervivencia de los pacientes. (Aranda, 2004)

El 30% (n=15) de los pacientes tenían un esquema de capecitabina + inmunoterapia, dentro los que destacan aquellos a los que se les asoció un mAb 28% (n=14). De acuerdo con Dumeivy (2018), los mAb usados en la terapia del cáncer han causado un inmenso impacto en el tratamiento oncológico. Aunque sus respuestas en diferentes enfermedades como la monoterapia son moderadas, en combinación con los tratamientos antineoplásicos han demostrado que contribuyen a un aumento de la supervivencia libre de enfermedad, y de la supervivencia global.

De acuerdo con la Sociedad Española de oncología médica, hay tres anticuerpos monoclonales aprobados para el tratamiento del CCR, son el bevacizumab, el cetuximab y el panitumumab. En el tratamiento del cáncer de mama se utilizan muchos tipos de terapias dirigidas. Los mAb autorizados para el tratamiento del cáncer de mama son el trastuzumab,

el pertuzumab, y el bevacizumab. Los inhibidores de TC, que se utilizan en el cáncer de mama, son el lapatinib y el neratinib.

El uso del bevacizumab (7.5 mg/kg IV día 1, cada 21 días), representó el 22% (n=11) de los mAb utilizados en los diferentes esquemas en combinación con capecitabina. Este mAb inhibe la función de la proteína natural VEGF, y de esa forma limita la irrigación sanguínea de los tumores, así como la oxigenación y nutrición necesarias para su crecimiento. De acuerdo con la literatura se ha observado que la adición de bevacizumab a la quimioterapia mejora las tasa de respuesta en un 10% de la respuesta tumoral, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en el cáncer colorrectal metastásico. (Cué, 2004)

El 2% (n=1) de los pacientes del estudio utilizaban cetuximab (400 mg/m² dosis de carga día 1, 250 mg/m² dosis de mantenimiento, día 8) y el panitumumab (6mg/kg IV durante 14 días), los cuales son mAb que se dirigen al EGFR utilizados, y participan en las vías de señalización celular que controlan la multiplicación, y supervivencia de las células tumorales. Se ha demostrado que la introducción de inhibidores de EGFR, es un elemento eficaz para mejorar la tasa de respuesta, y la supervivencia libre de progresión. (Martínez, 2010) Ambos fármacos aún se encuentran en estudios clínicos para su uso en conjunto con Capecitabina.

De igual manera el 2% (n=1) de los pacientes utilizaron lapatinib (1250 mg c/24 hrs, día 1 a 21), sin embargo este es un inhibidor de la TC oral, utilizado en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER-2+ tras el fallo con trastuzumab; el cual actúa al inhibir la función de dos tipos de TC, el EGFR y el receptor del HER-2.

La terapia de combinación docetaxel (75 mg/m² IV día 1, cada 21 días) + Capecitabina (1000 mg/m² cada 12 horas, día 1 a 14) se presentó en el 6% (n=3) de los pacientes. Cabe destacar que este esquema actualmente ya que no se usa comúnmente en la práctica clínica, ya que fue revisado por el Comité de referencia de oncología médica en Australia, y se decidió discontinuar este protocolo ya que se postula que existen alternativas más seguras disponibles. (Evi Q, 2021)

Este esquema se utilizaba en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama tras el fracaso de la quimioterapia, la cual debe haber incluido una antraciclina. Las antraciclinas se consideran un estándar en la quimioterapia de primera línea para cáncer de mama metastásico, lo cual plantea el problema de qué tratamiento citotóxico utilizar en pacientes que no responden a estos medicamentos, debido a la resistencia durante la terapia para el cáncer de mama. (EMEA, 2005) Las 3 pacientes en el presente estudio tenían el antecedente de haber estado en tratamiento con el esquema AC (Doxorrubicina + ciclofosfamida).

La monoterapia farmacológica indica que se utiliza un solo medicamento para el tratamiento de una enfermedad, este representó el 8% (n=4) del total de los esquemas con capecitabina. Dentro de este, destacó un paciente el cual utilizó capecitabina en monoterapia a dosis metronómicas con diagnóstico de cáncer de mama metastásico. La terapia metronómica es

una alternativa para los pacientes con cáncer, el cual se fundamenta en un tratamiento continuo con dosis bajas. Capecitabina en dosis metronómica consiste en 650 mg / m² dos veces al día de forma continua durante un año, como terapia de mantenimiento. (Banys, 2016)

Este tipo de terapia reduce la toxicidad, y elimina la necesidad de tratamientos de soporte, por lo tanto, el empleo de esta modalidad de tratamiento en pacientes con enfermedad metastásica resulta de gran interés. Según Wang (2020), la quimioterapia metronómica ha demostrado eficacia antitumoral, al inhibir la angiogénesis, y estimular las respuestas inmunitarias para reducir las metástasis tumorales. Debido a que capecitabina es un citostático administrado por vía oral, altamente eficaz y bien tolerado para el cáncer de mama metastásico, es potencialmente un fármaco ideal para la administración metronómica. (Leiser, 2020)

La posología de capecitabina en monoterapia para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico o cáncer de mama localmente avanzado es de 1250 y 850 mg/m², y cuando se administra en combinación debe ajustarse a 1000 mg/m², administrado dos veces al día (por la mañana y la noche; equivalente a una dosis diaria total comprendida entre 2500 y 1700 mg/m²; y en combinación 2000 mg/m²) durante 14 días, seguidos de un periodo de descanso de 7 días. Este período de 21 días es un ciclo de tratamiento. De acuerdo con la FDA, el tratamiento adyuvante con capecitabina comprende en promedio un periodo total de 8 ciclos, o hasta progresión o desarrollo de toxicidad inaceptable en la enfermedad metastásica. (Climente M. , 2019) (Zielinski, 2010)

La indicación para cáncer de páncreas esta fuera de la ficha técnica de capecitabina, (EMA, 2019) sin embargo, la posología recomendada en monoterapia se toma en base al ensayo clínico fase III publicados por Schilsky (2002): Capecitabina 830 mg/m² cada 12 horas, o 1660 mg/m² cada 24 horas durante 21 días en ciclos de 28 días, y en combinación con gemcitabina 1000 mg/m² los días 1,8 y 15 del ciclo, durante 6 ciclos, por 6 meses. Neoptolemos 2017 menciona que la combinación adyuvante de gemcitabina y capecitabina es el nuevo estándar de atención después de la resección del adenocarcinoma pancreático aumentando significativamente la supervivencia general en comparación con gemcitabina en monoterapia. (Neoptolemos, 2017)

PRM. Como se mencionó anteriormente, los PRM y RNM se clasificaron de acuerdo con lo establecido en el tercer consenso de Granada; a partir de esto se identificaron 69 PRM, con un promedio de 1.6 PRM por paciente. Lo anterior concuerda con la investigación realizada por Villagra (2017), en la cual se identificaron en promedio de 1.5 a 1.8 PRM. De los 50 pacientes incluidos en el estudio, solo 3 (n=6%) mostraban una terapia segura durante su tratamiento con capecitabina, sin embargo se plantea que estos pacientes sigan en vigilancia.

Con la información obtenida el farmacéutico debe priorizar los PRM detectados en función de la gravedad, para establecer un plan de actuación. La gravedad evaluada de los PRM, de acuerdo con el programa de AF, denota que el 62% (n=43) de estos provocarían un daño reversible que requeriría modificación del tratamiento, dentro de los cuales están las interacciones farmacológicas, error en la prescripción, y duplicidad. Aquellos PRM que requeriría tratamiento adicional, ingreso hospitalario o aumento de la estancia, serían en aquellos que presentaron RAM, y una contraindicación al tratamiento con capecitabina. Los PRM que no provocarían daño o que provocarían daño reversible que requeriría aumento de monitorización a la terapia, fueron aquellos pacientes que presentaban un incumplimiento en su farmacoterapia 9% (n=6). El plan de actuación para los PRM, se detalla en el análisis de cada uno de ellos.

El tipo de PRM que se presentó con mayor frecuencia 49% (n=34) fueron las interacciones farmacológicas, esto puede explicarse ya que el 92% (n=46) de los pacientes en este estudio consumen más de 5 medicamentos, y de acuerdo con Calla (2019), al estar en tratamiento con una mayor cantidad de fármacos hay más probabilidades de que se presente una interacción farmacológica. Este PRM podría desencadenar un problema en la efectividad de la terapia; ya que las interacciones predominantes encontradas en este estudio fueron entre capecitabina y los IBP, los cuales afectan la farmacocinética de capecitabina, y por consiguiente la biodisponibilidad de esta. (Calla, 2019)

Para la categoría de PRM de características personales 4% (n=3), se analizó junto con la categoría de dosis, y/o duración no adecuada 4% (n=3), ya que al establecer el esquema de quimioterapia con capecitabina si no se tomó en cuenta la depuración renal, esto conllevaría a que la dosis no sea adecuada. Como se mencionó anteriormente en pacientes con una CrCL moderada, se recomienda una reducción de la dosis del 75% de capecitabina; sin embargo esto no se tomó en cuenta para tres pacientes con dosis de 1250 mg/m². Cabe destacar que en pacientes con insuficiencia renal moderada no es necesaria una reducción de dosis para una dosis inicial de 1000 mg/m², pero se deberá hacer un monitoreo renal. En estos casos se recomiendan realizar pruebas de función renal: creatinina sérica, depuración de creatinina, y nitrógeno ureico. (Shindoh, 2006).

En el 6% (n=4) de los pacientes, el esquema con capecitabina estaba contraindicado denotando que 2 de ellos presentaban una IR severa, y dos pacientes alteraciones en el recuento basal de neutrófilos <1.5 x 10⁹/L y recuento de trombocitos <100 x 10⁹/L.

Aquellos pacientes con IR severa son propensos a acumular una mayor dosis de fármaco, lo que favorece la aparición de efectos secundarios asociados a la medicación. Un análisis de datos de seguridad realizado en pacientes con IR, tratados con capecitabina en monoterapia mostró un incremento en la incidencia de las reacciones adversas relacionadas a este, frente a los pacientes con función renal normal. (EMA, 2019) La literatura denota que el perfil de seguridad de capecitabina es desfavorable cuando el CICr es menor de 30 mL/minuto, por lo

que se desaconseja su utilización. (Shindoh, 2006) A pesar de esto, se debe evaluar el riesgo-beneficio en cada paciente; de acuerdo con el estudio publicado por Hoff en 2001, capecitabina oral fue más activa que el 5-FU / leucovorín (LV) en la inducción de una respuesta tumoral, siendo este uno de los esquemas más empleados para el cáncer colorrectal. El tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad, y la supervivencia fueron equivalentes para la capecitabina en comparación con el grupo de 5-FU / LV; además capecitabina demostró beneficios clínicamente significativos sobre el 5-FU / LV en términos de tolerabilidad.

Dos pacientes en este estudio presentaban alteraciones hematológicas graves, esto se debe a que las células más afectadas por el efecto citotóxico de la quimioterapia son aquellas que comparten características con las células tumorales, especialmente la multiplicación celular a gran velocidad, como son las de la médula ósea. A pesar de que capecitabina este asociada a una baja mielosupresión, la literatura denota que los pacientes con un recuento bajo de neutrófilos y trombocitos no deberán ser tratados con capecitabina. Los neutrófilos son de suma importancia en la contención de infecciones, y el primer elemento celular en la cascada inflamatoria. Las plaquetas juegan un papel importante en la coagulación de la sangre, por lo que la trombocitopenia pone al paciente en un mayor riesgo de sangrado. En aquellos dos pacientes con el recuento de neutrófilos y trombocitos bajos, se deberán tratar con factores estimulantes de colonias de los granulocitos como el Filgrastim, y re-evaluar el uso de capecitabina. Este PRM de contraindicación puede propiciar a que el paciente sufra un problema seguridad, más específico, un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.

En un paciente del presente estudio se identificó un error en la prescripción 2% (n=1) en su tratamiento con el esquema XELOX, en el cual se prescribió “*Oxaliplatino 130 mg/m² cada 12 horas*” lo cual no concuerda con lo reportado en los protocolos de tratamiento. En el esquema XELOX, el oxaliplatino se administra 130 mg/m² en el día 1, y después de 3 semanas o 21 días, se administra la siguiente dosis de oxaliplatino. Este error se atribuye a una mala transcripción de la indicación por parte del médico, denotando la importancia del farmacéutico en la validación de la prescripción médica, ya que en el PFT se tiene la evidencia de que solo se administró en el día 1, y no cada 12 horas.

Durante la conciliación farmacológica de los pacientes realizada a través del análisis SOAP, se identificó duplicidad 3% (n=2) en la terapia de dos pacientes. Se consideró que existe una duplicidad cuando en un plan farmacoterapéutico se encuentran dos medicamentos con el mismo principio activo, o diferentes principios activos con la misma acción farmacológica, y cuya asociación no aporta ventajas a la terapia. Al ingresar al hospital se le cuestiona a los pacientes si están en tratamiento con algún medicamento, uno de ellos mencionó estar en tratamiento con los medicamentos *Cloisone* y *Sinemet*, los cuales presentan el mismo principio activo levodopa y carbidopa 250 mg, 25 mg, por lo cual se recomienda suspender alguno de estos. De igual manera se presentó que un paciente reportaba estar en tratamiento

con *Nexium* (Esomeprazol) y *Pantozol* (Pantoprazol), ambos IBP. Se confirma que la presencia de estas duplicidades, fueron producidas tras recibir atención en distintos niveles asistenciales, es por ello que la prescripción por principio activo es recomendable ya que, en ocasiones, el desconocimiento de los nombres comerciales conduce a duplicidades en los tratamientos; de igual manera se recomienda actualizar los registros, y coordinar la atención entre los distintos profesionales y niveles asistenciales involucrados. Este PRM, puede generar en los pacientes un efecto de medicamento innecesario en la terapia.

El incumplimiento farmacológico 9% (n=6) se presentó como incumplimiento intencionado, por omisión de dosis de capecitabina, así como no asistir a la administración del esquema intravenoso; el incumplimiento no intencionado se presentó debido a los efectos adversos producidos por la quimioterapia. De acuerdo con Covadonga (2010), el incumplimiento o mala adherencia terapéutica es uno de los factores más frecuentes asociados a la aparición de RNM. Este PRM de incumplimiento pudiese desencadenar un problema de necesidad en la farmacoterapia, ya que un problema de salud no es tratado.

En 2012, Bhattacharya realizó un estudio sobre la adherencia en pacientes tratados con capecitabina, en donde se evidencia que los pacientes son primordialmente adherentes, y consideran necesaria la terapia; sin embargo, el estudio menciona que es necesario centrarse más en asesorar a los pacientes sobre su tratamiento, y los procesos involucrados en su monitoreo, ya que la falta de información podría estar relacionada con un aumento de preocupaciones por parte del paciente sobre su terapia oncológica, y un posible incumplimiento.

Debido a lo expuesto anteriormente, se decidió elaborar material que contenga información, y precauciones sobre el uso adecuado de capecitabina, la cual permita ofrecer una oportunidad de mejora en la farmacoterapia de los pacientes, promoviendo así un mejor conocimiento de la terapia, objetivo del tratamiento, posibles efectos secundarios, seguridad e implementación de medidas de autocuidados para el paciente y las personas cercanas en su entorno; con lo cual se pueda mejorar la adherencia, y los resultados del tratamiento.

RNM. De acuerdo con lo establecido en el tercer consenso, no siempre se consiguen resultados positivos en la salud de los pacientes, sino que en ocasiones la farmacoterapia provoca daños adicionales, además de no conseguirse los objetivos terapéuticos buscados. En el presente estudio se identificaron 15 RNM, los cuales en su 100% fueron de seguridad en donde el paciente sufrió un problema de salud dependiente de la dosis. Este RNM tiene origen en los PRM de sospechas RAM a capecitabina. La monitorización frecuentemente con ajustes de dosis acordes a la toxicidad, supondría una forma de corregir este tipo de RNM; sin embargo cabe destacar la idiosincrasia de cada uno de los pacientes.

De acuerdo con lo reportado en la literatura, casi todos los pacientes experimentan efectos adversos leves o moderados en algún momento del tratamiento, y una minoría significativa desarrolla toxicidad severa. La toxicidad asociada a la quimioterapia es de extrema importancia dado que puede limitar las estrategias terapéuticas, así como influir negativamente en la calidad de vida percibida de los pacientes. (Pellicer, 2018) De acuerdo con estudios, como el de Ilich en 2016, han informado sobre los parámetros clínicos para la predicción de la toxicidad relacionada con la fluoropirimidina, en el cual se encontró que datos demográficos como el sexo femenino, y la edad avanzada se asociaban con una mayor incidencia de toxicidad debido al tratamiento con una fluoropirimidina, es por ello que se deberá monitorizar con mayor detenimientos aquellas pacientes que cumplan con estas características.

SRAM. En el presente estudio, solo se evaluaron aquellas SRAM correspondientes a capecitabina, esto de acuerdo con lo señalado en el expediente médico de cada paciente; si esta no estaba adjudicada a un fármaco en específico, se evaluó la frecuencia con los otros fármacos del esquema si fuese el caso. Además de que solo se tomaron en cuenta solo aquellas de causalidad probable o definitiva, de acuerdo con el algoritmo de Naranjo.

Según los criterios establecidos por Rawlins y Thompson para la clasificación de las RAM, el 96% (n=20) de las RAM fueron de tipo A. Lo cual concuerda con lo reportado en la literatura, en donde el 80% de las reacciones adversas a medicamentos son dosis dependientes.

El 4% (n=1) de las RAM, fue de Tipo B, siendo esta por un reporte de alergia a capecitabina, el cual se presentó con “Rash” tras la administración de este. La literatura denota que prevalencia de estas RAM es mal conocida, sin embargo, la mayoría de autores aceptan porcentajes entre el 6 y el 10%. Estas reacciones tienen características independientes de las acciones propias del medicamento, dependientes de una respuesta anómala del paciente; pueden deberse a intolerancia, idiosincrasia o hipersensibilidad resultante de una respuesta inmune, lo cual explica el bajo porcentaje obtenido comparado con la literatura, además de que la población del estudio ha sido pequeña, en comparación con otros estudios similares. (Covadonga, 2010)

Como se mencionó anteriormente, el principal esquema en combinación con capecitabina que se encontró en este estudio fue el esquema XELOX. La asociación de capecitabina con otros fármacos antineoplásicos con el fin de mejorar la efectividad, puede conllevar al incremento, y potenciación de ciertos efectos adversos, así como poner en manifiesto toxicidades específicas de los fármacos concomitantes. Dentro de las RAM más frecuentes en el esquema XELOX, están las alteraciones gastrointestinales, SMP, y toxicidad hematológica, lo cual concuerda con las principales SRAM encontradas en este estudio, las cuales fueron de tipo gastrointestinal, en donde destaca la diarrea, vómito, náuseas, y el dolor abdominal.

La diarrea se presentó en el 29% (n=6) de los pacientes, denotando que se trata de una de las complicaciones más frecuentes en pacientes que reciben quimioterapia. Puede producir tanto disminución de la calidad de vida del paciente, como complicaciones médicas por la pérdida de líquidos, y alteraciones electrolíticas. El tratamiento a realizar va a depender del grado de severidad de la diarrea, el cual se evalúa en función del número de deposiciones por día. Los pacientes con diarrea leve, y sin factores de riesgo pueden ser tratados ambulatoriamente con antidiarreicos orales; mientras que los que presentan diarrea grave necesitarán tratamiento hospitalario. (Blasco, 2019) Solo dos pacientes en el estudio presentaron una diarrea G3, por lo cual ingresaron al hospital, y requirieron el uso de antidiarreicos, y reposición electrolítica. El dolor abdominal se presentó en 1 paciente (5%), el cual puede preceder a la aparición de diarrea, ya que el paciente de igual manera el paciente presentó RAM de diarrea y vómito

Las náuseas 9% (n=2) y vómito 19% (n=4), fueron la segunda SRAM más frecuentes en este estudio. Están dentro de los efectos adversos de la quimioterapia que más ansiedad provocan en los pacientes, teniendo una gran repercusión sobre la calidad de vida y obligando, en algunos casos, a posponer, cambiar o suspender los tratamientos. Los fármacos antieméticos suprimen o alivian los vómitos y la sensación de náusea, y se clasifican según el receptor con el cual interactúan. (Blasco, 2019) No todos los citostáticos poseen el mismo potencial emetógeno, cabe destacar que según la clasificación de la NCCN Guidelines, capecitabina tiene un bajo riesgo (10-30%) de frecuencia de emésis, mientras que el oxaliplatino tiene un riesgo moderado (30-90%) (Hesketh, 1999) Los antieméticos utilizados por los pacientes en este estudio fueron en su mayoría ondasetrón 8 mg IV, y fosaprepitant 150 mg IV. El aprepitant es un antiemético que pertenece a la familia de los antagonistas de la sustancia P, sus efectos se deben al bloqueo del receptor de neurokinina 1 (NK1); mientras que el ondansetrón es un antagonista selectivo de los receptores 5HT-3. Los agentes quimioterapéuticos pueden causar la liberación de 5HT en el intestino delgado, lo que inicia un reflejo de vómito por la activación de aferentes vagales por medio de los receptores de la 5HT3, por lo que ondansetrón bloquea el inicio de este reflejo. (Braun, 2016)

Un paciente (2%) se encontraba en tratamiento con el esquema cisplatino + capecitabina, denotando que el poder de emésis del cisplatino es mayor, comparado con capecitabina. Los regímenes que contienen cisplatino se consideran de alto riesgo, ya que aparecen vómitos en más del 90% de los pacientes, esto de acuerdo con la NCCN. La profilaxis para estos fármacos altamente emetógenos son: corticoides + antagonistas del receptor de la serotonina + antagonistas del receptor NK1. El paciente se encontraba pre-medicado con dexametasona 12 mg IV + fosaprepitant 150 mg IV + palonosetrón 0.25 mg IV, lo cual concuerda con la literatura.

Según la literatura se asocia al uso de capecitabina una cardiotoxicidad con una incidencia menor al 0.1%, incluido en esto la prolongación del QT. Esto toma relevancia, ya que en el presente estudio se presentó en 8 pacientes, una interacción entre el ondansetrón y el oxaliplatino utilizado en el esquema XELOX, teniendo como mecanismo de la interacción,

una prolongación del intervalo QT. (EMA, 2019) Por lo cual se recomienda un monitoreo cardíaco (Electrocardiograma).

El SMP se presentó en el 19% (n= 4) de los pacientes, denotando que es un bajo porcentaje de aparición en comparación a lo reportado en literatura (50-68 % de los pacientes), siendo que esta denota el SMP, es el efecto adverso más frecuente asociado al tratamiento con capecitabina en monoterapia. (Gutierrez, 2009) Lo cual se atribuye a que el esquema en monoterapia con capecitabina solo se presentó en el 8% (n=4) de la población; la mayor frecuencia del SMP en monoterapia, se debe probablemente a la mayor dosis de capecitabina empleada en dicho esquema, en comparación al esquema XELOX.

El SMP se manifiesta en los pacientes con disestesia y hormigueo en manos y pies, que aparece 2 a 12 días después del tratamiento. Estos síntomas pueden progresar y formar edemas y placas eritematosas violáceas, y en casos más graves puede aparecer descamación, ulceración y necrosis de la epidermis. El síndrome persistente o grave de manos y pies (grado 2 y superior) puede conducir a la pérdida de huellas digitales, que podrían afectar la identificación del paciente. (Gutierrez, 2009)

Su mecanismo patogénico se desconoce, sin embargo, las teorías que aborda la HFS asociada con capecitabina son:

1. Los queratinocitos en la piel pueden tener niveles mejorados de la enzima timidina fosforilasa (TP), y los niveles bajos de DPD, esto podría conducir a la acumulación del metabolito de capecitabina, lo que aumentaría la probabilidad de desarrollar HFS.
2. Reacción de inflamación local, desencadenada por la acumulación de metabolitos antineoplásicos excretados por vía écrina (glándulas sudoríparas), o extravasación microcapilar de las palmas y plantas depositados en el estrato córneo, que causan una reacción citotóxica directa.
3. Los vasos sanguíneos en las palmas de las manos y/o las plantas de los pies se rompen debido a un aumento de la vascularización, la presión y la temperatura en las manos y los pies. (Gutierrez, 2009)

El principal manejo del SMP en grados >2 , en el esquema con capecitabina, es la disminución o interrupción de la terapia. El tratamiento del SMP va dirigido al alivio de los síntomas mediante medidas no farmacológicas tópicas como emolientes, de igual manera el uso de corticoides tópicos ha sido útil para profilaxis, y tratamiento del SMP, ya que reduce la inflamación; sin embargo, su uso a largo plazo no es recomendable por sus reacciones adversas locales. (Reyes, 2010)

Se reportó en la historia clínica de un paciente neutropenia 5% (n=1) y trombocitopenia 5% (n=1) grave, con esquema XELOX. De acuerdo con Sánchez (2019), existe una mayor frecuencia de neutropenia y trombocitopenia en pacientes tratados con capecitabina en combinación con oxaliplatino, se postula que esto se debe a la toxicidad acumulada de dos

fármacos antineoplásicos. Estas RAM tuvieron una incidencia del 10% (n=2). Como se mencionó anteriormente una de sus consecuencias es la interrupción de la quimioterapia, situación que afecta la respuesta de los pacientes oncológicos, y su calidad de vida. (Sánchez, 2019) Asimismo, produce un incremento en los costos de la atención médica.

Para prevenir la incidencia, y disminuir la neutropenia y trombocitopenia post-quimioterapia se utilizan factores estimulantes de colonias de granulocitos, como el Filgrastim. (Blasco, 2019)

La aparición de alteraciones hepáticas en pacientes en tratamiento con capecitabina se considera como una reacción adversa frecuente. La bilirrubina conjugada se elimina a través de los glomérulos renales, y en caso de insuficiencia renal las concentraciones de bilirrubina pueden incrementarse, esto de acuerdo con el Hospital General de México. (HGM, 2021) La administración de capecitabina deberá interrumpirse si se presentan incrementos en los niveles de bilirrubina, relacionados con el tratamiento, > 3.0 mg/dl veces del límite superior de normalidad. (EMA, 2019) De acuerdo con la literatura, la hiperbilirrubinemia aparece con una frecuencia del 3%, denotando que en el presente estudio tuvo una mayor frecuencia 9% (n=2), lo cual puede atribuirse a que todos los pacientes con hiperbilirrubinemia presentaban una CrCl moderada, aun así cabe denotar, que la población en este estudio es pequeña.

La severidad puede definirse como la probabilidad de que acontezca un resultado adverso durante el curso de una enfermedad o condición, y la gravedad de un paciente está determinada por la severidad de las diferentes enfermedades que padece, y por la interacción entre ellas, por ello la severidad expresa el peso total de enfermedad en un paciente dado.

Las RAM clasificadas de acuerdo con su gravedad y severidad, denotan que el 81% (n=17) de estas, fueron catalogadas como de una severidad moderada, además ser no graves. Aquellas RAM clasificadas como graves 19% (n=4), fueron también catalogadas como severas. Entre estas se encuentra dos pacientes con diarrea G3, en la cual se presentan 7 o más deposiciones al día que su valor de referencia, y como se mencionó anteriormente, requirió tratamiento a nivel hospitalario. Uno de estos pacientes refiere en su expediente médico que *“Únicamente tolero por dos días capecitabina, y lo suspendió por sintomatología, por lo que decide acudir al servicio de urgencias del hospital.”* Otro paciente presentó problemas hematológicos, trombocitopenia y neutropenia G2.

Varios autores denotan que el realizar una entrevista farmacoterapéutica favorece la obtención de información sobre el motivo de ingreso, y el consumo de fármacos previos a la hospitalización, lo que facilita el disponer de datos para poder establecer una relación causal entre el fármaco, y la RAM. (Ilich, 2016) (Villagra, 2017)

Interacciones. Mediante la base de datos Micromedex se identificaron 36 interacciones farmacológicas, durante el tratamiento antineoplásico de los pacientes tratados con

capecitabina; sin embargo de acuerdo al algoritmo de probabilidad de Horn, solo el 94% de ellas fueron probables (n=34).

De acuerdo con la literatura, el número de interacciones farmacológicas con fármacos citotóxicos ha aumentado. Esto se debe, en parte, al aumento de la prescripción de tratamientos combinados con fármacos citotóxicos, y al uso de medicamentos concomitantes. Los fármacos citotóxicos tienen rangos terapéuticos estrechos, y cambios en el perfil farmacocinético o el comportamiento farmacodinámico de estos fármacos pueden influir significativamente en la eficacia o la toxicidad del tratamiento. (Jansman, 2005)

Del total de las interacciones farmacológicas, el 88 % (n=30) de estas se dio entre la capecitabina y los IBP, tales como omeprazol 53% (n=18), pantoprazol 12% (n=4), esomeprazol 17% (n=6), y dexlansoprazol 6% (n=2). El uso simultáneo de los IBP + capecitabina puede resultar en una reducción de la biodisponibilidad de capecitabina, reduciendo la eficacia antitumoral de esta. El mecanismo probable de esta interacción es por la disminución de la solubilidad y absorción de capecitabina, debido al aumento del pH del tracto gastrointestinal superior, causado por los IBP. (Micromedex, 2020) Los IBP son fármacos que reducen la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo altamente selectivo. Inhiben específicamente la bomba de hidrogeniones en la célula parietal gástrica. De acuerdo con el estudio retrospectivo publicado por Sun (2016), expone que capecitabina alcanza su concentración plasmática máxima aproximadamente 1.5 horas después de la administración, lo que sugiere que probablemente se disuelve rápidamente, y se absorbe predominantemente en el tracto gastrointestinal superior. Con su constante de disociación de 1.92, nos denota que es una molécula sensible a los cambios en el pH a nivel gástrico, sobre todo en el que reducciones sustanciales de la acidez gástrica pueden conducir a una menor disolución del fármaco y, por consiguiente, a una menor absorción en la circulación sistémica; por lo cual produce que varíe la exposición al fármaco ocasionando una respuesta terapéutica insuficiente. De acuerdo a la revisión retrospectiva realizada por Sun (2016), la coadministración de capecitabina en monoterapia con un IBP en cualquier momento, se asoció con un mayor riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer colorrectal en estadio temprano, así como a una reducción significativa de la eficacia de capecitabina. Los pacientes que tomaron un IBP concurrente mientras estaban en tratamiento con capecitabina tuvieron una disminución significativa en la tasa de supervivencia libre de recurrencia a 5 años (74% vs 83%) en comparación con los pacientes que no tomaron un IBP. (Sun, 2016)

Para los pacientes tratados con capecitabina y los IBP, la literatura recomienda suspender el uso de estos o ajustar los regímenes de capecitabina oral a 5-Fluorouracilo parenteral para evitar esta interacción. (Chu, 2016)

La interacción farmacocinética capecitabina + alopurinol se presentó en dos pacientes (6%), los cuales tenían una dosis de mantenimiento de 300 mg/24 h. El alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa, el cual reduce la producción de ácido úrico al inhibir las reacciones

bioquímicas que conducen a su formación. Esta IF disminuye la conversión de capecitabina a sus metabolitos activos, 5- FdUMP y 5-FUTP, lo que puede disminuir la eficacia del tratamiento. (Micromedex, 2020) La Agencia Europea del Medicamento (EMA), en la ficha técnica de este fármaco, sugiere evitar el uso concomitante de alopurinol con capecitabina. (EMA, 2019) La literatura muestra un reporte de un caso, en donde un paciente presentó episodios de gota aguda durante su tratamiento con capecitabina, sin ninguna evidencia de síndrome de lisis tumoral, el cual fue tratado con colchicina. Este artículo refiere que no se ofreció ningún tratamiento profiláctico con Alopurinol debido a las preocupaciones sobre las interacciones del Alopurinol con el 5-FU; resultando que el manejo de la gota en este contexto sea un desafío. (Alpino, 2014) En pacientes con hiperuricemia y Capecitabina, se recomienda el uso de febuxostat, el cual es un medicamento no purínico, potente inhibidor selectivo de la xantina oxidasa, que ha mostrado en ensayos en paciente con gota grave y con cifras basales de uricemia muy elevadas, su eficacia para la obtención de niveles terapéuticos de uricemia de forma sostenida, y a largo plazo en ensayos de extensión (FOCUS y EXCEL, de 5 años de seguimiento). (Pérez, 2012) Sin embargo se debe evaluar cada paciente individualmente. En aquellos pacientes con riesgo de presentar síndrome de lisis tumoral, se recomienda la rasburicasa, la cual de acuerdo a la literatura demuestra un control más rápido y niveles significativamente menores de ácido úrico comparado con Alopurinol.

La interacción farmacocinética entre el celecoxib + capecitabina se encontró en 1 paciente en este estudio (3%). Esta IF resulta en un aumento de la exposición a celecoxib, la literatura denota un aumento de la C_{max} en un 24 a 39%, que persiste durante al menos 7 días después de la interrupción de este. El celecoxib es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), con propiedades antiinflamatorias. El SMP como se mencionó anteriormente, es un fenómeno inflamatorio que se asume, es mediado por la sobreexpresión de la COX-2. Por lo tanto, un inhibidor específico de la COX-2 como celecoxib podría atenuar tanto la incidencia como la gravedad del SMP. Lin en 2002, citado por Zhang (2011), menciona que se han realizado estudios comparando la incidencia del SMP en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que tomaron capecitabina con o sin celecoxib. Los cuales concluyen que el celecoxib podría reducir el SMP inducido por capecitabina; sin embargo, se necesitan más estudios. (Ramírez, 2019) Se recomienda un seguimiento estrecho si se co-administra, ya que puede causar, hipertensión arterial y toxicidad renal, los pacientes con mayor riesgo de toxicidad renal son aquellos con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, y los adultos mayores. (Sandoz, 2018)

La interacción farmacodinámica entre capecitabina + ácido fólico, se identificó en 1 paciente (3%) masculino de 78 años de edad, el cual además de tener CCR presenta síndrome mielodisplásico, en tratamiento con inyecciones semanales de complejo B y ácido fólico.

El ácido fólico es un compuesto bioquímicamente inactivo, precursor del ácido tetrahidrofólico y metiltetrahidrofólico. Estos compuestos son esenciales para mantener la eritropoyesis normal, además de ser cofactores para la síntesis de ácidos nucleicos derivados de la purina y timidina. La disminución en la ingestión de ácido fólico, o la malabsorción, conducen a la anemia megaloblástica. (Suárez, 2003)

El folinato cálcico es un análogo activo del ácido fólico en forma de sal. El ácido folínico o leucovorina, generalmente administrado como folinato de calcio, en quimioterapia es utilizado como adyuvante. La leucovorina se utiliza con frecuencia en combinación con los fármacos 5-FU y metotrexato. (Suárez, 2003)

A principios de 1990, el esquema 5-FU/ leucovorina fue aceptado como el tratamiento de primera línea, para pacientes con cáncer de colon metastásico. (Schneiders, 2011) La leucovorina aumenta los efectos terapéuticos y tóxicos de las fluoropirimidinas, ya que el 5-FU se metaboliza a ácido fluorodeoxiuridílico, que se une e inhibe la enzima timidilato sintasa. La leucovorina se convierte en el 5,10-metilentetrahidrofolato, el cual estabiliza la unión del ácido fluorodeoxiuridílico a la timidilato sintasa, y de ese modo se mejora la inhibición de la enzima. (EMA, 2019)

Un estudio de combinación de capecitabina y ácido folínico mostró que este no tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos. En 2018 el Dr. Chan, mencionó que el nivel de folato sérico, se asoció con una tasa más alta de toxicidad grado ≥ 2 durante el tratamiento con capecitabina, el cual recomienda evitarlo antes, y durante la quimioterapia con este fármaco; además el fabricante de igual manera menciona en la ficha técnica de capecitabina (XELODA) que su toxicidad puede verse aumentada por este, por lo cual se propone evitar el uso en conjunto. (Chan, 2018)

Los síndromes mielodisplásicos son alteraciones que pueden ocurrir cuando las células productoras de sangre en la médula ósea se convierten en células anormales. Esto provoca que bajen los recuentos de uno o más de los tipos de células en la sangre. La escasez de células sanguíneas causa la mayoría de los síntomas en personas con síndromes mielodisplásicos. (ACS, 2018) Los factores de crecimiento hematopoyéticos pueden ayudar a que los recuentos sanguíneos lleguen a un nivel más cercano a lo normal, por lo anterior se recomienda re valorar el uso del ácido fólico durante la terapia con capecitabina, y ofrecer una opción de tratamiento de acuerdo al síndrome mielodisplásico (Factores de crecimiento de glóbulos rojos, blancos o plaquetas).

Algunas terapias naturales representan un potencial problema para la salud cuando se toman de forma simultánea con medicamentos, pues se trata de sustancias activas, y por consiguiente pueden desencadenar interacciones. Las plantas medicinales, son muy usadas en el territorio mexicano, y varían mucho tanto en composición como en cualidad. En el presente estudio se identificaron 2 interacciones con capecitabina + valeriana y cúrcuma.

Capecitabina se metaboliza por las isoenzimas del CP450: CYP1A2, CYP2C9 y CYP3A4. García (2016) denota en su investigación “*Interacciones entre productos de herbolario y antineoplásicos orales*” que la valeriana es un inhibidor del CYP3A4, y la cúrcuma del CYP1A2/3A4. La inhibición enzimática, produce una menor actividad de las isoenzimas, provocando un aumento en los niveles plasmáticos y toxicidad de los medicamentos metabolizados por este. (García, *Interacciones entre productos herbolarios y antineoplásicos orales*, 2016) La probabilidad determinada por el algoritmo de Horn, denota que son IF dudosas, sin embargo se recomienda evitar el uso de estas, durante el tratamiento con capecitabina.

En el paciente oncológico, la incidencia de IF potenciales o reales no está bien descrita en la bibliografía y probablemente es mayor que la estimada. Estas IF son de relevancia clínica ya que los fármacos antineoplásicos, como se había mencionado anteriormente presentan un estrecho margen terapéutico. (García, 2013)

8. CONCLUSIONES

Las conclusiones obtenidas a partir de los resultados mostrados en este trabajo se pueden resumir en los siguientes puntos:

1. Durante los años 2017-2019 se identificaron 90 pacientes tratados con capecitabina, con diagnóstico de cáncer de mama, páncreas y colorrectal.
2. El principal esquema farmacológico, de los pacientes incluidos en este estudio fue el XELOX (40%).
3. Tras realizar el SFT utilizando el método IASER, se identificaron y analizaron 69 PRM en la terapia farmacológica del paciente en tratamiento con capecitabina; siendo el principal PRM, las IF (49%) de tipo farmacocinético, entre la que destaca la interacción ente los IBP's y capecitabina.
4. Los 15 RNM identificados fueron debido a SRAM de tipo B, siendo el más frecuente de estos la diarrea (29%). En 4 pacientes las SRAM se catalogaron como severas y graves, por las cuales se requirió hospitalización y suspensión del tratamiento con capecitabina.
5. La edad, el género, la polimedicación, la IR e IH, no presentan una asociación estadísticamente significativa con el riesgo de sufrir un PRM en pacientes tratados con capecitabina.
6. La guía, y el calendario de administración propuestos en este trabajo promoverán un mejor conocimiento de la terapia con capecitabina, así como el objetivo del tratamiento, posibles efectos adversos y su tratamiento, e implementación de medidas de autocuidados; con lo cual se pueda mejorar la adherencia, seguridad y los resultados del tratamiento farmacológico.
7. De acuerdo a lo encontrado en este estudio se reafirma la necesidad de diseñar, desarrollar e implementar prácticas sanitarias dirigidas a fomentar el uso adecuado de capecitabina.

9. RECOMENDACIONES

- a. Como línea de trabajo futura se propone: Implementar el material elaborado en este trabajo, y analizar cómo influyen en la incidencia de PRM en pacientes tratados con capecitabina.
- b. El realizar una entrevista farmacoterapéutica al paciente permitiría detectar un mayor número de PRM, ya que capecitabina se administra principalmente en un entorno ambulatorio, y dado que es posible que el farmacéutico del hospital no tenga acceso a una lista completa de los medicamentos del paciente, es posible que se produzca una vigilancia incompleta de las interacciones farmacológicas, así como un seguimiento y tratamiento poco adecuado de las SRAM.
- c. El grado de inclusión del farmacéutico en el equipo de salud es cada vez mayor en México, sin embargo se necesitan estudios como el presente para que los datos generados permitan demostrar la aptitud de su colaboración en beneficio del paciente oncológico.
- d. La aceptación de las recomendaciones realizadas por los farmacéuticos ante su detección ayudaría a prevenir el desarrollo de RNM y, por tanto, supone una mayor seguridad en el proceso de utilización de este medicamento.

10. REFERENCIAS

1. ACS. (2018). *Factores de crecimiento y medicamentos similares para los síndromes mielodisplásicos*. Obtenido de American cancer society: <https://www.cancer.org/es/cancer/sindrome-mielodisplasico/tratamiento/factores-de-crecimiento.html>
2. ACS. (2019). *¿Qué avances hay en las investigaciones sobre el cáncer de páncreas?* Obtenido de <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pancreas/acerca/nuevas-investigaciones.html>
3. ACS. (2022). *Estadísticas importantes sobre el cáncer colorrectal*. Obtenido de <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/acerca/estadisticas-clave>
4. Adalco, F. (2018). Mortalidad por cáncer en México: actualización 2015. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 28-34.
5. AJCC. (2017). Cancer Staging Manual. *Cáncer de mama: Estadios*, 8.
6. Allman. (20 de Marzo de 2022). *Lumiform*. Obtenido de Método SOAP: <https://lumiformapp.com/es/checklists-recursos/metodo-soap#question1>
7. Alpino. (2014). Acute Gout Episodes During Treatment With Capecitabine: A Case report. *International Society of Gastrointestinal Oncology*, 59-60.
8. American Cancer Society. (2019). *Cáncer de páncreas*. Obtenido de <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pancreas>
9. AOCC. (2020). *Guía de protocolos oncológicos*. Obtenido de <https://www.aocc.org.ar/wp-content/uploads/2020/11/Protocolos-2020-AOCC.pdf>
10. Aranda. (2004). Tratamiento del cáncer de colon estadios II, III y IV. *Oncología (Barc.)*.
11. Banhero. (2004). Uso de quimioterapia en la insuficiencia renal. *Rev Med Uruguay*, 145-149.
12. Banys. (2016). Metronomic Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer a Systematic Review of the Literature. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 525–534.
13. Barroso. (2011). Pacientes polimedicados frágiles, un reto para el sistema sanitario. *Sistema Nacional de Salud*, 35(4), 114-124.
14. Benedí, J. (2006). Fármacos antineoplásicos (I). *Farmacia Profesional*, 60-65.

15. Bhattacharya. (2012). Capecitabine non-adherence: Exploration of magnitude, nature and contributing factors. *J Oncol Pharm Practice*, 333- 342.
16. Blasco. (2019). *Toxicidad de los tratamientos oncológicos*. Obtenido de SEOM: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos>
17. Braun, B. (2016). *Ficha técnica: Ondansetrón*. Obtenido de https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69905/FichaTecnica_69905.html#5-propiedades-farmacol-gicas
18. Calderón , A. (2011). La farmacovigilancia en los últimos 10 años: actualización de conceptos y clasificaciones. *Médicas UIS*, 53-66.
19. Calla. (2019). *Problemas relacionados a medicamentos en adultos mayores con polifarmacia prescritos en el Policlínico San Luis*. Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
20. Calvo, M. (2002). Farmacocinética clínica. *Farmacia hospitalaria*, 625-665.
21. Calzas. (2003). Capecitabina: un quimioterápico oral en la lucha contra el cáncer de mama y colorrectal metastásico. *Farmacia Hospitalaria*, 171-178.
22. Carajaville, G. (2012). Oncología. En *Farmacia Hospitalaria tomo 2* (págs. 1171-1226). SEFH.
23. Cárdenas, J. (2013). *Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario*. Obtenido de Elsevier: <http://incan-mexico.org/incan/docs/docencia/cmama.pdf>
24. Carrington, C. (2013). Safe use of oral cytotoxic medicines. *Australian Prescriber*, 9-12.
25. Castro. (2012). Historia clínica. En SEFH. Madrid.
26. Cervantes. (2008). Cáncer de colon. *Gaceta Mexicana de oncología*, 3-73.
27. Chan. (2018). Association Between Serum Folate Level and Toxicity of Capecitabine During Treatment for Colorectal Cancer. *The oncologist*, 1436–1445.
28. Chinmayee, S. (2021). 5-Fluorouracil (5-FU) resistance and the new strategy to enhance the sensitivity against cancer: Implication of DNA repair inhibition. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 137.
29. Chu. (2016). Association of Proton Pump Inhibitors and Capecitabine Efficacy in Advanced Gastroesophageal Cancer. *JAMA Oncol.*, 767–773.

30. Climente, M. (2005). Manual para la Atención Farmacéutica. España: AFAHPE. Hospital Universitario Dr Peset.
31. Climente, M. (2019). *Personalización del tratamiento antineoplásico con capecitabina en pacientes con carcinoma colorrectal*.
32. Consejo general de colegios oficiales farmacéuticos. (2008). *Foro de Atención Farmacéutica*. Obtenido de <https://www.portalfarma.com>
33. Covadonga. (2010). Problemas de Salud Relacionados con los Medicamentos con motivo de ingreso hospitalario. Madrid: Universidad Complutense de Madrid.
34. Crippa, P. (2007). Factores que influyen en la adherencia de los pacientes con cáncer a la terapia antineoplásica oral. *Acta Paul Enferm*, 323-329.
35. Cué. (2004). Nuevo medicamento contra el cáncer de colon, Avastin (bevacizumab). *Revista Cubana de Farmacia*.
36. Cuesta. (2001). Nuevos principios activos: Capecitabina. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 83-86.
37. Davey. (2014). Mejorar la adherencia al tratamiento antineoplásico oral. *Nursing*, 53-57.
38. Díaz. (2012). El paciente polimedcado. *Galicla clínica*, 37- 41.
39. Díaz. (2017). Insuficiencia renal aguda (IRA) clasificación, fisiopatología, histopatología, cuadro clínico diagnóstico y tratamiento una versión lógica. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 280-287.
40. Díaz, E. (2012). First-Line XELOX Plus Bevacizumab Followed by XELOX. *The Oncologist*.
41. Díaz, P. (2022). *Asociación de variables cualitativas: El test exacto de Fisher*. Obtenido de Cadernos de atención primaria: <https://www.agamfec.com>
42. Diedra, L. (2016). *Drug Information Handbook for Oncology* (Vol. 14). Lexi-Comp Inc.
43. Dumeivy. (2018). Tratamiento del cáncer: la revolución del anticuerpo. *Acta Médica del Centro*, 12(2).
44. Eguino, A. (2002). *Asociación Española contra el cáncer*. Obtenido de <https://www.aecc.es/sites/default/files/migration/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-ano/documentos/guia-cancer-colorrectal.pdf>

45. EMA. (2019). *Agencia Europea de Medicamentos*. Obtenido de Xeloda: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeloda-epar-product-information_es.pdf
46. EMEA. (2005). Scientific discussion. 1-54.
47. Espejo, J. (2002). Problemas relacionados con medicamentos: Definición y propuesta de inclusión en la CIAP de la WONCA. *Pharmaceutical Care España*, 122-127.
48. Espinoza. (2018). Cáncer de mama. *Revista Médica Sinergia*, 2(2), 8-12.
49. Evi Q. (2021 de Diciembre de 2021). *EviQ Education*. Obtenido de <https://www.eviq.org.au/medical-oncology>
50. Farré, R. (2000). Intervención farmacéutica. *Intervención farmacéutica*, 136-144.
51. Fernández, F. (2017). Estudio de adherencia y seguridad en pacientes a tratamiento con capecitabina. *Farmacia Hospitalaria*, 41(2), 204-221.
52. Ferrández, O. (2019). Análisis de los problemas relacionados con los medicamentos en un hospital de tercer nivel de Barcelona. *Gaceta Sanitaria*, 361-368.
53. Fidalgo, M. (2001). Prescripción farmacéutica en residencias de ancianos. Comparación con ancianos ambulatorios. *MEDIFAM*, 73-82.
54. Filomena. (2015). Prescripción inadecuada en pacientes polimedicados mayores de 64 años en atención primaria. *Atención primaria*, 38-47.
55. Franssen. (2011). Cáncer de páncreas; el punto de vista del cirujano. *Revista de gastroenterología de México*, 353-361.
56. Gale. (2020). *MSD*. Obtenido de Quimioterapia combinada (poliquimioterapia): <https://www.msdmanuals.com>
57. García. (2013). Interacción farmacológica mortal entre 5-fluorouracilo y brivudina. *Farmacia Hospitalaria*, 37(1), 72-73.
58. García. (2016). Interacciones entre productos herbolarios y antineoplásicos orales . 1-20.
59. Giraldo. (2019). Anemia en el paciente oncológico. *Revista chilenda de anestesia*, 214-222.
60. Girona, L. (2012). *Introducción a las interacciones farmacológicas* (1° ed.). España: SEFH.

61. GLOBOCAN. (Mayo de 2020). Obtenido de Observatorio Mundial del Cáncer: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
62. Gobierno de Colombia. (2017). Manual de farmacovigilancia de medicamentos monopolio del estado unidad administrativa especial fondo nacional de estupefacientes. (01), 26. Bogotá.
63. González , L. (2007). Cáncer de mama: HER2/neu, métodos. *Colomb Cancerología*, 11, 40-57.
64. Goodin. (2011). Safe handling of Oral Chemotherapeutic Agents in Clinical Practice. *J Oncol Pract*, 7(1), 7-12.
65. Granada. (2007). Tercer Consenso de Granada sobre PRM y RNM. *Ars Pharm* , 48(1), 5-17.
66. Granada, U. d. (2002). Segundo Consenso de Granada sobre Problemas. *Ars Pharmaceutica*, 179-187.
67. Gupta, S. (2013). Clinical benefits of concurrent capecitabine and cisplatin versus. *Drug Discoveries & Therapeutics.*, 36-42.
68. Gutierrez, M. (2009). Toxicodermia por capecitabina. Presentación de dos casos clínicos y revisión de la literatura. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 336-338.
69. Hernández , J. (2015). Cáncer de páncreas. *Revista de Gastroenterología de México*, 91-92.
70. Hernandez, J. (2013). Análisis de la insuficiencia de órganos y mortalidad en la sepsis por peritonitis secundaria. *Medicina Intensiva*, 461-467.
71. Hesketh. (1999). Defining the Emetogenicity of Cancer Chemotherapy Regimens: Relevance to Clinical Practice. *The oncologist*, 191-196.
72. HGM. (2021). Obtenido de Ictericia: https://hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/area_medica/gastro/ictericia.pdf
73. Hoff. (2001). Comparison of Oral Capecitabine Versus Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin as First-Line Treatment in 605 Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2282-2292.
74. Huicochea, S. (2009). Cáncer de mama. *Anales de Radiología*, 117-126.

75. Huo. (2021). The role of capecitabine-based neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in early-stage triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*.
76. ICB. (2020). *PubChem Database*. Recuperado el Abril de 2020, de Capecitabine: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60953>
77. Ilich. (2016). Effects of gender on capecitabine toxicity. *J Oncol Pharm Practice*, 454–460.
78. INEGI. (2018). *Características de las defunciones registradas*. México: Comunicado de prensa N° 525/18.
79. INFAC. (2014). Citostáticos orales: ¿Que debemos saber? *Información farmacoterapéutica de la comarca*, 22, 44-52.
80. Jansman. (2005). Assessing the clinical significance of drug interactions with fluorouracil in patients with colorectal cancer. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 1788–1793.
81. Jimenez. (2004). Errores de medicación. *Farmacia Profesional*, 44-51.
82. Jones. (2004). Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of capecitabine (Xeloda) for locally advanced and/or metastatic breast cancer. *Health Technology Assessment*, 1-153.
83. Kilburn, L. (2013). Phase I trial of capecitabine rapidly disintegrating tablets and concomitant radiation therapy in children with newly diagnosed brainstem gliomas and high-grade gliomas. *Neuro-Oncology*, 759-766.
84. Kuehr, T. (2018). *Chemotherapy Protocols: Current protocols and "Targeted therapies"*. Austria: Klinikum.
85. Lahera. (2010). El receptor del factor de crecimiento epidérmico y su papel en el desarrollo tumoral. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*.
86. Lavalle, A. (2007). El error médico en la prescripción de medicamentos. *Medigraphic*, 83-90.
87. Leiser. (2020). *Metronomic capecitabine maintenance extends DFS in triple-negative breast cancer*. Obtenido de <https://www.healio.com/news/hematology-oncology/20200530/metronomic-capecitabine-maintenance-extends-dfs-in-triplenegative-breast-cancer>

88. Lema, M. (2014). *Esquemas comunes de quimioterapia antineoplásica*. Obtenido de <http://mauriciolema.webhost4life.com>
89. Loreto, M. (2017). Atención farmacéutica en paciente oncológico ambulatorio. *Revista electrónica, científica y académica de clínica alemana*, 185-189.
90. Lynch. (2019). *Eficacia y seguridad del fármaco*. (U. o. Pharmacy, Ed.) Obtenido de PharmD: <https://www.msmanuals.com/es/>
91. Malgor. (2000). Farmacocinética e interacciones entre drogas en geriatría. En *Farmacología geriátrica*.
92. Martínez. (2010). Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with recurrent and metastatic squamous head and neck cancer after previous platinum-based treatment. *British Journal of Cancer*, 1687–1691.
93. Mc. Gavin. (2012). Capecitabine. *Drugs*, 2309–2326.
94. Micromedex. (2020). *Truven Health Analytic Micromedex*. Obtenido de http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=3
95. Mjorndal. (2002). Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol*, 65-72.
96. Moreira, V. (2007). Pólipos de colon. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 1/48.
97. Motta, G. (2011). La evaluación del cáncer colorrectal por tomografía computarizada multidetector. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 252-264 .
98. Nájera, M. (2007). Análisis de los problemas, relacionados con medicamentos, detectados en un hospital general. *Calidad asistencial*, 61-66.
99. Navarro, G. (2006). Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes hospitalizados en tratamiento con fentanilo transdérmico. *Rev. Soc. Esp. Dolor*, 238-245.
100. NCCN. (Octubre de 2018). *Colon cancer*. Obtenido de NCCN Foundation: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/colon/files/assets/common/downloads/files/colon.pdf>
101. NCI. (21 de Abril de 2020). *Drugs Approved for Pancreatic Cancer*. Obtenido de National Cancer Institute: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/pancreatic>

102. Neoptolemos. (2017). Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The lancet*.
103. Norma Oficial Mexicana. (2017). *NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia*. Mexico: Diario Oficial de la Federación.
104. Ocean, A. (2020). *Pancreatic Cancer*. Recuperado el 11 de Abril de 2020, de <https://letswinpc.org/es/estadios/>
105. Oliviera. (2014). Adherencia a tratamientos antineoplásicos orales. *Farmacia Hospitalaria*, 38(6).
106. Olvera, C. (2008). Páncreas y células beta: mecanismos de diferenciación, morfogénesis y especificación celular endocrina. ¿Regeneración? *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 307-324.
107. OMS. (2009). *Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Hepática Crónica*. México.
108. Otero, M. (2012). Errores de Medicación. SEFH.
109. Otero, M. (2012). Errores de medicación. En *Farmacia Hospitalaria* (págs. 713-747).
110. Pacheco, A. (2018). Cáncer de páncreas, un reto al sistema sanitario. *Archivo Médico de Camagüey*, 847-876.
111. Pellicer. (2018). *Secuenciación masica de exomas y uso de TAG-SNPS en genes candidatos para identificar variantes genéticas asociadas a reacciones adversas severas a capecitabina*. Madrid: Universidad Complutense de Madrid.
112. Pellicer, M. (2018). *Secuenciación masica de exomas y uso de TAG-SNPS en genes candidatos para identificar variantes genéticas asociadas a reacciones adversas severas a capecitabina*. Madrid: Universidad Complutense de Madrid.
113. Pérez. (2012). Febuxostat: nuevo tratamiento para la gota. *Nefrología Suplemento Extraordinario*, 1-22.
114. Pharma, I. (2021). *Xenevia*. Obtenido de: <https://www.pharmainvestichile.cl/xenevia>
115. Pizarro. (2016). La polimedicación y prescripción inadecuada en adultos mayores. *Revista médica de Cosra Rica y Centroamérica*, 389 - 394.

116. Poveda, J. (2014). *Guía rápida de farmacia hospitalaria* (Vol. Tomo I). SEFH.
117. PubChem. (2020). *Capecitabine*. Obtenido de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Capecitabine#section=Chemical-and-Physical-Properties>
118. Ramírez. (2019). Prolonged Pharmacokinetic Interaction Between Capecitabine and a CYP2C9 Substrate, Celecoxib. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 1632-1640.
119. Reigner. (1999). Influence of the antacid Maalox on the pharmacokinetics of capecitabine in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* , 309-315.
120. Reigner, B. (1998). Effect of food on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites following oral administration in cancer patients. *Clinical Cancer Research*, 941-948.
121. Reyes. (2010). Síndrome mano-pie por capecitabina: a propósito de un caso clínico. *Rev. Chilena Dermatol*, 309-317.
122. Rivero. (2010). *Medicamentos útiles para la prevención y tratamiento de la toxicidad en quimioterapia*. Obtenido de Hospital Infanta Cristina.
123. Roche. (17 de octubre de 2021). *FDA*. Obtenido de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2000/208961bl.pdf
124. Rodríguez, J. (2018). Manejo práctico de las interacciones farmacológicas en oncohematología. España: SEFH.
125. Rodríguez, L. (2004). Las reacciones adversas y el programa internacional de monitoreo de los medicamentos. *Instituto Mexicano del Seguro Social*, 42(5), 419-423.
126. Saldaña. (2006). La atención farmacéutica. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 13(4).
127. Sánchez. (2019). Perfil de seguridad de capecitabina formulación innovadora y formulación genérica en adyuvancia del cáncer colorrectal no metastásico. *Farmacia Hospitalaria*, 158-162.
128. Sánchez, J. (2016). Capecitabina formulación innovadora y genérica: perfil de seguridad. *OFIL*, 26(3), 197-203.

129. Sánchez, J. (2018). *Seguridad y calidad de vida en pacientes con cáncer colorrectal no metastásico: 5-fluorouracilo frente a capecitabina*. Madrid: Universidad Complutense de Madrid.
130. Sandoz. (2018). *Información de Seguridad Básica de la Compañía de medicamentos que contienen celecoxib para uso oral*.
131. Sastre, J. (2005). Fisiología de la secreción pancreática. *Gastroenterología y Hepatología*, 2-9.
132. Schilsky. (2002). Dose-Escalating Study of Capecitabine Plus Gemcitabine Combination Therapy in Patients With Advanced Cancer. *Journal of Clinical Oncology* , 582-587.
133. Schneiders. (2011). Severe toxicity of capecitabine following uncomplicated treatment with 5-fluorouracil/leucovorin. *Med Oncol.*, 28(4), 1136-9.
134. SEN. (1 de marzo de 2022). *Calculadora de función renal*. Obtenido de <https://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg>
135. SEOM. (2016). *Tratamientos biológicos: qué son y cómo actúan*.
136. Shimma. (2000). The design and synthesis of a new tumor-selective fluoropyrimidine carbamate, capecitabine. *Bioorg Med Chem*, 1697-706.
137. Shindoh. (2006). Relationship between AUC of 5'-DFUR and toxicity of capecitabine, fluoropyrimidine carbamate analogs, and 5'-DFUR in monkeys, mice, and rats. *J Toxicol Sci.*, 265-85.
138. Soto, A. (2016). *PLM: Esquemas de quimioterapia* (3 ed.). México: Litográfica Rimol.
139. Sotoca. (2009). Problemas relacionados con la medicación que causan ingresos hospitalarios. *Atención primaria*, 141–146.
140. Stadistics, S. (1 de marzo de 2022). *Easy Fisher Exact Test Calculator*. Obtenido de <https://www.socscistatistics.com/tests/fisher/default2.aspx>
141. Suárez, M. (2003). Ácido Fólico: Nutriente redescubierto. *Acta Médica Costarricense*, 05-09.
142. Sun. (2016) . Concomitant administration of proton pump inhibitors and capecitabine is associated with increased recurrence risk in early stage colorectal cancer patients. *Clin Colorectal Cancer.*, 257-263.

143. SYN LAB. (2020). *Farmacogenética del tratamiento con 5 fluorouracilo (capecitabina)*. Obtenido de <https://www.synlab.es/media/PDF/fg-onco5-Fluorouracilo.pdf>
144. Twelves, C. (2012). Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as. *Annals of Oncology*, 1190–1197.
145. Ugarte, A. (2013). Cáncer de páncreas. a Guía de Práctica Clínica de la ESMO
146. Uribe, A. (2009). Cáncer de mama. *Hospital Santiago Oriente*, 223-232.
147. Uribe, J. (2010). Clasificación molecular del cáncer de mama y su correlación clínica. *Venez Oncol*, 109-116.
148. Uygun. (2013). XELIRI plus bevacizumab compared with FOLFIRI plus bevacizumab as first-line setting in patients with metastatic colorectal cancer: experiences at two-institutions. *Asian Pac J Cancer*, 2283-8.
149. Valsecia , M. (2013). Farmacovigilancia y mecanismos de Reacciones adversas a medicamentos. *Universidad Nacional del Nordeste*, 135-150.
150. Villafaina, A. (2017). *Deprescripción de la teoría a la práctica: El acto de la prescripción*.
151. Villagra. (2017). *Determinación de Problemas relacionados a medicamentos en adultos mayores hospitalizados en el servicio de medicina interna*. Universidad de Chile.
152. Wang. (2020). Phase III trial of metronomic capecitabine maintenance after standard treatment in operable triple-negative breast cancer (SYSUCC-001). *Journal of Clinical Oncology*, 507.
153. WHO. (2019). *Medication Safety in Polipharmacy*. Geneva: World Health Organization: WHO Document Production Services.
154. Zhang. (2011). The effect of COX-2 inhibitor on capecitabine-induced hand-foot syndrome in patients with stage II/III colorectal cancer: a phase II randomized prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol*, 953-7.
155. Zielinski. (2010). Optimising the dose of capecitabine in metastatic breast cancer: confused, clarified or confirmed. *Annals of Oncology*, 2145-2152.
156. Zúñiga. (2011). Paciente en tratamiento con quimioterápico: Manejo de las complicaciones. *Hospital universitario Virgen de las Nieves*.

11. ANEXOS

Anexo 1. Recolección de Información

Anexo 1.1

Formatos para la recolección y evaluación de datos

Paciente					No. 0
Sexo	Elija un elemento	Fecha de nacimiento	Haga clic aquí para escribir una fecha.	Edad al iniciar Capecitabina	Elija un elemento.
Superficie corporal (m²)			Peso		
			Talla		
Diagnóstico	<input type="checkbox"/> Cáncer de mama		<input type="checkbox"/> Cáncer de páncreas	<input type="checkbox"/> Cáncer colorrectal	
Comorbilidades					
Número medio de enfermedades incluyendo el cáncer			Ninguna enfermedad		
Especifique:					
Insuficiencia orgánica					
<input type="checkbox"/> Insuficiencia hepática Bilirrubina directa (0 - 0.4 mg/dL) Bilirrubina indirecta (0 - 0.8 mg/dL)		<input type="checkbox"/> Hematológico Plaquetas (150-450 10 ³ /μL) Leucocitos (4.8 - 11 x 10 ³ /mcL) Neutrófilos absolutos (1.5 - 6.0 x 10 ³ /mcL)			
<input type="checkbox"/> Insuficiencia renal Creatinina (0.4 - 1.4 mg/dL) Estadio I: función renal normal: igual o mayor a 90 mL/min/1.73 m ² Estadio V: insuficiencia renal: FG menor de 15 mL/min/1.73 m ²					

Número de medicamentos utilizados en el momento del régimen con capecitabina	
Número medio de medicamentos incluyendo la quimioterapia	Ningun medicamento
Especifique:	

Consumo plantas medicinales Aloe Vera, hinojo, propóleo, cúrcuma, té verde, ginseng, moringa, trébol rojo, valeriana.	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	Especifique:
--	-----------------------------	-----------------------------	--------------

Terapia farmacológica con Capecitabina					
Esquema de quimioterapia			Elija un elemento.		
Línea de tratamiento			Elija un elemento.		
Fecha inicio de la Qx	Fármaco	Dosis (mg)	Vía de administración	Número de ciclos establecidos	Número de ciclos administrados
Omisión del tratamiento/dosis			<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	

Observaciones del farmacéutico

Anexo 1.1.2

Formato SOAP

S	Signos y síntomas
O	
A	Evaluación antropométrica
	Evaluación bioquímica
	Evaluación clínica
	Medicamentos
P	

Anexo 1.2

Algoritmo IASER para la identificación de pacientes con PRM y su prevención o resolución

Identificación de PRM		Actuación farmacéutica
1.	¿Está el medicamento indicado (Capecitabina)? <input type="checkbox"/> Si, continúe con pregunta 2, <input type="checkbox"/> No, AF→	<input type="checkbox"/> a. Suspender medicamento <input type="checkbox"/> b. Plantear alternativa farmacéutica <input type="checkbox"/> c. Iniciar acciones educativas
2.	¿Es el medicamento efectivo? <input type="checkbox"/> Si, continúe, <input type="checkbox"/> No, AF Progresión de la enfermedad	<input type="checkbox"/> a. Suspender medicamento <input type="checkbox"/> b. Plantear alternativa farmacéutica <input type="checkbox"/> c. Iniciar acciones educativas
3.	¿Es adecuada la duración del tratamiento? <input type="checkbox"/> Si, continúe, <input type="checkbox"/> No, AF	<input type="checkbox"/> a. Suspender medicamento <input type="checkbox"/> b. Plantear alternativa farmacéutica <input type="checkbox"/> c. Iniciar acciones educativas
4.	¿Presenta alguna indicación no tratada? <input type="checkbox"/> No, continúe, <input type="checkbox"/> Si, AF	<input type="checkbox"/> a. Iniciar medicamento <input type="checkbox"/> b. Iniciar acciones preventivas
5.	¿Hay duplicidad innecesaria de medicamento? <input type="checkbox"/> Si, ¿Se puede reducir a un único principio activo? Si, AF	<input type="checkbox"/> a. Suspender medicamento <input type="checkbox"/> b. Iniciar acciones educativas

	<input type="checkbox"/> No, continúe	
6.	¿Es la posología adecuada a las características antropométricas, preferencias y valores del paciente? <input type="checkbox"/> Sí, continúe, <input type="checkbox"/> No, AF	<input type="checkbox"/> a. Individualizar posología <input type="checkbox"/> b. Personalizar el tratamiento <input type="checkbox"/> c. Iniciar monitorización <input type="checkbox"/> d. Iniciar acciones preventivas <input type="checkbox"/> e. Iniciar acciones educativas
7.	¿Presenta el paciente algún tipo de insuficiencia orgánica? <input type="checkbox"/> No, continúe, <input type="checkbox"/> Sí, AF	<input type="checkbox"/> a. Plantear alternativa terapéutica <input type="checkbox"/> b. Individualizar posología <input type="checkbox"/> c. Iniciar monitorización <input type="checkbox"/> d. Iniciar acciones preventivas
8.	¿Existe hipersensibilidad a alguno de los medicamentos del tratamiento? <input type="checkbox"/> No, continúe, <input type="checkbox"/> Sí, AF	<input type="checkbox"/> a. Plantear alternativa terapéutica <input type="checkbox"/> b. Iniciar acciones preventivas
9.	¿Existen interacciones clínicamente significativas medicamento-medicamento, o medicamento-nutriente? <input type="checkbox"/> No, continúe, <input type="checkbox"/> Sí, AF	<input type="checkbox"/> a. Suspender medicamento <input type="checkbox"/> b. Plantear alternativa terapéutica <input type="checkbox"/> c. Individualizar posología <input type="checkbox"/> d. Iniciar acciones preventivas
10.	¿Existe EAM o puede existir RAM al tratamiento potencialmente previsible? <input type="checkbox"/> No, continúe, <input type="checkbox"/> Sí, AF	<input type="checkbox"/> a. Suspender medicamento <input type="checkbox"/> b. Iniciar medicamento <input type="checkbox"/> c. Personalizar el tratamiento <input type="checkbox"/> d. Iniciar acciones preventivas
11.	¿Existen alternativas más eficientes incluidas la vía de administración? <input type="checkbox"/> No, continúe, <input type="checkbox"/> Sí, AF	<input type="checkbox"/> a. Plantear medicamento/vía, administración más eficiente <input type="checkbox"/> d. Iniciar acciones educativas
12.	¿Existe falta de concordancia que afecte a la adherencia al tratamiento? <input type="checkbox"/> Sí, AF	<input type="checkbox"/> a. Plantear alternativa terapéutica <input type="checkbox"/> b. Personalizar el tratamiento <input type="checkbox"/> c. Iniciar acciones educativas

Paciente con PRM	
SI <input type="checkbox"/> Continua caracterización	NO <input type="checkbox"/> Vigilancia

Anexo 1.3

PRM según tercer consenso de Granada

Problemas relacionados a los medicamentos según tercer consenso de Granada			
	SI	NO	Especifique
Administración errónea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
a) ¿Error de vía?			
b) ¿Error de horario?			
c) ¿Error de dosis?			
Características personales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
d) ¿Se tomó en cuenta la superficie corporal?			
e) ¿Se tomó en cuenta presencia de insuficiencia orgánica?			
Conservación inadecuada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Contraindicación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
a) ¿Existen contraindicaciones a cualquiera de los medicamentos del régimen combinado?			
b) ¿Presencia de insuficiencia hepática o renal grave?			
c) ¿Presencia leucopenia, neutropenia o trombocitopenia grave?			
d) ¿Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes?			
Dosis, pauta y/o duración no adecuada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Duplicidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Error en la dispensación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
a) ¿Medicamento LASA?			
Error en la prescripción	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
a) ¿En el cálculo de dosis?			
b) ¿En la frecuencia de administración?			
c) ¿Redacción de la prescripción?			
d) ¿Unidades incorrectas?			
Incumplimiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Interacciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Probabilidad de SRAM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Nota. (Granada, 2007) *La lista de PRM puede ser modificada de acuerdo con las necesidades del estudio.

Anexo 1.4

Resultados negativos a la medicación

	Si	No	Especifique
NECESIDAD			
RNM 1. Problema de salud no tratado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
RNM 2. Error de medicamento innecesario	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
EFFECTIVIDAD			
RNM 3. Inefectividad no cuantitativa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
RNM 4. Inefectividad cuantitativa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SEGURIDAD			
RNM 5. Inseguridad no cuantitativa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
RNM 6. Inseguridad cuantitativa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Anexo 1.5

Caracterización por paciente de SRAM

	Tipo ^a	Severidad ^b	Gravedad ^c	Causalidad ^d
1.				
2.				
3.				
4.				

Nota. a. Tipo A, y tipo B, b. Leve, moderada y severa (NOM-220-SSA1-2016), c. Grave y no grave (NOM-220-SSA1-2016), d. Segura, probable, posible, improbable (algoritmo de Naranjo)

Anexo 1.6

Algoritmo de Naranjo para identificar la causalidad

	Si	No	N/A	Puntos
1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	
2. ¿Se produjo la reacción adversa después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	
3. ¿Mejóro la reacción adversa tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa tras la readministración del fármaco?	+2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por si misma?	-1	+2	0	
6. ¿Reapareció la reacción adversa tras administrar un placebo?	-1	+1	0	
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0	
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0	
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0	
PUNTACIÓN TOTAL				
Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes: La RAM es: segura: > 9; probable: 5-8; posible: 1-4; improbable: 0.				

Anexo 1.7

Caracterización por paciente de interacciones farmacológicas

	Farmacocinética	Farmacodinámica	Sinergismo	Antagonismo	Causalidad ^a
1.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Nota. a. Altamente probable, probable, posible, dudosa (Algoritmo de Horn)

Anexo 1.8

Escala de probabilidad de interacciones farmacológicas de Horn

	Si	No	N/A	Puntos
1. ¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos?	+1	-1	0	
2. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+1	-1	0	
3. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+1	-1	0	
4. ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+1	-1	0	
5. ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (Si no se suspendió, usar Desc. O NA y obviar la pregunta 6)	+1	-2	0	
6. ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+2	-1	0	
7. ¿Puede haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?	-1	+1	0	
8. ¿Se detectó el fármaco objeto en sangre u otro fluido en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+1	0	0	
9. ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los	+1	0	0	

efectos farmacológicos del fármaco objeto (Otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?				
10. ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+1	-1	0	
Puntuación Total				
*Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes: La IF es: Altamente probable: > 5; probable: 5-8; posible: 2-4; dudosa: <2.				

Anexo 1.9

Cálculos test de Fisher

Rango de Edad.

OBSERVADOS	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
≤65 años	22	3	25
>65 años	21	4	25
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.29128673

	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
≤65 años	25	0	25
>65 años	18	7	25
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.00481256

	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
≤65 años	24	1	25
>65 años	19	6	25
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.04432624

	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
≤65 años	23	2	25
>65 años	20	5	25
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.15957447

	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
≤65 años	21	4	25
>65 años	22	3	25
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.29128673

	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
≤65 años	20	5	25
>65 años	23	2	25
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.15957447

	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
≤65 años	19	6	25
>65 años	24	1	25
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.04432624

	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
≤65 años	18	7	25
>65 años	25	0	25
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.00481256

H0: Las variables “X” y “Y” son independientes, es decir no hay diferencia significativa entre ambas poblaciones.

P VALOR
1

Ha: Hay diferencia significativa entre pacientes ≤65 años y >65 años con respecto a la proporción de individuos con presencia de un PRM.

CONCLUSIÓN: Como **1** es > **0.05**, no existe diferencia significativa entre la edad de los pacientes con respecto a la proporción de individuos con presencia de un PRM.

Género.

<i>ESPERADOS</i>	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
MUJER	24.94	4.06	29
HOMBRE	18.06	2.94	21
TOTAL	43	7	50

OBSERVADOS	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
MUJER	25	4	29
HOMBRE	18	3	21
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.31625389

	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
MUJER	22	7	29
HOMBRE	21	0	21
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.01562586

	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
MUJER	23	6	29
HOMBRE	20	1	21
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.09986965

	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
MUJER	24	5	29
HOMBRE	19	2	21
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.24967412

	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
MUJER	26	3	29
HOMBRE	17	4	21
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.218945

	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
MUJER	27	2	29
HOMBRE	16	5	21
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.08271256

	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
MUJER	28	1	29
HOMBRE	15	6	21
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.01575477

	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
MUJER	29	0	29
HOMBRE	14	7	21
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.00116415

H0: Las variables “X” y “Y” son independientes, es decir no hay diferencia significativa entre ambas poblaciones.

P VALOR
1

Ha: Hay diferencia significativa entre pacientes mujer u hombre con respecto a la proporción de individuos con presencia de un PRM.

CONCLUSIÓN: Como **1** es > 0.05 , no existe diferencia significativa entre el sexo de los pacientes con respecto a la proporción de individuos con presencia de un PRM.

Polimedicación.

<i>ESPERADOS</i>	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
POLIMEDICADO	15.48	2.52	18
NO POLIMEDICADO	27.52	4.48	32
TOTAL	43	7	50

<i>OBSERVADOS</i>	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
POLIMEDICADO	16	2	18
NO POLIMEDICADO	27	5	32
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.30846186

	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
POLIMEDICADO	18	0	18
NO POLIMEDICADO	25	7	32
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.03369751

	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
POLIMEDICADO	17	1	18
NO POLIMEDICADO	26	6	32
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.16330334

	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
POLIMEDICADO	15	3	18
NO POLIMEDICADO	28	4	32
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.2937732

	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
POLIMEDICADO	14	4	18
NO POLIMEDICADO	29	3	32
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.15195166

	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
POLIMEDICADO	13	5	18
NO POLIMEDICADO	30	2	32
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.04254646

	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
POLIMEDICADO	12	6	18
NO POLIMEDICADO	31	1	32
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.00594736

	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
POLIMEDICADO	11	7	18
NO POLIMEDICADO	32	0	32
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.00031861

H0: Las variables “X” y “Y” son independientes, es decir no hay diferencia significativa entre ambas poblaciones.

P VALOR
1

Ha: Hay diferencia significativa entre pacientes polimedicados y no polimedicados con respecto a la proporción de individuos con presencia de un PRM.

CONCLUSIÓN: Como **1** es > 0.05 , no existe diferencia significativa entre la polimedicación de los pacientes con respecto a la proporción de individuos con presencia de un PRM.

Intervalo de enfermedades.

<i>ESPERADOS</i>	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
1-4 enfermedades	33.54	5.46	39
5-9 enfermedades	9.46	1.54	11
TOTAL	43	7	50

<i>OBSERVADOS</i>	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
1-4 enfermedades	32	7	39
5-9 enfermedades	11	0	11
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.153987379

	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
1-4 enfermedades	33	6	39
5-9 enfermedades	10	1	11
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.359303885

	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
1-4 enfermedades	34	5	39
5-9 enfermedades	9	2	11
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.31703284

	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
1-4 enfermedades	35	4	39
5-9 enfermedades	8	3	11
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.135871217

	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
1-4 enfermedades	36	3	39
5-9 enfermedades	7	4	11
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.030193604

	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
1-4 enfermedades	37	2	39
5-9 enfermedades	6	5	11
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.003427382

	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
1-4 enfermedades	38	1	39
5-9 enfermedades	5	6	11
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	0.000180389

	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
1-4 enfermedades	39	0	39
5-9 enfermedades	4	7	11
TOTAL	43	7	50

DATOS	
VALOR P	3.3038E-06

H0: Las variables “X” y “Y” son independientes, es decir no hay diferencia significativa entre ambas poblaciones.

P VALOR
0.323663275

Ha: Hay diferencia significativa entre pacientes con un determinado número de enfermedades con respecto a la proporción de individuos con presencia de un PRM.

CONCLUSIÓN: Como **0.032** es > 0.05 , no existe diferencia significativa entre la presencia de un determinado número de enfermedades con respecto a la proporción de individuos con presencia de un PRM.

Insuficiencia Renal y Hepática.

<i>ESPERADOS</i>	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
IH	3	1	4
IR	2	0	2
TOTAL	5	1	6

<i>OBSERVADOS</i>	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
IH	3	1	4
IR	2	0	2
TOTAL	5	1	6

DATOS	
VALOR P	0.66666667

	CON PRM	SIN PRM	TOTAL
IH	4	0	4
IR	1	1	2
TOTAL	5	1	6

DATOS	
VALOR P	0.33333333

P Valor
1

H0: Las variables “X” y “Y” son independientes, es decir no hay diferencia significativa entre ambas poblaciones.

Ha: Hay diferencia significativa entre pacientes con IH e IR con respecto a la proporción de individuos con presencia de un PRM.

CONCLUSIÓN: Como **1** es > 0.05 , no existe diferencia significativa entre la presencia de IH e IR de los pacientes con respecto a la proporción de individuos con presencia de un PRM.