

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE**  
**MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**



**EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE LA INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA EN  
PACIENTES CON CÁNCER**

---

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A :**

**JUAN CARLOS LÓPEZ MARTÍNEZ**

**ASESORA: M. EN F.C. MARIA EUGENIA R. POSADA GALARZA**

**CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2010**



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.

## **DEDICATORIAS**

### **A DIOS**

Por darme la oportunidad a través de muchas vivencias; unas buenas y otras mejores, de poder llegar a cumplir una meta muy importante en mi vida y en la vida de muchos seres queridos.

### **A MAMA LUCI (†)**

Por ser el mejor ejemplo de lucha, perseverancia y dedicación. Por estar siempre pendiente de que yo estuviera bien, pero sobre todo por el cariño tan grande que siempre mostraste para conmigo.

### **A MIS PADRES JOSÉ Y MARIA**

Por que a pesar de muchas circunstancias difíciles, supieron mostrarme el camino correcto y así poder llegar a esta meta tan importante.

### **A MIS HERMANOS DULCE, CARMEN, JUAN JOSÉ Y JESÚS**

Por ser un aliciente que me hace pensar en ser mejor cada día y ser un buen ejemplo a seguir para ustedes.

### **A USTEDES....**

Todas aquellas personas que son una parte importante de mi vida, por que de ustedes obtuve motivación, ayuda, cariño, consuelo, conocimientos, momentos de felicidad: Nora Nelly, Alexandra, Enrique, Lizet, Mónica, Nelly, Alejandra, Elisa, Guadalupe, Yesenia.

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A DIOS**

Doy gracias a dios por darme la dicha tener la gran responsabilidad de ser un profesionista.

### **A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

Por darme la oportunidad de ser universitario y todo aquello que implica serlo, por permitirme la oportunidad de tener una mejor vida, en todo su contexto.

### **A LA MAESTRA MARIA EUGENIA POSADA**

Por haber sido la chispa que detono un gusto muy especial por la farmacología, a través de la forma tan apasionada y profesional con la que imparte sus clases, así como por el trato tan humano y cariñoso para con nosotros sus “muchachos”.

### **AL MAESTRO RICARDO OROPEZA**

Por darme la oportunidad de desarrollarme profesionalmente; por darme la confianza de ser participe en un proyecto tan importante como lo es el de la farmacia clínica, así como la oportunidad de pertenecer a un magnifico grupo de profesionistas farmacéuticos.

### **A MIS PROFESORES**

Amelia, Blanca, Silvia, Lourdes, Luis, Angelina, Víctor Hugo, Daniel, Verónica, Enrique, Leonor, Enrique A., José Antonio, por enseñarme la importancia del conocimiento.

### **A LOS SINODALES**

Por sus menciones tan importantes para la mejora de este trabajo.

### **A USTEDES COMPAÑEROS Y AMIGOS....**

Todas aquellas personas que contribuyeron a este trabajo compartiendo conmigo sus conocimientos y habilidades: Ricardo, Mónica, Sandra, Tania, Marlen, Nora, L. Verónica, Lupita, Gabriela, Verónica, Giovanna, Viviana, Alma, Ángeles.

**NO BUSQUES SER UN HOMBRE DE ÉXITO,  
SINO UN HOMBRE DE VALOR.  
ALBERT EINSTEIN.**

## INDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>6</b>
<b>3. GENERALIDADES</b> .....	<b>8</b>
<b>4. ATENCIÓN FARMACÉUTICA</b> .....	<b>10</b>
<b>4.1 HISTORIA DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA</b> .....	<b>11</b>
<b>4.2 DEFINICIONES DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA</b> .....	<b>13</b>
<b>4.3 OBJETIVOS DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA</b> .....	<b>14</b>
<b>4.4 LA FILOSOFÍA DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA</b> .....	<b>15</b>
<b>4.5 MODALIDADES DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA</b> .....	<b>16</b>
<b>4.6 IMPORTANCIA DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN EL     CÁNCER</b> .....	<b>17</b>
<b>4.7 PROBLEMAS RELACIONADOS CON LA MEDICACIÓN</b> .....	<b>18</b>
<b>5. INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA</b> .....	<b>20</b>
<b>5.1 REALIZACIÓN DE INTERVENCIONES</b> .....	<b>21</b>
<b>5.2 CLASIFICACIÓN DE LAS INTERVENCIONES</b> .....	<b>27</b>
<b>5.3 SIGNIFICACIÓN DE LAS INTERVENCIONES</b> .....	<b>29</b>
<b>6. CÁNCER</b> .....	<b>30</b>
<b>6.1 ORIGEN DE LA ENFERMEDAD</b> .....	<b>32</b>
<b>6.1.1 SURGIMIENTO GENÉTICO DEL CÁNCER</b> .....	<b>32</b>
<b>6.1.2 CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS GENERALES DE LAS         CÉLULAS NEOPLÁSICAS</b> .....	<b>34</b>
<b>6.2 CARCINOGENESIS</b> .....	<b>34</b>
<b>6.3 POSIBLES CAUSAS DEL CÁNCER</b> .....	<b>36</b>
<b>6.3.1 VIRUS ONCOGÉNICOS</b> .....	<b>36</b>
<b>6.3.2 AGENTES FÍSICOS Y QUÍMICOS</b> .....	<b>37</b>
<b>6.3.3 DIETA</b> .....	<b>38</b>
<b>6.3.4 TABACO Y ALCOHOL</b> .....	<b>39</b>
<b>6.3.5 FACTORES GENÉTICOS Y EDAD</b> .....	<b>39</b>
<b>6.4 FASES DE LA ENFERMEDAD</b> .....	<b>40</b>
<b>6.4.1 PERÍODO SUBCLÍNICO</b> .....	<b>40</b>
<b>6.4.2 CINÉTICA DE CRECIMIENTO DE LAS CÉLULAS         TUMORALES</b> .....	<b>41</b>

6.4.3	ANGIOGÉNESIS TUMORAL .....	41
6.4.4	INVASIÓN Y METÁSTASIS .....	42
6.4.5	INVASIÓN LOCAL .....	42
6.4.6	CADENA METASTÁSICA (METÁSTASIS) .....	43
6.4.7	INVASIÓN HEMATÓGENA .....	44
6.4.8	INVASIÓN LINFÁTICA .....	45
6.5	ESCAPE INMUNOLÓGICO .....	46
6.5.1	RESPUESTA INMUNITARIA NORMAL .....	46
6.5.2	ANTÍGENOS TUMORALES .....	46
6.5.3	EVASIÓN INMUNOLÓGICA DE LAS CÉLULAS NEOPLÁSICAS .....	46
6.6	TIPOS DE CÁNCER .....	47
<b>7.</b>	<b>BASES DE LA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA .....</b>	<b>49</b>
7.1	CICLO CELULAR Y SU REGULACIÓN .....	51
7.2	DIVISIÓN CELULAR EN CÉLULAS CANCEROSAS .....	53
<b>8.</b>	<b>AGENTES QUIMIOTERAPEUTICOS .....</b>	<b>55</b>
8.1	MECANISMO Y CLASIFICACIÓN .....	56
8.1.2	AGENTES ALQUILANTES .....	56
8.1.3	ANTIMETABOLITOS .....	57
8.1.4	ESTABILIZADORES DE MICROTUBULOS .....	60
8.1.5	INHIBIDORES DE TOPOISOMERASAS .....	61
8.1.6	AGENTES MISCELÁNEOS .....	63
<b>9.</b>	<b>FARMACOTERAPIA DE SOPORTE .....</b>	<b>68</b>
9.1	MANEJO DE LA EMESIS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO.. .....	69
9.2	MANEJO DE LA ANEMIA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO .....	71
9.3	MANEJO DE ALTERACIONES ÓSEAS EN ONCOLOGÍA .....	72
9.4	PROTECTORES DE CITOTOXICIDAD .....	73
9.5	TRATAMIENTO DEL DOLOR EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO .....	74
9.5.1	ANALGÉSICOS NO OPIOIDES .....	76
9.5.2	ANALGÉSICOS OPIOIDES .....	77
9.6	FÁRMACOS ADYUVANTES EN EL TRATAMIENTO DE DOLOR ONCOLÓGICO .....	78
<b>10.</b>	<b>METODOLOGÍA EXPERIMENTAL .....</b>	<b>80</b>

<b>11. RESULTADOS.....</b>	<b>86</b>
<b>12. ANÁLISIS DE RESULTADOS .....</b>	<b>92</b>
<b>13. CONCLUSIONES .....</b>	<b>99</b>
<b>14. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>101</b>
<b>15. ANEXOS .....</b>	<b>103</b>
<b>16. REFERENCIAS.....</b>	<b>107</b>

## INDICE DE TABLAS

<b>TABLA 1.</b> CLASIFICACIÓN DE PRM DE ACUERDO AL 2º CONSENSO DE GRANADA.....	<b>18</b>
<b>TABLA 2.</b> CÓDIGOS DE INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA.....	<b>28</b>
<b>TABLA 3.</b> CÓDIGOS DE SIGNIFICACIÓN.....	<b>29</b>
<b>TABLA 4.</b> TIPOS DE QUIMIOTERAPIA Y FINALIDAD.....	<b>50</b>
<b>TABLA 5.</b> AGENTES ALQUILANTES.....	<b>56</b>
<b>TABLA 6.</b> ANÁLOGOS DE LA CITIDINA.....	<b>60</b>
<b>TABLA 7.</b> ESTABILIZADORES DE MICROTUBULOS.....	<b>61</b>
<b>TABLA 8.</b> INHIBIDORES DE TOPOISOMERASAS.....	<b>62</b>
<b>TABLA 9.</b> AGENTES HORMONALES EN TRATAMIENTO DEL CÁNCER.....	<b>67</b>
<b>TABLA 10.</b> AGENTES BIOLÓGICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER.....	<b>67</b>
<b>TABLA 11.</b> FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON LA INCIDENCIA DE NAUSEAS Y VOMITO EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO.....	<b>69</b>
<b>TABLA 12.</b> FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS.....	<b>70</b>
<b>TABLA 13.</b> FACTORES DE CRECIMIENTO.....	<b>72</b>
<b>TABLA 14.</b> INDUCTORES DE LA REABSORCIÓN ÓSEA.....	<b>73</b>
<b>TABLA 15.</b> PROTECTORES DE CITOTOXICIDAD.....	<b>73</b>
<b>TABLA 16.</b> ANALGÉSICOS NO OPIOIDES.....	<b>76</b>
<b>TABLA 17.</b> CLASIFICACIÓN DE LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES EN FUNCIÓN DE LA INTERACCIÓN CON LOS RECEPTORES.....	<b>77</b>
<b>TABLA 18.</b> CLASIFICACIÓN DE LOS OPIOIDES SEGÚN ESCALA ANALGESICA DE LA OMS.....	<b>77</b>
<b>TABLA 19.</b> FÁRMACOS ADYUVANTES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR ONCOLÓGICO.....	<b>78</b>
<b>TABLA 20.</b> DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN SEXO.....	<b>79</b>
<b>TABLA 21</b> NÚMERO DE PACIENTES POR TIPO DE CÁNCER Y DISTRIBUCIÓN TOTAL DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS, PARA CADA TIPO DE PACIENTE.....	<b>87</b>

## INDICE DE GRAFICOS

<b>GRAFICO I.</b> DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN EDAD. ....	<b>88</b>
<b>GRAFICO II.</b> PREVALENCIA DE TIPOS DE CÁNCER EN PACIENTES DEL ESTUDIO. ....	<b>88</b>
<b>GRAFICO III.</b> DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE ANTECEDENTES PATOLOGICOS PERSONALES DE PACIENTES EN ESTUDIO.....	<b>89</b>
<b>GRAFICO IV.</b> DISTRIBUCIÓN DE PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS, DESCRITOS DE ACUERDO AL 2° CONSENSO DE GRANADA.....	<b>89</b>
<b>GRAFICO V.</b> DISTRIBUCIÓN DE INTERVENCIONES REALIZADAS DURANTE EL TIEMPO DE ESTUDIO. ....	<b>90</b>
<b>GRAFICO VI.</b> DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE SIGNIFICACIÓN DE INTERVENCIONES REALIZADAS DURANTE EL TIEMPO DE ESTUDIO.....	<b>90</b>
<b>GRAFICO VII.</b> COMPORTAMIENTO DE LA RELACIÓN ENTRE MEDICAMENTOS, PRM E INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS. ....	<b>91</b>

## INDICE DE FIGURAS

<b>FIG. 1</b> LOS ONCOGENES Y EL SURGIMIENTO DEL CANCER.....	<b>33</b>
<b>FIG. 2</b> CARACTERISTICAS DIFERENCIALES DE LAS CELULAS NORMALES Y CELULAS NEOPLASICAS.....	<b>35</b>
<b>FIG. 3</b> FACTORES EXTERNOS QUE PUEDEN GENERAR ALTERACION GENETICA CELULAR. ....	<b>36</b>
<b>FIG. 4</b> DISEMINACION DE CELULAS TUMORALES.....	<b>43</b>
<b>FIG. 5</b> CICLO CELULAR.....	<b>51</b>
<b>FIG. 6</b> ESCALERA ANALGESICA DE LA OMS.....	<b>75</b>

## INDICE DE ANEXOS

<b>ANEXO 1.</b> PERFIL FARMACOTERAPÉUTICO.....	<b>104</b>
<b>ANEXO 2.</b> ALGORITMO PARA LA CLASIFICACION DE PRM.....	<b>105</b>
<b>ANEXO 3.</b> FORMATO PARA EL SEGUIMIENTO DE INTERVENCIONES FARMACEUTICAS.....	<b>106</b>

# **1. INTRODUCCIÓN**

La Cumbre Mundial contra el Cáncer para el Nuevo Milenio se celebró el 4 de febrero de 2000 en París. En la misma se estableció una alianza entre investigadores, profesionales de la salud, pacientes, gobiernos, industria y medios de comunicación para luchar contra esta enfermedad, dando como resultado “La Carta de París”, que da fe de dicha alianza y establece al 4 de febrero como el Día Mundial contra el Cáncer. En el marco de esa fecha, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), presenta información sobre la morbi-mortalidad ocasionada por tumores malignos.

A nivel mundial, el cáncer es la principal causa de mortalidad, se le atribuyen 7.9 millones de defunciones ocurridas en 2007. La Organización Mundial de la Salud (OMS), estima que alrededor de 84 millones de personas morirán a causa de esta enfermedad entre 2005 y 2015.

Asimismo, la mortalidad más alta es debida al cáncer de pulmón, seguido por el de estómago, hígado, colon y mama; por sexo las incidencias más frecuentes en los hombres son por cáncer de pulmón, estómago, hígado, colon-recto, esófago y próstata; y para las mujeres al de mama, pulmón, estómago, colon-recto y cuello uterino.<sup>1</sup>

El cáncer constituye un grupo de enfermedades crónico degenerativas (son más de 100 tipos), provocadas por factores genéticos heredados o externos. La OMS señala que el consumo de tabaco es el principal factor de riesgo para desarrollar la enfermedad, así como el sobrepeso u obesidad, una dieta baja en frutas y hortalizas, el sedentarismo, el consumo de alcohol, la presencia de enfermedades de transmisión sexual tales como el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el Virus del Papiloma Humano (VPH), la contaminación del aire urbano y la presencia de humo por la utilización doméstica de combustibles sólidos como la leña.<sup>2</sup>

Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer datos nacionales:

- En 2006, de cada 100 egresos hospitalarios de mujeres, 20 fueron por cáncer de mama, 13 por cáncer en el cuello del útero y 12 por leucemias
- En el mismo año, de los hombres, 19 de cada 100 egresos fueron por leucemias, cerca de 8 por cáncer de próstata y 6 por cáncer de tráquea, bronquios y pulmón.
- El cáncer en 2007 representó la tercera causa de muerte entre las mujeres con 35 303 defunciones (15.4%), mientras que en los hombres fue la cuarta con 33 509 muertes (11.8%).
- Durante 2007, los tres principales tipos de cáncer que causaron defunciones en las mujeres fueron el de mama (13.8%), cuello del útero (12.1%) e hígado (7.6%). En los hombres, el cáncer de próstata (15.7%), tráquea, bronquios y pulmón (14%) y estómago (9%).

## PREVENCIÓN

La Secretaría de Salud reporta que durante 2006 se realizaron actividades de promoción para la salud de enfermedades crónico-degenerativas. Sobre el tema de tumores se dieron 26 424 pláticas a las que asistieron 455 563 personas.

Los estados donde se impartieron el mayor número de pláticas al respecto fueron: Puebla (10%), Veracruz (8%) y Guerrero (7%); comportamiento semejante con respecto al porcentaje de asistencia a dichas pláticas, Puebla con 11.3%, seguida de Veracruz (7.2%) y Guerrero (7 por ciento). En contraste, Baja California Sur fue el estado donde se impartió el menor número de pláticas con 74 (0.3 por ciento).<sup>2</sup>

## MORBILIDAD

La morbilidad hospitalaria por tumores o neoplasias malignas se refieren a los egresos hospitalarios suscitados por cáncer, es decir, el número de casos que fueron atendidos en instituciones de salud durante un periodo de tiempo determinado.

En 2006, 81 704 mujeres y 63 440 hombres tuvieron egreso hospitalario por tumores malignos. Entre las mujeres, de cada 100 egresos 20 fueron por cáncer de mama, 13 por el de cuello del útero y 12 por leucemias, mientras que en los hombres, 19 de cada 100 egresos se debieron a leucemias, cerca de 8 a cáncer de próstata y 6 al de tráquea, bronquios y pulmón.<sup>2</sup>

## DEFUNCIONES

Porcentaje de defunciones por tumores malignos por sexo según año de ocurrencia, 1998-2007



En México, durante 2007 se registraron 514 420 defunciones, 55.4% fueron hombres y 44.6% de mujeres; de las cuales, los tumores malignos ocuparon el tercer lugar entre las principales causas de muerte del país con 68 815 casos (13.4%), por debajo de los decesos por las enfermedades del sistema circulatorio y las enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas.<sup>2</sup>

De 1998 a 2007 se observa que las defunciones por tumores malignos tienden a incrementarse, siendo las mujeres las que presentan los porcentajes más altos en este periodo.

En el ámbito nacional, para 2007 el cáncer representó la tercera causa de muerte entre las mujeres con 35 303 defunciones (15.4%), mientras en los hombres fue la cuarta causa con 33 509 muertes, lo que representa 11.8% del total de defunciones entre los varones.<sup>2</sup>

Algunos tipos de cáncer se localizan de forma diferenciada en mujeres y hombres, ya sea por factores biológicos o de riesgo, lo que influye en su prevalencia. En las mujeres los tres principales tipos de cáncer que causaron fallecimientos durante 2007 fueron: el de mama (13.8%), cuello del útero (12.1%) e hígado (7.6%); es importante señalar que si bien disminuyó el porcentaje de muertes por estos tipos de cáncer en comparación con 2006, se continúan manteniendo en los primeros lugares.<sup>2</sup>

En los hombres, el cáncer de próstata (15.7%), de tráquea, bronquios y pulmón (14%) y de estómago (9%) fueron las principales causas de muerte por neoplasias malignas durante 2007; al igual que en las mujeres, estas causas son similares a las de 2006, aunque el porcentaje de muertes que se les atribuyen ha disminuido.

Por otro lado, la edad de la población está relacionada con el tipo de cáncer que padece. Los hombres mayores de 60 años presentan mayor incidencia de casos de cáncer de órganos digestivos, seguido del aparato respiratorio y órganos genitales; en la población menor de 20 años, resalta el cáncer del tejido linfático, de órganos hematopoyéticos y tejidos afines, así como las lesiones en ojo, encéfalo y otras partes del sistema nervioso central y órganos genitales masculinos (siendo común el cáncer testicular).<sup>2</sup>

En las mujeres, la incidencia de cáncer en menores de 20 años son por: tumores del tejido linfático, de órganos hematopoyéticos y tejidos afines, seguido de ojo, encéfalo y otras partes del sistema nervioso central y los órganos digestivos; y para las mujeres mayores de 60 años destacan los tumores malignos en los órganos digestivos, genitales y mama. Sin embargo, en la población de 50 a 59 años es donde se encuentra la mayor prevalencia de defunciones por estos tipos de cáncer.<sup>2</sup>

Ahora bien, sabemos que todos los tratamientos medicamentosos, requieren de un uso racional, esto significa asegurar la congruencia diagnóstico-terapéutica. Desde el punto de vista de los servicios de salud, la provisión de farmacoterapia y

el uso racional de los medicamentos, implica obtener el mejor efecto posible empleando el menor número de fármacos, durante el menor tiempo posible y a un costo razonable. Queda claro que frecuentemente estas características son difíciles de lograr en las poblaciones enfermas, al tener en cuenta los limitados recursos con que cuentan los sistemas de salud y más aún cuando se tratan de padecimientos como el cáncer.<sup>3</sup>

Ante este gran escenario la atención farmacéutica es una área que ha demostrado ser de gran utilidad para llevar a cabo un buen tratamiento en diferentes enfermedades, incluido el cáncer en sus diversos tipos, ya que ha permitido disminuir la incidencia de varios problemas relacionados no solo con el padecimiento sino también con los medicamentos, proyectándose en la disminución del gasto económico en ciertos sistemas de salud, y sobre todo la calidad de vida del paciente que por encima de todo es el factor de mayor importancia para todos los profesionales de la salud.<sup>3</sup>

La contribución de los farmacéuticos en el cuidado de la salud de los pacientes ingresados a un programa farmacoterapéutico ha demostrado una contención de costos asistenciales y la mejora de la calidad de la farmacoterapia en unidades de hospitalización.<sup>12</sup>

Ante esta evidencia se reconoce que la Atención Farmacéutica es capaz de impulsar la mejora de la atención sanitaria a los pacientes con los consiguientes beneficios para la salud de los mismos y el establecimiento de estrategias que persiguen el desarrollo de las habilidades y capacidades profesionales de los farmacéuticos y de los médicos, quienes evalúan en conjunto la calidad de la farmacoterapia. Atendiendo a la evaluación de la farmacoterapia, todo el proceso encaminado a que los medicamentos alcancen los objetivos terapéuticos, que el médico persigue al prescribirlos o el farmacéutico al indicarlos, constituye un concepto de práctica sanitaria, denominado Atención Farmacéutica y cuyo objetivo final es prevenir la morbilidad y la mortalidad debida a medicamentos, a través de una práctica profesional farmacéutica dirigida a asegurar una farmacoterapia apropiada, segura y efectiva para todos los pacientes.<sup>12</sup>

## **2. OBJETIVOS**

## **OBJETIVO GENERAL:**

Realizar un análisis estadístico de intervenciones farmacéuticas realizadas por el equipo de farmacéuticos de un hospital de asistencia privada, cuando se utilizan fármacos quimioterapéuticos y adyuvantes, en pacientes con cáncer; mediante la revisión de reportes de incidentes de medicación y perfiles farmacoterapéuticos, para demostrar que la intervención del farmacéutico aumenta la efectividad, la seguridad y la eficacia del tratamiento farmacológico.

## **OBJETIVOS PARTICULARES:**

- Realizar una clasificación de PRM, de acuerdo a lo establecido en el 2° consenso de Granada sobre problemas relacionados con los medicamentos, para poder definir la relación de estos con la necesidad, la seguridad y la efectividad del tratamiento farmacológico.
- Realizar una clasificación de intervenciones farmacéuticas, considerando puntos específicos de la monitorización terapéutica como lo son: indicación, posología, vía de administración, interacciones farmacológicas, alergias y otros aspectos; para poder definir la distribución del tipo de intervenciones realizadas durante el estudio.
- Realizar una clasificación de las intervenciones farmacéuticas realizadas considerando los niveles de significación: apropiada, indiferente, inapropiada, para poder cuantificar la contribución del farmacéutico a la terapia farmacológica en pacientes con cáncer.

### **3. GENERALIDADES**

Los farmacéuticos, como parte del equipo de salud, comparten con los pacientes, los médicos, otros profesionales de la salud, y las autoridades sanitarias, la misión de garantizar el uso seguro, efectivo y eficiente de los medicamentos. En este entorno multidisciplinar, el farmacéutico ha de aportar conocimientos y habilidades específicas para mejorar la calidad de vida de los pacientes en relación con la farmacoterapia y sus objetivos.

El reto actual del farmacéutico en México, consiste en satisfacer las nuevas necesidades de los pacientes en consonancia con los requerimientos del sistema de salud, que cada vez precisa atender a un número más elevado de pacientes y que está inmerso en un proceso continuo de incorporación de nuevas tecnologías. En este contexto, es necesario aprovechar el potencial que proporcionan los farmacéuticos para la mejora de la asistencia sanitaria, siempre exigiendo un esfuerzo de coordinación de actuaciones entre los distintos agentes implicados.

Este planteamiento responde a las demandas de una sociedad cada vez más preocupada por alcanzar su bienestar, informada y formada en todos los aspectos relacionados con el concepto de salud.

Los farmacéuticos han venido adecuándose a las diversas transformaciones del entorno sanitario. Ejemplos de ello son el desarrollo de la farmacia clínica, la colaboración en la educación sanitaria y la promoción del uso racional de los medicamentos.

Sin embargo, el concepto de salud, en su sentido más amplio, implica la plena utilización de todos los recursos sanitarios, potenciando el equipo multidisciplinar de salud y, en particular, la coordinación médico-farmacéutico para incrementar el beneficio terapéutico de los medicamentos. Los farmacéuticos, por su formación y experiencia, han de tener una mayor participación en los procesos de cuidado de salud relacionados con medicamentos, ya que la efectividad y seguridad de los mismos no dependen exclusivamente de su alta calidad de fabricación.

## **4. ATENCIÓN FARMACÉUTICA**

#### 4.1 HISTORIA DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA

La historia de la Farmacia y de sus profesionales tiene una poderosa interrelación entre la sociedad, la concepción que ésta tiene de la salud y la enfermedad, así como de los fármacos que utiliza para preservar la primera y combatir la segunda. No se puede comprender bien la evolución de la Farmacia y sus profesionales sin tener en cuenta los factores que determinan los dos elementos esenciales de la práctica farmacéutica:

- Los tipos de medicamentos disponibles en un momento concreto.
- El comportamiento de la sociedad en relación a sus demandas, y de la interpretación que hacen de lo que significa una Farmacia y lo que esperan del farmacéutico.

El papel profesional del farmacéutico (como el de otros profesionales) ha ido evolucionando a lo largo de la historia, pero es quizás en el siglo XX cuando los cambios han sido más notables debido, entre otras razones, a dos hechos fundamentales: el desarrollo de la industria farmacéutica y la creación del sistema público de la Seguridad Social.<sup>3</sup>

Estos hechos han dado lugar a tres diferentes épocas que han determinado el ejercicio de la profesión farmacéutica:

- La era agraria. Cuando el farmacéutico era parte imprescindible del sistema sanitario al ser el encargado de preparar los medicamentos de forma artesanal. Su figura es de gran prestigio en la sociedad, ya que eran muchas las enfermedades y pocos los medicamentos.
- La era industrial. Tras el auge experimentado por la industria farmacéutica, el farmacéutico va perdiendo progresivamente su protagonismo con respecto al medicamento suponiendo la práctica desaparición de su ejercicio en cuanto a la preparación y composición de los fármacos en la farmacia. Pasa a ser exclusivamente un dispensador de medicamentos, que almacena y mantiene según “unos estándares” de calidad. Estamos en un momento en el que hay muchas enfermedades y muchos medicamentos. Esta época marca una situación de poca valoración de la profesión por la sociedad.
- La era de los servicios. En este momento el farmacéutico es un elemento más en la cadena de comercialización de los medicamentos, controlados por grandes multinacionales de la industria farmacéutica. Para recuperar el prestigio profesional del farmacéutico y volver a valorar la actuación farmacéutica, se comienza a desarrollar la denominada Farmacia clínica, y con ello comienza a modificarse la “forma de hacer” de los profesionales. La realidad actual es que la forma más extendida de atender a los usuarios en la farmacia consiste, fundamentalmente, en dispensar un medicamento, con o sin receta médica, acto que puede ir acompañado, en algunos casos, de un consejo farmacéutico.

Los problemas de salud y la complejidad de las medicaciones hacen necesario todo tipo de cuidados en los cuales están implicados todos los profesionales de la salud, además la sociedad es cada vez más exigente en la demanda de información, obligando a estos a mejorar constantemente su preparación, para así asesorar no sólo respecto al uso adecuado de medicamentos, sino para llevar a cabo una adecuada educación de sus estilos de vida y con ello poder promover la prevención de las enfermedades.<sup>3</sup>

El farmacéutico es un profesional universitario poco aprovechado en el campo de la salud. Es a veces el único contacto y/o el más frecuente, que algunos ciudadanos tienen con los servicios de salud, teniendo responsabilidades propias en el cuidado y en la promoción de la salud de la sociedad, pero en la práctica diaria está limitado casi exclusivamente a la dispensación de productos fabricados por terceros, lo que supone una infrautilización e infravaloración de su formación.<sup>4</sup>

Parece justificado reivindicar el papel que el farmacéutico debe desempeñar ante los retos que la sociedad actual y futura impone. Su intervención es demandada poco a poco en programas de salud pública, tales como los de reducción de riesgos/daños dirigidos a población usuaria de fármacos por vía parenteral, campañas de vacunación, programas de educación sexual, educación alimentaria, etc., y ante esta situación la profesión farmacéutica está obligada a definir su lugar y funciones dentro del Sistema Sanitario. Esta es la base de una nueva forma de actuación profesional, la denominada "Atención Farmacéutica".<sup>5,6</sup>

Fue en los años cuarenta cuando aparece en los Estados Unidos un nuevo concepto, la "farmacia clínica", que afectaría tanto a las farmacias extra como intra hospitalarias, el cual surge como un deseo de los farmacéuticos de ejercer un papel más directo en la provisión de cuidados de salud y traspasar el objetivo de su actividad del producto al paciente.

De manera concreta a principios de los noventa Hepler y Strand dieron lugar a la conceptualización de la atención farmacéutica como:

"La provisión responsable de farmacoterapia con el propósito de obtener resultados definidos que mejoren la calidad de vida de los pacientes".

En este modelo los proveedores de atención farmacéutica en cooperación con los pacientes y los médicos, mejoran los resultados de la farmacoterapia al prevenir, o detectar y resolver los problemas relacionados con los medicamentos.

A partir de esta definición mucho se ha polemizado sobre esta práctica y si es o no el farmacéutico el responsable de proveer atención farmacéutica. En el informe anual de 1993 en Tokio la Organización Mundial de la Salud (OMS) en un acercamiento a esta temática reconoce al farmacéutico como el profesional que asume las actitudes, los comportamientos, los compromisos, las inquietudes, los valores éticos, las funciones, los conocimientos, las responsabilidades y las destrezas en la realización de esta práctica. Por otra parte, en 1998 la Federación

Internacional Farmacéutica (FIP) ha publicado una declaración de las normas profesionales que requieren los farmacéuticos para dar este servicio, porque fue hecho parte de la buena práctica de farmacia (GPP). Es importante señalar que en la ResAp 2001, el Consejo de Europa también expresó preocupación por el lugar del farmacéutico en el cuadro de la seguridad de la salud al señalar que: “Una de las funciones básicas del farmacéutico, como un experto en productos medicinales, es ayudar a prevenir riesgos iatrogénicos evitables” y la atención farmacéutica es un elemento esencial en la prevención y reducción de dichos riesgos y debe ser empleada con sistematicidad.

Así pues, la atención farmacéutica es un modelo de ejercicio en el que el profesional asume la responsabilidad de las necesidades de un paciente en relación con la medicación y adquiere un compromiso al respecto.

Queda enfatizado el hecho de que la atención sea prestada directamente por el farmacéutico al paciente, y no a través de la intermediación de otros profesionales (si bien está implícita la necesaria colaboración interdisciplinaria en el cuidado de pacientes) y, por otra, amplía el campo de actuación desde el medicamento a todos los aspectos relacionados con el uso de éste.<sup>5, 6</sup>

#### 4.2 DEFINICIONES DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la atención farmacéutica como el compendio de práctica profesional, en el que el paciente es el principal beneficiario de las acciones del farmacéutico; es el compendio de actitudes, comportamientos, compromisos, inquietudes, valores éticos, funciones, conocimientos, responsabilidades y destrezas del farmacéutico en la prestación de la farmacoterapia, con el objeto de lograr resultados terapéuticos definidos en la salud y calidad de vida del paciente.

Podemos decir que se trata de trabajar en común acuerdo con el paciente, para prevenir, identificar y resolver los problemas que puedan surgir durante el tratamiento con alguna medicación.

Mientras que la definición de atención farmacéutica de Hepler y Strand es la provisión responsable de la terapéutica con medicamentos con el fin de conseguir resultados definidos que aumenten la calidad de vida del paciente.

Podemos apreciar que para estas definiciones, de forma general se consideran los siguientes elementos fundamentales de un profesional farmacéutico, y estos son:

- La responsabilidad: en la toma de decisiones y en la calidad de los resultados.
- Los cuidados: dirigidos y enfocados al paciente, con compromiso sobre el bienestar de éste.

- Resultados definidos: el farmacéutico deja de ser un sujeto pasivo en la información pos dispensación, por el contrario, establece para el paciente y con su colaboración, los objetivos de la terapéutica y el procedimiento para alcanzarlos, así como las medidas de evaluación y corrección.
- Relacionados con los medicamentos: ampliando la actuación profesional más allá de la terapéutica medicamentosa, hacia un concepto que incluya aspectos como formas de administración, información, monitorización, sin olvidar los factores inherentes al paciente que puedan afectar a la utilización de fármacos.
- Calidad de vida: como objeto fundamental y actualmente medible, que trasciende la simplificación curación/no curación.

Este enfoque define una nueva filosofía de la práctica profesional, pero también es necesario interpretarlo como un sistema encaminado a cumplir con esa filosofía: el sistema de atención farmacéutica. Es decir, una estructura y una organización con funciones y responsabilidades que hagan posible la realización de los objetivos a conseguir.<sup>5,6</sup>

Para adquirir estas funciones y responsabilidades, es necesaria una preparación especial ya que los profesionales centraban su actividad en el conocimiento del medicamento, y ahora todos nuestros esfuerzos deben girar alrededor, por y para el paciente (cursos de reciclaje, especializaciones, cambio del sistema de trabajo en la farmacia, modificaciones estructurales de la misma, etc.), además de que la atención farmacéutica debería aplicarse a todos los pacientes (atención farmacéutica global), y no de forma selectiva en función de nuestra comodidad, disponibilidad de tiempo o preferencias personales; el dedicarse a una enfermedad concreta o a una clase de medicamentos no es centrarnos en el paciente, pero nos sirve como base de estudio para ir integrando poco a poco este nuevo servicio en el quehacer diario del profesional farmacéutico.<sup>3,6,7</sup>

#### 4.3 OBJETIVOS DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Hemos visto ya que el núcleo fundamental de la atención farmacéutica es una estrecha relación entre el farmacéutico y el paciente, que permita un trabajo en común con objeto de buscar, identificar, prevenir y resolver los problemas que puedan surgir durante el tratamiento farmacológico de esos pacientes, lo cual nos lleva a plantear las tres principales funciones de la Atención Farmacéutica:

- Identificar los Problemas Relacionados con Medicamentos
- Resolver los actuales Problemas Relacionados con Medicamentos
- Prevenir los futuros Problemas Relacionados con Medicamentos

Entendiendo a los problemas relacionados con los medicamentos 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. Por la tanto los

PRM son elementos de proceso, que suponen para el usuario de medicamentos un mayor riesgo de sufrir resultados negativos asociados a la farmacoterapia.

#### 4.4 LA FILOSOFÍA DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Como antes hemos dicho, el paciente es el eje de la atención farmacéutica, por lo que la responsabilidad esencial del farmacéutico consiste en contribuir a satisfacer las necesidades que tiene la sociedad, particularizando en cada paciente individualmente, de un tratamiento farmacológico apropiado, efectivo, seguro y cómodo.

Para satisfacer de manera eficiente esta necesidad social, es necesario que el profesional utilice en su ejercicio un enfoque centrado en el paciente, considerándolo como persona en su conjunto, con unas necesidades de asistencia sanitaria generales y unas necesidades específicas relacionadas con la medicación que deben constituir la principal preocupación del farmacéutico. Ello implica que todas las preocupaciones, expectativas y conocimientos que tiene el paciente de su enfermedad pasa a ser corresponsabilidad del profesional.<sup>3, 7</sup>

En resumen, esto significa que el profesional deberá hacer todo lo necesario para satisfacer las necesidades del paciente en relación a su salud. En la atención farmacéutica una buena relación terapéutica es esencial para atender las necesidades de otra persona, promoviendo la participación del paciente en su proceso terapéutico, para ello ha de existir una alianza, previamente establecida, entre todos los que intervienen en la resolución de un problema en concreto.<sup>5,6,7</sup>

Los profesionales tienen el deber de informar, instruir y escuchar las necesidades y preferencias del paciente; el diálogo es esencial, el monólogo del profesional no. Hepler y Strand resaltan que la atención farmacéutica “se basa en un acuerdo entre el paciente, que acepta conceder autoridad al profesional, y el profesional que garantiza al paciente competencia y compromiso”.

Dentro de la relación terapéutica y la reciprocidad del acuerdo, se reconocen y asumen ciertas responsabilidades del profesional y del paciente:

- El profesional acepta evaluar las necesidades del paciente, aportar los recursos que sean necesarios para abordarlas satisfactoriamente y efectuar un seguimiento para comprobar que se han aplicado las intervenciones eficaces adecuadas. El farmacéutico debe ser responsable de sus decisiones e intervenciones.<sup>8</sup>
- El paciente acepta proporcionar al profesional una información exacta y completa, con objeto de que ambos puedan tomar decisiones eficaces y también desempeñar un papel activo en la asistencia prestada, lo que significa que el paciente acepta establecer unos objetivos, realizar unas conductas acordadas y aportar la información necesaria para una asistencia beneficiosa.<sup>8</sup>

- El proceso de asistencia se centra y es dirigido por las necesidades del paciente en relación con los medicamentos, sus hábitos de vida, enfermedades etc., describe las actividades del profesional cuando éste interacciona con el paciente de una manera sistemática y estandarizada y el éxito del profesional depende de que se establezca una disciplina muy estricta para alcanzar los tres objetivos siguientes:
  - Evaluar las necesidades del paciente manifestadas o no.
  - Aplicar todos los recursos necesarios para satisfacer estas necesidades.
  - Determinar una evaluación de seguimiento para determinar la evolución real del paciente.<sup>8</sup>

#### 4.5 MODALIDADES DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA

La atención farmacéutica, para su aplicación, se puede clasificar de dos maneras:

- La atención farmacéutica global, la cual, se refiere al seguimiento que el farmacéutico hace de todos los tratamientos con medicamentos que lleven a cabo aquellos pacientes que deseen participar en el programa con el objetivo de conseguir los fines terapéuticos previstos y evitar posibles reacciones adversas o de toxicidad. La misma fue propuesta por la profesora Linda Strand y colaboradores, dando lugar al Proyecto Minnesota de investigación de atención farmacéutica (Minnesota Pharmaceutical Care Project). Uno de los resultados más positivos del proyecto fue el cambio de actitud del colectivo médico, que acabó considerando al farmacéutico como un componente complementario totalmente necesario en el equipo de salud, y no como una interferencia.<sup>7,8</sup>
- La Atención Farmacéutica en Grupos de Riesgo es la modalidad que se centra en controlar la farmacoterapia en pacientes con enfermedades crónicas o en situaciones especiales, que requieran la utilización de medicamentos durante largos períodos o de por vida, y que en muchos casos necesitan además una educación sanitaria para sobrellevar su enfermedad. Tales son los casos de pacientes diabéticos, hipertensos, asmáticos, con problemas cardiovasculares, ancianos, pacientes polimedicados o que necesitan ser tratados con medicamentos potencialmente tóxicos como anticancerígenos, anticoagulantes, estupefacientes, etc., o pacientes con enfermedades graves, que pueden arriesgar la vida si los medicamentos prescritos no son eficaces o se utilizan mal.<sup>7,8</sup>

La modalidad sobre Grupos de Riesgo fue diseñada por Hepler y colaboradores los cuales desarrollaron estudios de investigación con el nombre de proyectos TOM (Therapeutic Outcomes Monitoring, Monitorización de Resultados Terapéuticos) usando el asma como prototipo (TOM-asthma) en EEUU .Otros estudios también sobre el asma se han realizado en Europa (Dinamarca,

Finlandia, Alemania, otros países europeos, y proyectado meta-análisis (EUROTOM – ASMA).<sup>7,8</sup>

Ambos modelos de AF se han llevado a cabo en muchos estudios, tratando de demostrar una mejoría de la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardíaca, diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia, etc. Entre ellos uno de provisión de Atención Farmacéutica comunitaria en pacientes ancianos realizado en siete países. Los resultados más relevantes fueron: ahorro de costos y aumento de la calidad de vida relacionada con la salud en determinados países; los pacientes del grupo intervención manifestaron mejor control de sus enfermedades y altos niveles de satisfacción, y los farmacéuticos y médicos tuvieron una opinión positiva del nuevo abordaje.<sup>7,8</sup>

#### 4.6 IMPORTANCIA DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN EL CÁNCER

Conociendo ya el significado y función de la atención farmacéutica, sabemos entonces que el farmacéutico puede contribuir a la consecución de resultados mediante la educación y el consejo a pacientes, puesto que la falta de conocimiento sobre los problemas de salud y sobre la medicación es una de las causas del incumplimiento del paciente del régimen terapéutico propuesto. La información y el consejo farmacoterapéutico permiten mejorar el cumplimiento y reducir los problemas relacionados con el medicamento.<sup>9,10</sup>

El tratamiento de las enfermedades oncológicas va asociado a una alta incidencia de efectos no deseados, por lo que resulta prioritario realizar atención farmacéutica en este grupo de pacientes, ya que los citostáticos son fármacos potencialmente tóxicos, y por lo tanto, es esencial que los pacientes conozcan el uso correcto de éstos. Es necesario entonces tener en cuenta las interacciones con los alimentos y medicamentos, con o sin receta, de forma que el paciente esté informado de los que puede o no puede tomar, por otro lado hay que tener en cuenta las características especiales de la terapia con fármacos citostáticos; además de la información general sobre el medicamento hay que hacer hincapié sobre aspectos concretos, tales como el riesgo de infecciones, efectos teratógenos y efectos adversos característicos de cada citostático.<sup>10</sup>

La atención farmacéutica entonces entronca con la bioética al ser necesario un marco o método para la toma de decisiones éticas, en una sociedad cada día más informada. Por tanto, la provisión de atención farmacéutica requiere un establecimiento ético entre el paciente y el farmacéutico que: fije las acciones, y responsabilidades que se adquieren. En este escenario, no hay que olvidar que el principio de autonomía del paciente le capacita para aceptar o rechazar un determinado tratamiento. Por esta razón, el farmacéutico debe proporcionar la información y educación necesaria al paciente respecto al tratamiento prescrito para que pueda tomar una decisión coherente y responsable. Tras la primera información al paciente, sobre su terapéutica y sus consecuencias, el farmacéutico deberá ir actuando conforme éste se lo demande. Hoy se admite que aquellos

pacientes que intervienen directamente en la toma de decisiones alcanzan mejores resultados terapéuticos.<sup>11</sup>

La eficiencia de la atención farmacéutica se basa en la mejora de la calidad de vida alcanzada por el paciente, y en la reducción en el consumo de recursos sanitarios. La no identificación de Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM), implica un incremento del gasto sanitario derivado tanto por el aumento del costo de su tratamiento como por la prolongación de la estancia hospitalaria. La evidencia de que muchos de estos PRMs son prevenibles, están situando a la atención farmacéutica en una situación de demanda social.

Toda actuación del farmacéutico debe ir dirigida a mejorar la calidad de vida del paciente mediante el desarrollo de sus conocimientos y capacidades en la provisión de un farmacoterapia racional. En efecto, la aparición de la morbilidad terapéutica viene habitualmente precedida por la existencia de un PRM. El objetivo de la atención farmacéutica es identificar, prevenir y resolver dichos PRM.

#### 4.7 PROBLEMAS RELACIONADOS CON LA MEDICACIÓN

CLASIFICACIÓN DE LOS PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS
NECESIDAD
<b>PRM 1</b> El paciente sufre un problema de salud consecuencia de no recibir una medicación que necesita.
<b>PRM 2</b> El paciente sufre un problema de salud consecuencia de recibir un medicamento que no necesita.
EFFECTIVIDAD
<b>PRM 3</b> El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad no cuantitativa de la medicación.
<b>PRM 4</b> El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad cuantitativa de la medicación.
SEGURIDAD
<b>PRM 5</b> El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una Inseguridad no cuantitativa de un medicamento.
<b>PRM 6</b> El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad cuantitativa de un medicamento

Tabla 1. Clasificación de PRM de acuerdo al 2º Consenso de Granada

Con el objeto de unificar criterios entre los profesionales, se define el término seguimiento farmacoterapéutico como la práctica 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 (PRM), de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente. Mientras que Problema Relacionado con la Medicación se define como: Aquellos problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados.<sup>12</sup>

## **5. INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA**

El principal objetivo de la atención farmacéutica es mejorar la calidad de la atención al paciente, garantizando la terapéutica más idónea, incluyendo el concepto de corresponsabilidad del farmacéutico en los resultados del paciente. El concepto de intervención farmacéutica se ha definido para denominar a todas estas actuaciones en las que el farmacéutico participa activamente en la toma de decisiones, en la terapia de los pacientes y también en la evaluación de los resultados. Esta evaluación es el punto novedoso y diferenciador de otras denominaciones dadas a las actuaciones del farmacéutico.<sup>13</sup>

La farmacoterapia durante los últimos años ha ido incrementando su complejidad y sus costos directos, no viéndose, sin embargo, reflejado en una reducción de la morbi-mortalidad por medicamentos.

En diferentes estudios se ha llegado a estimar que los costos de morbi-mortalidad relacionada con medicamentos en medio ambulatorio fueron mayores a 76,6 billones de dólares al año, excediendo este valor al gasto en medicamentos que fue de 73 billones. El componente más importante fue la hospitalización por problemas relacionados con medicamentos (PRM).

También en nuestro medio la morbi-mortalidad relacionada por medicamentos es potencialmente importante. En un estudio realizado en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en 1996 se observó que un 19% de los ingresos en urgencias eran debidos a problemas relacionados por medicamentos.

Estos estudios, al igual que otros publicados en los últimos años, dan una oportunidad a la profesión farmacéutica para implicarse aún más en la prevención y resolución de los problemas relacionados con medicamentos y los costos derivados. Sin embargo, debemos demostrar que la actuación del farmacéutico consigue verdaderamente estos objetivos.

## 5.1 REALIZACIÓN DE INTERVENCIONES

La Atención Farmacéutica tal como la definen Hepler y Strand consiste en “la provisión responsable de la farmacoterapia con el propósito de obtener resultados específicos que mejoren la calidad de vida de los pacientes”. Esta responsabilidad del farmacéutico sobre la consecución de resultados óptimos de la farmacoterapia, no debe llevarse a cabo aisladamente, sino que debe realizarse en colaboración con el resto de profesionales sanitarios, principalmente médicos y enfermeras y con el propio paciente. Sin embargo, los conocimientos y el papel que ocupa el farmacéutico en el proceso de utilización de medicamentos le hacen el profesional idóneo dentro del equipo sanitario para ser el promotor de la mejora de dicho proceso.<sup>13</sup>

La farmacoterapia no siempre consigue los objetivos planteados para cada paciente individual pudiendo deberse a diferentes causas:

1. Prescripción inapropiada
2. Dispensación inapropiada
3. Incumplimiento
4. Idiosincrasia del paciente
5. Monitorización inapropiada

Las acciones que puede realizar el farmacéutico para prevenir o resolver estos problemas que conducen a ineficacia de la terapia y a pérdida de calidad de vida del paciente pueden tener lugar en diferentes niveles dependiendo de los métodos de trabajo establecidos:

- Antes de que se produzca la prescripción médica.

Mediante su incorporación al equipo sanitario que atiende al paciente y/o mediante su colaboración en el establecimiento de normas de utilización de medicamentos, en el diseño de protocolos y guías clínicas y en la valoración de su cumplimiento mediante estudios de utilización de medicamentos y auditorías terapéuticas

- A la vez que se realiza o una vez realizada la prescripción médica.

A través de la monitorización terapéutica mediante la revisión de las prescripciones médicas y del perfil farmacoterapéutico del paciente y/o con el pase de visita junto con el médico y la actuación activa del farmacéutico. Esta actividad normalmente está ligada con la actuación del farmacéutico a través del sistema de distribución de medicamentos por dosis unitarias (SDMDU).

La monitorización farmacoterapéutica es un proceso continuo, cuyo propósito es identificar y resolver problemas relacionados con los medicamentos. Mediante dicho proceso el farmacéutico puede realizar intervenciones encaminadas a aumentar la efectividad y disminuir los riesgos de la farmacoterapia.

La monitorización farmacoterapéutica incluye la evaluación de:

- a. La idoneidad del régimen farmacoterapéutico que recibe el paciente.
- b. Duplicidades terapéuticas.
- c. La idoneidad de la vía y método de administración del fármaco.
- d. El grado de cumplimiento por parte del paciente del tratamiento prescrito.
- e. Interacciones fármaco-fármaco, fármaco-alimento, fármaco-prueba de laboratorio y fármaco-patología.
- f. Datos clínicos y farmacocinéticos útiles para evaluar la eficacia de la farmacoterapia y anticipar efectos adversos y toxicidad.
- g. Los signos físicos y síntomas clínicos que sean relevantes para la farmacoterapia que recibe el paciente.

La utilización de una metodología estandarizada es un requerimiento básico en la monitorización terapéutica y en la realización de intervenciones. Los posibles pasos a seguir definidos por diversos autores son los enumerados a continuación:

- Selección de pacientes candidatos a monitorización terapéutica

Sea cual sea el lugar en donde el farmacéutico clínico lleve a cabo su tarea profesional, normalmente no es posible monitorizar todos los pacientes. Por ello es necesario priorizar y seleccionar aquellos pacientes con un mayor riesgo de desarrollar problemas relacionados con medicamentos, ya que serán los que más se pueden beneficiar de la monitorización farmacoterapéutica.<sup>13</sup>

El proceso se inicia con el análisis del perfil farmacoterapéutico de los pacientes que están ingresados en el hospital. Esta actividad se realiza habitualmente ligada a la actividad de SDMDU, tanto en el momento de la transcripción de la prescripción médica, como mediante la revisión de listados de trabajo que incluyen características demográficas, diagnóstico e historial farmacológico del paciente.<sup>13</sup>

La selección de pacientes debe realizarse atendiendo a criterios tales como:

- Características del paciente
  - a. Edad (pacientes pediátricos, pacientes geriátricos con varias patologías crónicas)
  - b. Pacientes sometidos a trasplante (médula ósea u órganos sólidos).
  - c. Determinadas patologías como: neoplasias, enfermedades cardíacas o enfermedad pulmonar crónica.
  - d. Pacientes con órganos de eliminación de fármacos alterados (riñón o hígado).
  - e. Pacientes con inmunosupresión
- Características de los fármacos que recibe el paciente
  - a. Pacientes recibiendo un número elevado de fármacos.
  - b. Pacientes recibiendo fármacos con alto riesgo de toxicidad como: fármacos de estrecho margen terapéutico (aminoglucósidos, anticonvulsivantes, teofilina, litio), antineoplásicos, antiarrítmicos, etc.
  - c. Pacientes que reciben antibióticos de uso restringido.
  - d. Pacientes que reciben fármacos inmunosupresores.

En general podría decirse que debe monitorizarse a los pacientes más gravemente enfermos y aquellos recibiendo mayor número de medicamentos o de mayor toxicidad. La frecuencia con la que llevar a cabo la monitorización también dependerá de la situación específica de cada paciente. Algunos

pacientes requerirán monitorización semanal o mensual mientras que otros la requerirán varias veces al día.

- Análisis de la información

Este es uno de los pasos del proceso de monitorización farmacoterapéutica de mayor importancia ya que es fundamental para el éxito del proceso. Debe recogerse aquella información que es relevante para el paciente específico al que estamos monitorizando y para la toma de decisiones sobre su farmacoterapia y a la vez no excedernos en la recogida de información ya que puede suponer una carga de trabajo con pocos resultados. En líneas generales la información a recoger incluye:

- Datos generales del paciente (edad, sexo, peso, altura, superficie corporal).
- Diagnóstico y causa de ingreso.
- Alergias, hábitos (alcohol, tabaco, ejercicio), dieta.
- Cumplimiento de los tratamientos prescritos.
- Pruebas de laboratorio.
- Medicamentos que está recibiendo o ha recibido.

La información necesaria se obtiene a partir de la historia clínica del paciente, hablando directamente con el paciente o sus familiares y con los otros profesionales sanitarios responsables del paciente.

La forma en como se recoge esta información depende de los diferentes profesionales. Lo más idóneo es la utilización de impresos diseñados para este fin, lo cual facilita el proceso y unifica la información a recoger, evitando posibles olvidos.

La recogida de información para la realización de las actividades clínicas del farmacéutico debe contener en definitiva la información en la que el farmacéutico basa sus decisiones y acciones, las decisiones tomadas por el farmacéutico en lo concerniente a la farmacoterapia de un paciente específico y las acciones emprendidas que afecten a dicha farmacoterapia.<sup>5</sup>

Esta recogida y análisis de la información no es fácil, ya que supone que una gran parte de la actividad de los farmacéuticos se lleve a cabo en sala junto a los pacientes y el resto de profesionales sanitarios. Esto no siempre es posible debido a otras cargas de trabajo, algunas de las cuales son también importantes. Sin embargo, debe realizarse un esfuerzo para que, tanto la automatización de determinados procesos de los que se realizan, como la colaboración del personal técnico, permitan al farmacéutico dedicar la mayor parte de su tiempo a monitorizar la farmacoterapia que reciben los pacientes.<sup>13</sup>

Hay experiencias que demuestran que la presencia del farmacéutico en el momento de la visita médica supone un mayor número de intervenciones, consiguiéndose unos mejores resultados farmacoterapéuticos y un ahorro en los costos de medicación.

- Detección de problemas

A partir del análisis de la información se genera una lista de problemas farmacoterapéuticos del paciente. Esta lista de problemas tiene como funciones el generar objetivos farmacoterapéuticos específicos y el ayudar en el diseño de un régimen farmacoterapéutico que consiga dichos objetivos.<sup>12</sup>

Respecto a los problemas que pueden relacionarse con la farmacoterapia es importante evaluar cada uno teniendo en cuenta una serie de cuestiones como:

- Correlación entre fármaco e indicación.
- Selección apropiada del fármaco.
- Posología adecuada.
- Duplicidades.
- Alergias e intolerancia.
- Reacciones adversas.
- Interacciones fármaco-fármaco, fármaco-patología, fármaco-dieta, fármaco-prueba de laboratorio.
- Adicciones.
- Incumplimiento de la terapia.
- Relación costes/beneficio de la terapia.

- Comunicación de la intervención

La comunicación de la intervención a su interlocutor (paciente, médico o enfermera) puede ser verbal, telefónico o escrito o combinaciones de estas opciones. La comunicación escrita se suele realizar mediante una hoja que se envía a sala para que tenga conocimiento el médico que prescribe, pudiendo o no quedar archivada en la historia clínica.<sup>13</sup>

Dependiendo del tipo de intervención se contacta con el médico ya sea por teléfono o personalmente. Esta metodología es la seguida por la mayoría de servicios, compartiendo diferentes métodos de documentación algunos de ellos. Así por ejemplo utilizan impresos específicos o lo hacen por teléfono o personalmente. Un avance en el sistema de comunicación es la posibilidad de realizarlo a través del sistema informático, como se hace en algunos servicios.<sup>13</sup>

- Documentación de las intervenciones

La aceptación de la responsabilidad por parte del farmacéutico en su intervención en la farmacoterapia lleva ineludiblemente asociado la documentación de las decisiones tomadas. Además esta documentación nos servirá también para la realización de indicadores de actividad y de calidad.

En cuanto a la documentación de las intervenciones existe una variedad de sistemas. Son muchos todavía los servicios que continúan utilizando un registro manual. Muchos servicios sin embargo, ya han empezado a utilizar sistemas informáticos para el registro de las intervenciones, lo cual facilita el trabajo y produce una mayor accesibilidad a los datos.<sup>13</sup>

Es conveniente que estos sistemas permitan la recogida y análisis de los datos también por fármaco con el fin de poder identificar qué fármaco o áreas de la terapéutica requieren principalmente de la intervención farmacéutica. Las intervenciones realizadas pueden quedar registradas en el sistema informática del hospital, asociadas al perfil farmacoterapéutico de cada paciente. La utilización de sistemas de código de barras también puede suponer un avance en este campo.<sup>12</sup>

En cuanto al sistema de documentación de las intervenciones del farmacéutico en la historia clínica del paciente este es un tema que merece cierta reflexión. Este sistema es sin lugar a dudas el sistema idóneo, si verdaderamente el farmacéutico está implicado en el proceso de atención al paciente como un miembro más del equipo sanitario y adquiere responsabilidad sobre la farmacoterapia que recibe el paciente. Sin embargo, hasta la fecha este método no puede considerarse una práctica habitual para documentar intervenciones farmacéuticas.<sup>13</sup>

Uno de los colectivos farmacéuticos más avanzados en atención farmacéutica, como son los de Estados Unidos, no tienen todavía ampliamente adoptado este sistema de documentación, a pesar de que la American Society of Hospital Pharmacists estableció en el año 1989, “que las actividades de los farmacéuticos encaminadas proporcionar un uso seguro y efectivo de los medicamentos, con un efecto potencial sobre los resultados en los pacientes, debían de documentarse en su historia clínica”.<sup>13</sup>

Bond y cols. , en una encuesta a 921 hospitales encontraron, que del 58% que tenían autorización para realizar anotaciones en las historias clínicas de los pacientes, sólo el 26% de ellos lo hacían de forma rutinaria. Este es un tema no carente de conflictos con el que hay experiencias positivas, pero debe tenerse en cuenta que en ocasiones son los propios farmacéuticos los que pueden mostrar cierta reticencia a usar este sistema. Sin embargo, a medida que el farmacéutico se implique en la atención farmacéutica, posiblemente serán los propios médicos los que pedirán a los farmacéuticos

que documenten en la historia clínica del paciente sus recomendaciones respecto a la farmacoterapia.<sup>13</sup>

Esto ya ha ocurrido en algún hospital como es el caso del hospital Cedars Sinai de Los Ángeles, en donde se solicitó al Servicio de Farmacia esta forma de documentación. Hasta ese momento los farmacéuticos sólo tenían autorización para documentar en la historia clínica notas sobre protocolos establecidos por farmacia y consultas solicitadas por los médicos. Se creó un grupo de trabajo compuesto por médicos y farmacéuticos para establecer una serie de normas y criterios con el fin de unificar como debería llevarse a cabo esta forma de documentación.

En España los farmacéuticos utilizan la historia clínica para documentar sus actuaciones, conjuntamente con los otros sistemas, bien mediante anotaciones en el curso clínico o mediante impresos ad hoc para archivar en la historia clínica.

Cada servicio debe escoger el/los sistemas de documentación de intervenciones que mejor se adapten a su forma de trabajo. El mejor sistema será aquel que permita un registro rápido para ser realizado durante el trabajo diario del farmacéutico, pero que sea completo y que permita una explotación de datos que reflejen la actividad de los profesionales, así como qué aspectos de la farmacoterapia o áreas del hospital requieren de forma prioritaria la intervención farmacéutica.<sup>13</sup>

## 5.2 CLASIFICACIÓN DE LAS INTERVENCIONES

Existe unanimidad sobre la importancia de documentar las intervenciones farmacéuticas, sin embargo, analizando la literatura, y después de casi 20 años hablando de intervenciones, se puede observar una falta de uniformidad en la metodología tanto de su clasificación como de su evaluación.

Para el registro de las intervenciones se pueden utilizar distintos sistemas de codificación o clasificación. Se deben considerar, en primer lugar, dos grandes bloques o tipos de intervenciones, que son muy distintos, ya que requieren un nivel diferente de conocimientos, de implicación, de responsabilidad y de dedicación: monitorización terapéutica y educación sanitaria. Son dos tipos de intervenciones farmacéuticas que han sido recogidas y evaluadas en diferentes artículos, habitualmente por separado. Pero en esta ocasión nos centraremos en las intervenciones generadas a partir de la monitorización terapéutica.

Las intervenciones generadas a partir de la monitorización terapéutica, a su vez, se pueden dividir en tres grandes tipos. De menor a mayor grado estos tres bloques de tipo de intervenciones son: Clarificación de Prescripciones Médicas. Medicamentos no incluidos en la guía farmacoterapéutica o formulario del hospital (MNIGFT) y terapéuticas.

Los códigos utilizados para la clasificación del tipo de intervención utilizados en este estudio constan de 7 indicadores. (TABLA 2)

CODIGO DE INTERVENCIÓN	CUESTIONAMIENTOS
INDICACION	¿ES NECESARIA LA TERAPIA? ¿ESTÁ SIENDO EFECTIVA? ¿HAY UNA INDICACIÓN NO TRATADA? ¿EXISTE RELACIÓN INDICACIÓN/PATOLOGÍA? ¿QUE PARAMETROS SON UTILES PARA MONITORIZAR LA EFICACIA? ¿ES CORRECTA LA INDICACIÓN? ¿ES ENTENDIBLE LA INDICACIÓN?
POSOLOGIA	¿ES LA DOSIS MÁS CORRECTA PARA ESTE PACIENTE? ¿LA FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN ES CORRECTA PARA ESTE PACIENTE? ¿POR QUE VÍA SE ELIMINA EL FÁRMACO? ¿NECESITA AJUSTE DE DOSIS? ¿SE PUEDE ACORTAR LA DURACIÓN? ¿SE PUEDE ALARGAR LA DURACIÓN?
VIA DE ADMINISTRACION	¿ES LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN MÁS CORRECTA PARA ESTE PACIENTE? ¿COMO SE ADMINISTRA ESTE FÁRMACO?
INTERACCIÓN	¿HAY INTERACCION FARMACO-FARMACO? ¿HAY INTERACCION FARMACO-ALIMENTO? ¿HAY INTERACCION FARMACO-PRUEBA DE LABORATORIO?
ALERGIAS	¿ES EL FÁRMACO SEGURO PARA ESTE PACIENTE? ¿EL PACIENTE PRESENTA ALERGIAS? ¿EL PACIENTE HA PRESENTADO ALGUN PROBLEMA CUANDO UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?
OTROS	¿ES ESTABLE EL FÁRMACO EN LA SOLUCIÓN INDICADA? ¿HAY REACCIONES DE INCOMPATIBILIDAD EN LA SOLUCIÓN? ¿HAY UN CORRECTO LLENADO DE LA SOLICITUD DE NPT? ¿ALGUN MIEMBRO DEL EQUIPO DE SALUD NECESITA INFORMACION ACERCA DE ALGUN FARMACO Y/O PREPARACION? ETC.
MEDICAMENTOS NO INCLUIDOS EN LA GUÍA FARMACOTERAPEUTICA DEL HOSPITAL	¿ESTA EL FÁRMACO INCLUIDO EN LA GUÍA FARMACOTERAPEUTICA DEL HOSPITAL? ¿ES NECESARIO EL FÁRMACO NO INCLUIDO EN LA GFT? ¿SE PUEDE SUSTITUIR POR ALGUNO INCLUIDO EN LA GFT?

Tabla 2. Códigos de intervención farmacéutica.

Cabe mencionar que diversos estudios incluyen en la valoración del impacto los costos evitados debido a las intervenciones.

La metodología utilizada para la evaluación de los costos es variable, algunos grupos evalúan la diferencia de costos en cuanto a valor de adquisición derivados del cambio de un medicamento por otro más barato, de una vía parenteral a oral o a la suspensión de un tratamiento, otros añaden el valor económico de la monitorización (pruebas de laboratorio añadidas o evitadas) y de las complicaciones, el aumento o disminución de los días de hospitalización.

En nuestro estudio no incluimos el código de costos. Aunque éste es un parámetro indudablemente importante y que precisa evaluación, consideramos que al ser un parámetro secundario a los de efectividad y de toxicidad, su evaluación ha de ser independiente.

### 5.3 SIGNIFICACIÓN DE LAS INTERVENCIONES

Con esta codificación mostrada en la tabla 3 se pretende cuantificar la atención farmacoterapéutica prestada al paciente y la contribución a la mejora de la calidad mediante una escala.<sup>38, 39</sup>

SIGNIFICACIÓN	IMPLICACIÓN
APROPIADA	INTERVENCIÓN QUE EVITA UN FALLO ORGÁNICO O LA MUERTE AL PACIENTE Y/O APORTA UN INCREMENTO MUY IMPORTANTE AL TRATAMIENTO TERAPEUTICO DEL PACIENTE, ASÍ COMO UN INCREMENTO EN LA CALIDAD ASISTENCIAL.
INDIFERENTE	INTERVENCIÓN QUE NO PRODUCE CAMBIOS SIGNIFICATIVOS EN LA ATENCIÓN DEL PACIENTE.
INAPROPIADA	INTERVENCIÓN QUE EMPEORA EL ESTADO DEL PACIENTE (FALLO ORGÁNICO O MUERTE), DISMINUYE LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO TERAPEUTICO, AUMENTA LA TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO, ASÍ COMO UN DESCENSO DE LA CALIDAD ASISTENCIAL.

Tabla 3. Códigos de significación.

## **6. CÁNCER**

El término cáncer abarca un grupo de trastornos genéticos, capacitando a las células portadoras de estos trastornos, una proliferación desmedida que ignora los patrones de crecimiento presentes en el ambiente circundante.

Si bien en el organismo humano existe un control que mantiene un equilibrio entre las tasas de crecimiento de las células nuevas y la muerte de las células viejas (apoptosis), el cáncer es una patología que logra evadir tal control, permitiendo que una célula crezca y se reproduzca de manera descontrolada.

Para la mayoría de las personas el término cáncer es sinónimo de tumor, y ambas palabras se asocian con una enfermedad que da lugar a una temible situación. Sin embargo, el significado médico de la palabra tumor no se corresponde con esta visión. Estrictamente, la palabra tumor designa cualquier crecimiento anormal de células, ya sean de características malignas o benignas. Las inflamaciones, como sucede cuando se generan abscesos, la acumulación de sangre fuera de los vasos sanguíneos con la aparición de hematomas, las malformaciones congénitas y también el aumento en la frecuencia con que determinadas células se reproducen, son algunas de las causas que dan origen a un tumor. Esta última condición se define con el término neoplasia (palabra proveniente de neo, nuevo, agregado y plasia (proliferación) referida a un proceso cuyo resultado (el tumor) se agrega a las estructuras normales.<sup>14</sup>

Las neoplasias se catalogan básicamente en dos grupos:

- Benignas: En estas las células se dividen lentamente, son parecidas a las normales, los tejidos mantienen su disposición ordenada y el tumor está siempre restringido a la zona donde se inició la proliferación, presentando un límite neto con los tejidos que lo rodean.
- Malignas: Las células se dividen rápidamente y son poco diferenciadas remedando sólo vagamente a las células de los tejidos normales. En este caso las células se infiltran e invaden los tejidos adyacentes, dando lugar a la aparición de metástasis, esto es, pequeños focos tumorales en otros lugares del organismo.

Sin tratamiento alguno, las neoplasias malignas terminan destruyendo el organismo en el que se desarrollan. Este tipo tumoral corresponde al conjunto de enfermedades que se agrupan bajo la denominación de cáncer.

En el cáncer se produce la proliferación descontrolada de las células que han escapado al crecimiento en armonía con el resto del organismo. Sus causas residen en los complejos procesos que regulan la proliferación y diferenciación celular.

Es por este motivo que, en la actualidad, los investigadores concentran sus esfuerzos sobre todo en los procesos moleculares involucrados en el desarrollo y expansión de los diferentes tipos de cáncer.

El cáncer ocupa el segundo lugar en frecuencia como causa de muerte a nivel global, ya que sólo es superado por enfermedades cardíacas. Se estima que hay más de 10 millones de casos nuevos por año en el mundo y que en el mismo período, más de 7 millones de muertes son causadas por esta enfermedad.

Existen diversos tipos de carcinógenos o factores determinantes que favorecen la transformación maligna. Se cree que 85% de los cánceres se relacionan con el medio. Son cientos los productos químicos con capacidad carcinogénica que nos afectan a través del aire, el agua y la dieta. Su importancia es crucial, puesto que muchos de ellos se relacionan con los hábitos personales y las exposiciones profesionales.

Mediante el uso de medicamentos no tóxicos que corrigen el comportamiento anómalo de las células cancerosas, y una nueva generación de vacunas oncológicas, sería posible combatir focos residuales de la enfermedad.

Aunque hoy en día, existen métodos convencionales para el tratamiento de esta enfermedad, se están realizando estudios para obtener nuevos medicamentos más efectivos y menos tóxicos de uso prolongado, que se adicionarían a las terapias preexistentes.<sup>15</sup>

## 6.1 ORIGEN DE LA ENFERMEDAD

### 6.1.1 SURGIMIENTO GENÉTICO DEL CÁNCER

El origen del cáncer se ubica en el ADN celular. Todas las células normales poseen genes cuya información regula y determina todas las funciones celulares, entre otras, el crecimiento y la diferenciación celular. A los genes involucrados en estas funciones se los conoce como protooncogenes y su integridad es primordial para el funcionamiento normal de los tejidos. El desarrollo y la acumulación de varias lesiones genéticas en el ADN celular provocan la alteración de las funciones de regulación de estos protooncogenes tal como lo podemos ver en la Figura 1.

En consecuencia, estos genes mutados, conocidos como oncogenes, le confieren a la célula propiedades nuevas que la capacitan para proliferar de manera diferente al resto de las células normales, dotándolas con características erosivas e invasivas.<sup>16</sup>

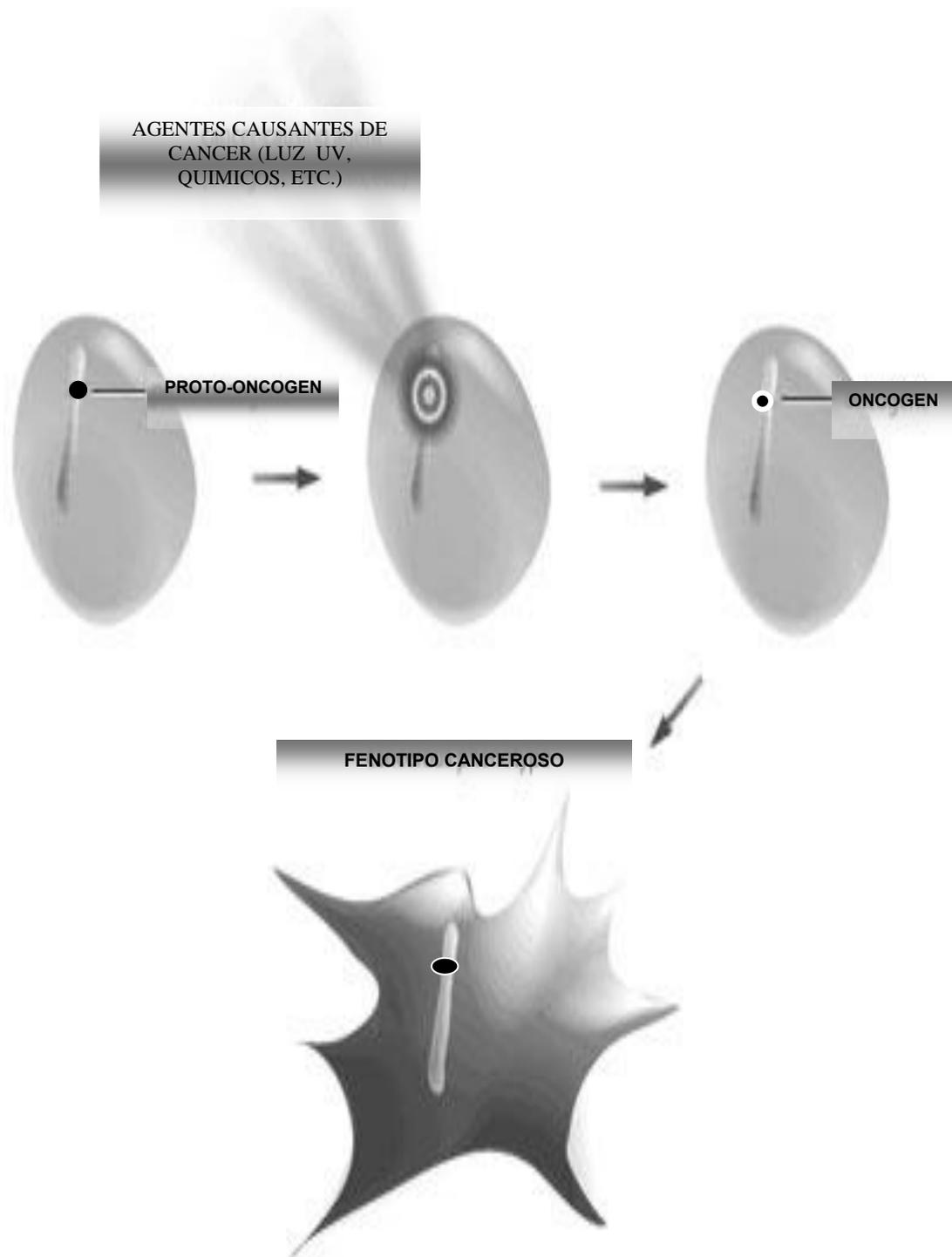


FIG. 1 LOS ONCOGENES Y EL SURGIMIENTO DEL CANCER.

## 6.1.2 CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS GENERALES DE LAS CÉLULAS NEOPLÁSICAS

Pese a sus diferencias individuales, las células cancerosas comparten algunas características, tanto celulares como de comportamiento (Figura 2). En las células neoplásicas se ve alterada la membrana celular, lo que afecta el desplazamiento de líquido hacia el interior y el exterior de la célula. La membrana contiene, además, antígenos de especificidad tumoral, en virtud de los cuales la célula resulta inmunológicamente diferente de todas sus predecesoras normales. Su núcleo suele ser grande e irregular. Los nucléolos, estructuras que contienen el ARN celular, aumentan de tamaño y número, por la mayor síntesis de dicho ácido.

Ahora bien, para comprender la historia natural del cáncer se deben conocer algunos rasgos biológicos característicos e indispensables para el crecimiento y desarrollo de las células neoplásicas. Por un lado, presentan una característica común, la clonalidad. Ésta debe entenderse como un proceso dinámico. En el desarrollo de una neoplasia, el genotipo y el fenotipo tumorales no son constantes, sino que presentan cambios evolutivos, como por ejemplo su capacidad de invasión local, de producir metástasis, sus cambios de antigenicidad y la resistencia farmacológica a citostáticos. Cabe citar también que las células cancerosas son más móviles que las normales del mismo tipo citológico. La migración de las células neoplásicas es más rápida y repetida.<sup>17</sup>

Por otra parte, se encuentra la alteración de la diferenciación celular. En este proceso, conocido como desdiferenciación o anaplasia, los tumores no conservan la arquitectura tisular normal, aunque tiendan a imitar histológicamente al tejido a partir del cual se originaron. Las células neoplásicas presentan irregularidades nucleares y citoplasmáticas, así como mitosis atípicas y otras anomalías que definen su grado de anaplasia. Cuanto más alto sea éste, peor pronóstico presentará el tumor.

## 6.2 CARCINOGENÉISIS

La transformación cancerosa es un complejo proceso que requiere la adquisición de ciertas características que le permiten a la célula crecer descontroladamente. Esta transformación ocurre en tres fases: iniciación, estimulación y progresión. En la primera etapa, los factores desencadenantes escapan al control de los mecanismos reguladores normales y alteran la estructura genética de una célula (Figura 3). Si bien el sistema de reparación del ADN está capacitado para revertir esta alteración, puede suceder que la mutación sea de carácter permanente y, aunque no genere un cambio espontáneo, la acción de acumulación de éstas, sientan las bases para el desarrollo de un cáncer.<sup>18</sup>

En la segunda fase, o estimulación, el contacto reiterado con carcinógenos ocasiona la expresión genética anormal transformando a los protooncogenes en oncogenes, codificando la información de las células normales de forma equivocada.<sup>15,17,18</sup>

Ahora, los cambios producidos por las mutaciones genéticas hacen que las células adopten una conducta maligna. Esta fase se conoce como progresión.

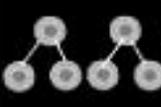
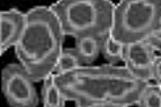
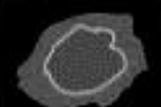
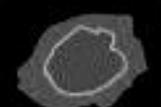
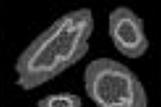
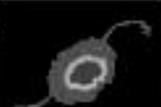
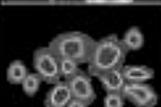
NORMAL	CÁNCER	
		Grandes cantidades de células dividiéndose
		Núcleos grandes de forma variable
		Volumen citoplasmático pequeño en relación a los núcleos
		Variación en el tamaño y forma de las células
		Pérdida de las características de células especializadas normales
		Arreglo desorganizado de células
		Límites del tumor deficientemente definidos

FIG. 2 CARACTERISTICAS DIFERENCIALES DE LAS CELULAS NORMALES Y CELULAS NEOPLASICAS.

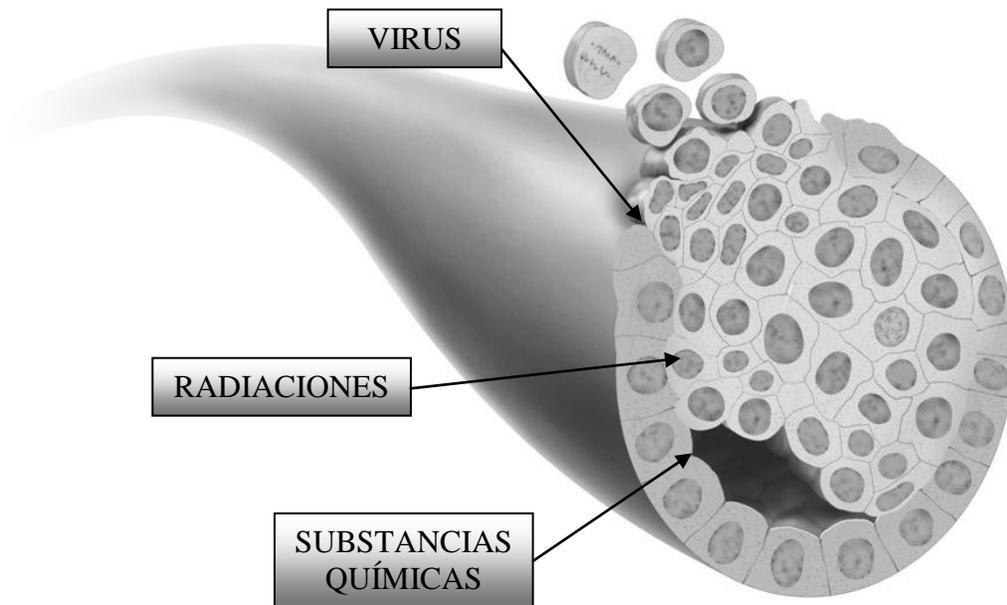


FIG. 3 FACTORES EXTERNOS QUE PUEDEN GENERAR ALTERACION GENETICA CELULAR.

### 6.3 POSIBLES CAUSAS DEL CÁNCER

Hay diversos factores que pueden ser determinantes para que se pueda generar la aparición de cáncer en el organismo, a estos factores se les denomina "factor de riesgo" a cualquier cosa que aumenta la posibilidad de una persona a padecer una enfermedad. Para el caso del cáncer tenemos los siguientes factores, los cuales están bien definidos, gracias a las diversas y múltiples investigaciones realizadas en todo el mundo.

#### 6.3.1 VIRUS ONCOGÉNICOS

Algunos virus poseen la capacidad de actuar como carcinógenos. Estos virus se incorporan a la estructura genética de las células introduciendo cambios permanentes que serán heredados por las generaciones futuras.

De acuerdo a la molécula sobre la que actúan los virus se dividen en dos grupos:

- Virus ADN: están constituidos por ADN. Algunos miembros de esta familia viral son los virus papova, los virus herpes y los adenovirus, entre otros. La síntesis del ADN celular se estimularía paralelamente a la iniciación de la síntesis del ADN viral. Las células infectadas no sólo modifican su crecimiento de manera permanente, sino que también desarrollan nuevos antígenos.

En el caso del virus herpes el ADN viral se incorpora al genoma celular modificándolo. Esta modificación se presenta también en las células hijas que heredan el genoma viral. Ante una situación de estrés sufrida por la célula, el genoma viral se activa expresando su fenotipo infectivo, dando lugar al comienzo de la enfermedad.

- Virus ARN: su material genético e infectivo está compuesto por ARN. En ellos existe una transcriptasa inversa o polimerasa ADN-ARN dependiente, que estaría ausente en los virus ARN no oncogénicos. Esta polimerasa daría lugar a la síntesis del ADN de estructura complementaria a la del ARN viral. Entonces, éste podría integrarse en el genoma nuclear engañando a la célula para que sintetice las proteínas virales como las propias.

### 6.3.2 AGENTES FÍSICOS Y QUÍMICOS

La acción de las radiaciones se ejerce directamente sobre el ADN y producen la fragmentación del mismo, consiguiendo efectos carcinogénicos.

Las radiaciones ionizantes (partículas alfa, beta rayos X y gamma), son capaces de activar de forma negativa a los protooncogenes celulares. Son capaces de eliminar electrones de los átomos y, de este modo, alterar el material genético celular, produciendo translocaciones y mutaciones. La acción carcinogénica se ejerce en el lugar donde la radiación actuó, y el tiempo de latencia entre la irradiación y la aparición del tumor puede variar entre 15 y 20 años, aproximadamente.

Los tejidos más radiosensibles son la médula ósea, la mama y la tiroides. Un claro ejemplo de la predisposición al cáncer que existe por consecuencia de las radiaciones es la aparición de leucemias entre los afectados por las exposiciones nucleares de Hiroshima y Nagasaki, o la mayor incidencia de cáncer de mama y sarcomas óseos entre los trabajadores expuestos al radio.<sup>15,18,19</sup>

La radiación ultravioleta con mayor efecto carcinógeno es la UV-B. Constituye el mayor riesgo para desarrollar cáncer de piel. El riesgo aumenta para aquellas personas de piel clara que se broncean con dificultad y sufren quemaduras solares con facilidad. El daño producido en el ADN por la radiación UV-B puede ser reparado. Sin embargo, en individuos con mutaciones recesivas, esta radiación provocaría en ellos una gran propensión a desarrollar tumores malignos en áreas

fotoexpuestas y se supone que es un defecto enzimático que incapacita la reparación del material genético, al no poder liberar dímeros de Timina del ADN.

De acuerdo con su mecanismo de acción, estos agentes carcinogénicos se clasifican en:

- Agentes primarios: son aquellos cuyo efecto se produce en el punto de aplicación (actúan por contacto).
- Agentes secundarios: necesitan de cambios químicos en el organismo del huésped. Pueden depender o no de sistemas enzimáticos.
- Agentes dobles: son primarios y secundarios, es decir que actúan por ambos mecanismos a la vez.
- Agentes cocarcinógenos: son agentes que no actúan por sí solos, por lo que requieren de la interacción con otros. Uno es empleado primero (activador) y, tras el empleo del segundo (promotor), surge la neoplasia.

Muchas sustancias químicas presentes en sitios de trabajo han resultado ser carcinógenos (o cocarcinógenos).

Dentro de la larga lista de carcinógenos podemos citar a las nitrosaminas, hidrocarburos aromáticos y algunos metales –cromo, níquel, cadmio y uranio, como ejemplos que promueven distintos tipos de cáncer. Algunos silicatos, como la crisolita y la antofilita (asbestos), tienen relación con el cáncer de pulmón; estos agentes se ven potenciados con el tabaquismo.

En los últimos años la contaminación ambiental del aire comenzó a tomar un papel muy importante en la carcinogénesis. Son varias las sustancias carcinógenas presentes en el interior de algunos espacios cerrados, especialmente en ciertos edificios. Algunas de ellas son el benceno, el radón, el humo del cigarrillo y los formaldehídos.

### 6.3.3 DIETA

Se cree que los factores de la alimentación guardan relación con aproximadamente 40 a 60% de los cánceres que dependen de algún elemento ambiental. Los alimentos pueden contener sustancias proactivas (protectoras) o carcinogénicas. El riesgo de cáncer aumenta si se ingieren durante un amplio lapso de tiempo, alimentos que contengan sustancias carcinógenas o hay ausencia constante de sustancias proactivas.

Las sustancias de la dieta relacionadas con mayor riesgo de cáncer incluyen grasas, alcohol, carnes ahumadas o curadas con sal, alimentos que contienen nitratos y nitritos y alta ingestión calórica en la dieta.<sup>18,26</sup>

No podemos dejar de considerar tanto el sobrepeso como la obesidad. Ambos están relacionados con la producción de hormonas, ya que éstas también son secretadas por el tejido graso, provocando una alta predisposición a contraer cáncer, más usualmente, de mama.

Las sustancias que parecen actuar como proactivas son aquellas contenidas en alimentos ricos en fibras, vegetales crucíferos (brócoli, coliflor, etc.), los carotenoides (zanahoria, tomate, espinaca, durazno, vegetales verde oscuro y amarillo oscuro, etc.), las vitaminas A, E, C y el selenio. Las vitaminas A y E son capaces de inhibir la formación de compuestos nitrosos y la vitamina C puede revertir la transformación maligna (mutación) inducida sobre el ADN celular. También tienen relación probada con la génesis tumoral los nitritos y los nitratos utilizados como conservadores. Éstos son fuente de nitrosaminas al oxidarse en presencia de compuestos tipo amínico. Sin embargo, la presencia de estas sustancias se ha reducido en las dietas a raíz de la aparición de mecanismos de refrigeración y congelación.

#### 6.3.4 TABACO Y ALCOHOL

El tabaco constituye el mayor causante de problemas de salud pública en el mundo occidental. Se halla relacionado con el 30% de las neoplasias, viéndose implicado en el 90% de los cánceres de pulmón. Entre las partículas que conforman el humo del tabaco se encuentran diversos carcinógenos, como el alquitrán, hidrocarburos aromáticos policíclicos, benzopireno y metales como el níquel, el arsénico o el plomo-210. La activación metabólica de las nitrosaminas puede ser determinante de la carcinogénesis en órganos internos. Asimismo, existen otras sustancias en el humo del tabaco que actúan como carcinógenos, como el fenol, el cresol y el catecol. En la fase gaseosa del humo del cigarrillo se encuentra la hidracina, diversas nitrosaminas y el cloruro de vinilo.<sup>15,18,19</sup>

Junto con el alcohol, el tabaco se halla relacionado con la aparición de cáncer de cabeza y cuello y de esófago. Cuando ambos agentes coexisten, el riesgo de padecer cáncer de esófago se multiplica por 48. Se halla también implicado en el surgimiento de cáncer vesical, pancreático y renal. Por otra parte, el consumo de alcohol está relacionado en la génesis de cánceres de la cavidad oral, faringe, laringe, esófago e hígado.

El metabolismo del alcohol por medio del alcohol deshidrogenasa conlleva a la producción de acetaldehído y numerosas alteraciones metabólicas que alteran el equilibrio rédox de la célula.

#### 6.3.5 FACTORES GENÉTICOS Y EDAD

Muchas neoplasias se desarrollan condicionadas por la constitución genética del huésped. Esto no significa que el cáncer se herede, sino que a través de la

herencia genética, se transmiten mutaciones con potencial canceroso que deben ser tomadas en cuenta con fines preventivos. Es decir que lo que se hereda genéticamente es la susceptibilidad al desarrollo del cáncer. Los factores hereditarios a nivel genético comprenden cuatro grupos fundamentales:

- Genodermatosis (alteraciones cutáneas que facilitan el desarrollo de cánceres cutáneos)
- Roturas cromosómicas
- Síndromes hematosos
- Síndromes por déficit inmunológico.

La incidencia del cáncer aumenta de manera directamente proporcional a la edad. Más del 80% de los cánceres mortales se observan en personas de más de 55 años. Las formas de cáncer varían con la edad.

Como ya hemos visto son muchos y muy variados los factores que están relacionados con el desarrollo de cáncer, lo cual hace que la prevención y el tratamiento de esta enfermedad sean bastante complejos; sin embargo el conocimiento de cada una de las fases en las cuales puede encontrarse dicha patología, pueden hacer mas entendible todas las estrategias que se pudiesen llevar acabo para realizar un tratamiento eficaz en contra del cáncer.<sup>18, 26</sup>

#### 6.4 FASES DE LA ENFERMEDAD

El desarrollo de la enfermedad neoplásica se caracteriza por una evolución polifásica que se inicia con la transformación de una célula (o un grupo celular) que concluye con un crecimiento descontrolado y la posible destrucción del huésped. De un hecho al otro se debe considerar una serie de procesos que responden al crecimiento y desarrollo del tumor. En consecuencia podemos citar una etapa subclínica, una etapa de crecimiento celular, seguida por la angiogénesis tumoral, la diseminación a distancia (linfática o hematogena), derivando finalmente con la metástasis.

##### 6.4.1 PERÍODO SUBCLÍNICO

El diagnóstico clínico del cáncer suele llevarse a cabo cuando el tumor alcanza un determinado tamaño. Para ello es necesario que transcurra un lapso de tiempo conocido como período subclínico. Inicialmente, la célula cancerosa tiene un diámetro de 10 micrones (0,001 mm).

En un cálculo teórico luego de 20 duplicaciones aproximadamente, el nódulo tumoral tiene 1 mm de diámetro, 1 mg de peso y un millón de células. Luego de 30 duplicaciones tumorales, el diámetro del nódulo alcanza a medir 1 cm, pesar 1 gr y estar compuesto por 1.000 millones de células.

Es posible, en este momento, un diagnóstico precoz. Las 10 duplicaciones posteriores generan una masa de 1 kg. Ésta es aún compatible con la vida de huésped, pero su equilibrio es altamente inestable, ya que unas cinco duplicaciones más provocarían un tumor de aproximadamente 35 kg. A pesar de que siguiendo este patrón, la evolución de un cáncer abandonado a su evolución espontánea equivaldría al tiempo necesario para que se produzcan 40 duplicaciones, se sabe que, en realidad un tumor sufre una explosión duplicativa al comienzo y luego esa velocidad disminuye rápidamente ya que la cantidad de células que se duplican es levemente mayor a las que mueren por causas diversas. Es por eso que este crecimiento explosivo en pocas generaciones nunca se da, debido a la cinética de crecimiento de las células cancerosas. La mitad de todo el proceso ocurre en una fase pocas veces detectable clínicamente.<sup>11, 18, 26</sup>

#### 6.4.2 CINÉTICA DE CRECIMIENTO DE LAS CÉLULAS TUMORALES

Todas las definiciones existentes de cáncer tienen como factor común el crecimiento anárquico de las células, no sujeto a las leyes normales del organismo. Sin embargo, las células dentro de una masa tumoral, siguen una serie de hechos dinámicos de crecimiento, declinación, movimiento y control de la población y del ciclo celular. El conjunto de estos sucesos recibe el nombre de cinética celular.

En cada tumor se pueden encontrar células en estado de proliferación; células en reposo detenidas en G0 (fase G1 prolongada), y células que ni proliferan, ni pueden entrar en el ciclo celular (células no divisibles), condenadas a apoptosis, pero que producen efecto masa. En las fases iniciales del crecimiento tumoral, hay una fracción de células proliferantes, de modo que la fracción de crecimiento es alta. Se define como fracción de crecimiento a la cantidad de células que se encuentran en ciclo celular (intervalo entre el punto medio de la mitosis de una célula y el punto medio de la mitosis siguiente de la misma célula) respecto a la cantidad total de células que integran el tumor. A medida que el tumor adquiere mayor masa la fracción de crecimiento disminuye. Habitualmente, en las metástasis la fracción de crecimiento es mayor que en el tumor primario.

#### 6.4.3 ANGIOGÉNESIS TUMORAL

Si bien estos agentes son importantes, para que el tumor pueda desarrollarse es indispensable la creación de un estroma que le dé sustento y soporte. Éste se origina a través de un proceso denominado —angiogénesis—. Originalmente, el tumor se desarrolla alimentando sus células con nutrientes a través de difusión. Pero cuando la masa tumoral alcanza un tamaño determinado (próximo a los 0,5 mm), el pasaje de nutrientes no es suficiente para alimentar a las células neoplásicas.

Es así como se inicia el proceso de angiogénesis tumoral donde los tumores reclutan células endoteliales para formar nuevos vasos. Este es el paso clave que

determina el éxito o no del desarrollo tumoral. El tumor secreta, o induce la secreción por parte de células adyacentes, de una serie de factores proangiogénicos, como el VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) y el bFGF (basic Fibroblast Growth Factor). Estas sustancias actúan además sobre un grupo de células previamente reclutadas, provenientes de la médula ósea, haciendo que éstas se transformen también en vasos sanguíneos. La vascularización hace que cambien las perspectivas del tumor. Se convierte en clínicamente detectable, sintomático, puede hacer metástasis y, en consecuencia, aumenta su grado de malignidad.<sup>26</sup>

#### 6.4.4 INVASIÓN Y METÁSTASIS

#### 6.4.5 INVASIÓN LOCAL

Inicialmente, la neoplasia crece y aumenta su tamaño, invadiendo sólo las estructuras adyacentes, sin diseminarse a zonas alejadas del tumor original. La falta de cohesión entre las células tumorales ayuda a explicar este proceso y la tendencia de los cánceres a propagarse e introducirse en tejidos normales adyacentes al foco patológico primario.

En términos generales, una célula tumoral tiene seis veces menor poder de adherencia que la célula normal. En circunstancias normales, las células crecen y se desplazan hasta encontrar un obstáculo, con lo que se detiene su curso y, simultáneamente, la síntesis de ADN. Es decir, la densidad celular constituye un freno para la expansión celular. Sin embargo, las células cancerosas no presentan tal inhibición, por lo que continúan proliferando, fueran cuales fueran las restricciones de presión en su lugar de desarrollo. Existe, además, una ausencia de guía de contacto en las células cancerosas. Las células normales crecen siguiendo una red arquitectónica, que conserva un orden estructural de crecimiento. Las células neoplásicas se desarrollan constituyendo masas desordenadas, con la libertad de organizarse de cualquier modo.

Un factor importante que facilita la invasión local es la secreción, por parte de las células tumorales, de factores enzimáticos y tóxicos. Los primeros actúan disminuyendo la adhesividad celular y permitiendo que productos celulares neoplásicos penetren en las células normales. Además, algunas de las enzimas secretadas son destructoras específicas (líticas), que destruyen el tejido circundante. La secreción de sustancias tóxicas, una vez fagocitadas por las células normales, induce la alteración local y el crecimiento tumoral.

La resistencia a la invasión depende de la estructura del tejido en cuestión. Aquellas estructuras constituidas por gran cantidad de tejido elástico, como el cartílago, los tendones, los ligamentos, los vasos linfáticos y las venas son más resistentes a la invasión. No ocurre lo mismo con los tejidos de sostén, los músculos y las arterias (dotados de una menor cantidad de tejido elástico) que son invadidas con mayor frecuencia.

Los tumores poseen diferentes características invasivas que responden a la naturaleza de cada uno de ellos. Hay neoplasias con un alto poder de invasión local, mientras que su capacidad de metástasis es limitada. Otros tipos de tumores, si bien son capaces de invadir localmente, producen metástasis con gran rapidez. Pero, también existen algunos tumores que presentan tanto una gran capacidad para invadir localmente como una metástasis precoz. Todas estas características diferenciales de cada tipo tumoral, inciden ampliamente en el pronóstico del paciente.

#### 6.4.6 CADENA METASTÁSICA (METÁSTASIS)

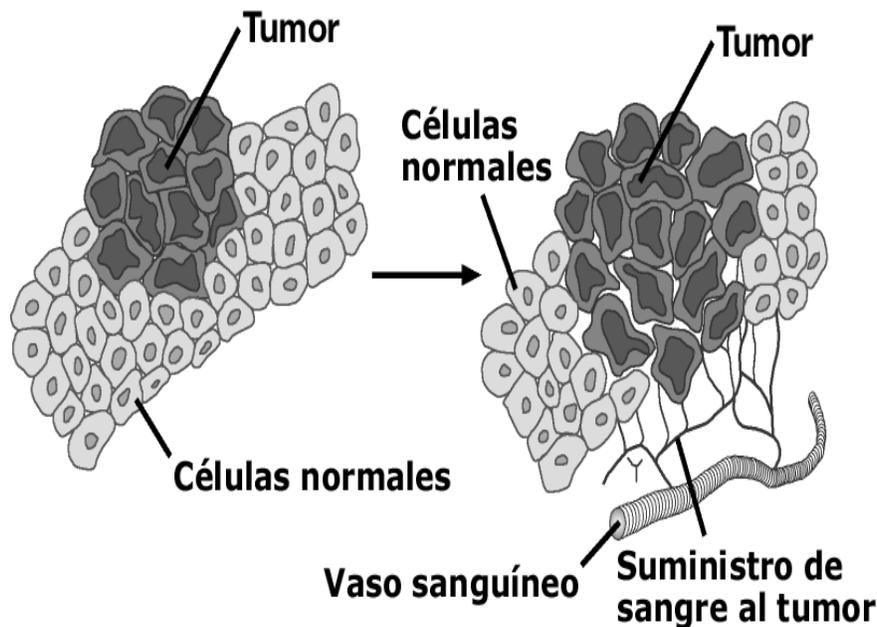


FIG. 4 DISEMINACION DE CELULAS TUMORALES.

La diseminación y crecimiento de un nuevo foco tumoral a distancia (metástasis) es un complejo proceso que responde a las características de las células tumorales de cada neoplasia. Se calcula que aproximadamente el 0,01% de las células cancerosas llegan a establecerse en un sitio distante. Las células que logran sobrepasar los obstáculos del sistema linfático y circulatorio, llegando a producir metástasis distantes, son lo suficientemente hábiles y adaptables para proliferar a distancia de su origen.<sup>18, 25, 26, 27</sup>

Una vez que se produjo el desprendimiento y la invasión, ya sea de una vía linfática o hematógena, la célula cancerosa viaja siguiendo el flujo venoso que drena el sitio, hasta alojarse en un órgano, donde dará origen a otros tumores (Figura 4). Cuando la diseminación es hematógena, es comprensible, que el hígado y los pulmones sean los órganos que más a menudo presenten focos

invasivos, ya que toda el área portal del drenaje fluye al hígado y toda la sangre de las venas cavas llega a los pulmones.

El proceso de diseminación comienza cuando la célula maligna se desprende del tejido circundante. En un tejido normal, las células se adhieren entre sí a una red proteínica que rellena el espacio entre ellas. Esta red de proteínas se conoce como matriz extracelular.

La unión entre las células y la matriz extracelular es muy importante para la supervivencia y la comunicación celular. Una célula necesita este anclaje para llevar a cabo sus principales funciones. Tal conexión es posible por medio de moléculas de la superficie celular llamadas integrinas, que se fijan a la matriz extracelular. Sólo luego que la célula se une a una superficie es que su ciclo reproductivo comienza. Las células que no pueden hallar anclaje, no sólo dejan de reproducirse y crecer, sino que entran en apoptosis.

La detención del crecimiento y la reproducción de las células sin anclaje es una de las defensas del cuerpo humano para conservar la integridad de los tejidos. Las células normales poseen sitios específicos en los que deben permanecer a fin de sobrevivir. Sin embargo, las células cancerosas pueden existir sin estar ancladas.

Es posible que en las células cancerosas, proteínas elaboradas por oncogenes puedan comunicar un mensaje falso en cuanto a que la célula se encuentra anclada cuando no lo está. Esto permite que la célula cancerosa siga creciendo y reproduciéndose cuando debiese llevar a cabo la apoptosis.<sup>12, 18, 26.</sup>

#### 6.4.7 INVASIÓN HEMATÓGENA

Una vez que la célula cancerosa se desprende de otras y de la matriz extracelular, debe encontrar un medio que le permita autotransportarse. La sangre es un medio ordinario de transporte, dado que los vasos sanguíneos a menudo se encuentran cerca y ofrecen vastas oportunidades para el traslado de estas células. Una vez en la sangre, la célula cancerosa tiene que combatir contra las defensas corporales e intentar reinsertarse en un nuevo sitio. Menos de 1 de cada 10.000 células cancerosas supera la circulación para crear un tumor nuevo.

La circulación sanguínea tiene una función importante en determinar hacia dónde viajarán las células cancerosas. Éstas, por lo general, quedan atrapadas en el primer paso de capilares que encuentran en el sentido de la circulación desde su punto de entrada. A menudo, tales capilares se encuentran en los pulmones, dado que la sangre venosa desoxigenada que abandona muchos órganos vuelve a los pulmones para su reoxigenación. De los intestinos, la sangre pasa primero al hígado, por lo que las células cancerosas que abandonan los intestinos se establecerán allí. Los pulmones y el hígado son los dos sitios más frecuentes de metástasis en el cuerpo humano. Una vez en un sitio nuevo, las células tienen que penetrar nuevamente la membrana basal de los vasos sanguíneos y establecerse en el nuevo tejido.<sup>12, 26</sup>

No todas las células cancerosas tienen los recursos para sobrevivir el recorrido hasta otra zona corporal. Una gran cantidad de células cancerosas en circulación mueren dado que no están equipadas para superar todo el proceso de metástasis.

Las células tumorales que llegan a su destino tal vez no puedan reaccionar ante factores orgánicos específicos, y esto también las elimina. Ciertos estudios llevan a concluir que algunos tumores sólo producen metástasis en órganos específicos. Tales investigaciones muestran que si bien las células cancerosas pueden alcanzar todos los órganos del cuerpo, sólo poseen afinidad por algunos. Es únicamente cuando las células alcanzan dichos órganos específicos que se anclan y reproducen.

#### 6.4.8 INVASIÓN LINFÁTICA

Se considera a este proceso la vía principal para la propagación del cáncer. A partir de la diseminación linfática, las células neoplásicas se extienden a distancia del tumor de origen. La propagación ganglionar tiene comienzo con el desprendimiento de las células tumorales de la neoplasia original, las cuales llegan a los vasos linfáticos, debiendo pasar a través de la pared capilar, enfrentando la presión hidrodinámica del vaso, que destruye a la mayoría de las células que llegan allí. Una vez que un número importante de células malignas llegan al vaso linfático, éstas son cubiertas por una capa de fibrina, iniciándose la formación de un trombo neoplásico. Posteriormente, el trombo se desprende de la pared del vaso, comenzando a circular. Allí se encuentra con nuevas barreras. Si el trombo supera todas las dificultades, se ancla al vaso, donde comienza a crecer.

La difusión hematógena (diseminación de células cancerosas en el torrente sanguíneo) se produce generalmente luego de haber invadido por vía linfática. Sin embargo, algunos tumores invaden directamente el torrente sanguíneo, sin haber invadido los ganglios linfáticos previamente.

La invasión hematógena guarda relación con la vascularidad del tumor y las características del tejido a invadir. Las arterias son raramente invadidas a causa de poseer tejido elástico y muscular grueso en su estructura y una gran presión intraarterial. Ocurre lo contrario con las venas, que son invadidas con mayor frecuencia. Son pocas las células malignas capaces de sobrevivir la naturaleza turbulenta de la circulación arterial o con oxigenación insuficiente. Las células que logran sobrevivir a tales condiciones, son capaces de insertarse en el endotelio y atraer fibrina, plaquetas y factores de coagulación. El endotelio se retrae, permitiendo a las células neoplásicas ingresar en la membrana basal y secretar enzimas que destruyen los tejidos adyacentes, facilitando la implantación.<sup>12, 26</sup>

## 6.5 ESCAPE INMUNOLÓGICO

### 6.5.1 RESPUESTA INMUNITARIA NORMAL

En el organismo se producen constantemente mutaciones genéticas. Éstas son detectadas y eliminadas por el sistema inmunológico. Sin embargo, durante el desarrollo del cáncer, la célula tumoral adquiere la capacidad de evadir al sistema inmunológico.

En circunstancias normales el sistema inmunitario reconoce las células tumorales a través de una serie de antígenos que éstas presentan en su superficie. La metodología para detectarlos se inicia cuando las células T son activadas. Éstas liberan una molécula señal reclutadora de macrófagos, luego de interactuar con las células tumorales. A su vez, se estimula la proliferación de células T de acción citotóxica (TC), cooperadora (Th) o supresoras (Ts). A su vez, algunas linfocinas (elaboradas por los linfocitos) destruyen o lesionan algunas células cancerosas, mientras que otras movilizan células, como los macrófagos, para que ataquen a las células tumorales. Los interferones, compuestos que produce el organismo como respuesta a las infecciones virales, también poseen características antitumorales. Su función primaria consiste en la inhibición directa de la replicación. Los anticuerpos que sintetizan los linfocitos B, constituyen una parte importante de los mecanismos de defensa. Es destacable, también, la presencia de células asesinas naturales (NK), identificadas como una subpoblación de linfocitos. Actúan destruyendo directamente las células tumorales o produciendo linfocinas capaces de auxiliar en la destrucción de las células neoplásicas.

### 6.5.2 ANTÍGENOS TUMORALES

El tumor puede expresar en su superficie celular antígenos anómalos, no encontrados en la célula normal de la que deriva. Aunque pueden expresar, también, antígenos de diferenciación de otro tipo celular surgidos durante las primeras etapas de su diferenciación.

Los antígenos pueden aparecer como específicos del tumor si la célula normal que experimenta transformación constituye sólo una pequeña proporción de las células normales del tejido donde surge la masa neoplásica.

### 6.5.3 EVASIÓN INMUNOLÓGICA DE LAS CÉLULAS NEOPLÁSICAS

Si bien el sistema inmunológico humano está dotado de mecanismos que le permiten distinguir a células normales de las malignas para eliminarlas, el cáncer es una enfermedad que se desarrolla gracias a su capacidad de evadir estas defensas. Para que se desencadene una respuesta inmunológica con desarrollo de anticuerpos y activación de células citotóxicas, es necesario que, simultáneamente, sean presentadas determinadas sustancias en la membrana de las células tumorales. Estas sustancias son proteínas encargadas de transmitir

señales entre las células del sistema inmune y también moléculas coestimuladoras cuya función es la presentación de antígenos (funcionando como inmunomediadores). El problema se suscita porque las células tumorales no exponen en su superficie ninguna de estas proteínas. En consecuencia, no se producen interleucinas, lo que conlleva al no desarrollo de la respuesta inmune. Debido a esta presentación inadecuada de antígenos se produce un fenómeno de tolerancia específica hacia las proteínas del tumor (proceso en el que se adquiere la no reactividad hacia algunos antígenos).<sup>12, 26</sup>

En presencia de anticuerpos, algunos antígenos tumorales son desprendidos de la superficie celular, endocitados, modulados y redistribuidos dentro de la membrana celular. Así se eliminan los antígenos que podrían ser reconocidos por las células del sistema inmunológico. En algunos tumores, el antígeno no es eliminado de la superficie, sino que es —~~em~~ascarado”. Esto se debe a que ciertas moléculas logran unirse a la superficie tumoral, evitando la adherencia de los linfocitos atacantes a los antígenos tumorales. La acción de los linfocitos atacantes también se ve truncada por el desprendimiento de los antígenos de las células tumorales, formando complejos con los anticuerpos.

Estos complejos pueden unirse directamente a las células T, evitando que ataquen a las células tumorales. En la mayoría de los casos, la acción de los anticuerpos es inefectiva y, aunque no lo fuera, si se unen al antígeno tumoral luego de que éste se desprenda de la superficie neoplásica, su efectividad resulta nula.

## 6.6 TIPOS DE CÁNCER

El cáncer puede desarrollarse en cualquier tejido de cualquier órgano y a cualquier edad, aunque la aparición de cáncer es más frecuente conforme aumenta la edad. Fundamentalmente en la aparición del cáncer coexisten unos factores endógenos (o internos), determinados por la dotación genética y otros exógenos (o externos), mediados por la exposición ambiental del individuo, que actúan conjunta o aisladamente.

Sin embargo, varios tipos de cáncer están mediados por factores genéticos. En el caso del cáncer de mama, el de ovario o el colorectal, se ha demostrado que la herencia genética (antecedentes familiares) desempeña un papel importante en la aparición de la neoplasia. En los últimos años la biología molecular está identificando nuevas alteraciones genéticas muy específicas relacionadas con el cáncer y susceptibles de ser transmitidas por herencia.

Los diversos tipos de cáncer se clasifican según la parte del cuerpo en la que se inician, así como por su apariencia bajo el microscopio. Entre los diversos sistemas de clasificación existentes, existe uno internacionalmente aceptado que divide la enfermedad en cuatro grandes tipos de cáncer.<sup>20,21,26</sup>

En primer lugar existen los carcinomas epidermoides que derivan de las células epiteliales de revestimiento cutáneo y mucosa de las vías respiratorias, cavidad

oral, cérvix uterino, canal anal y esófago, formando tumores malignos de tratamiento inicial fundamentalmente quirúrgico. Del 80% al 90% de todos los cánceres están dentro de esta categoría.

En segundo lugar existen los adenocarcinomas que proceden de los elementos glandulares de los órganos digestivos (estómago, colon, páncreas), parótida, riñón, próstata o mama, entre los más comunes.

En tercer lugar están los denominados sarcomas. Éstos tienen su origen en órganos mesenquimales y de sostén, como el esqueleto (osteosarcomas), el tejido graso (liposarcomas) o los músculos (rabdomyosarcomas). En esta categoría se incluyen también los tumores de los órganos formadores de sangre, como las leucemias, los linfomas o el mieloma múltiple.

Por último, están los llamados tumores especiales, que incluyen el melanoma (derivado de los melanocitos —células de la piel—), el tumor carcinoide o el feocromocitoma, así como el grupo de tumores del sistema nervioso.

Los tipos de cáncer que causan mayor mortalidad en los adultos son el de pulmón, próstata, estómago, colon y vejiga urinaria en los hombres, y mama, colon, estómago, páncreas y ovario en las mujeres. En la infancia, el cáncer más frecuente es la leucemia, seguida de los cánceres del sistema nervioso.<sup>23,22,26</sup>

## **7. BASES DE LA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA**

Actualmente, en el tratamiento quimioterapéutico pueden utilizarse más de cincuenta medicamentos para combatir el cáncer y prevenir el crecimiento, la multiplicación y la diseminación de las células cancerosas. Entre 1949 y 1993 se han aprobado para su utilización principios activos alquilantes, 15 hormonas y esteroides, hasta 1996 aparecieron antimetabolitos, alcaloides de plantas, antibióticos, medicamentos sintéticos para el cáncer y desde 1986 han aparecido 5 principios activos biológicos que han transformado el tratamiento del cáncer.

Además de existir diversas formas de administración de la quimioterapia (oral, endovenosa, intrarterial, intratecal), ésta se utiliza con diversas finalidades en el tratamiento del cáncer. En la siguiente tabla se muestra el tipo de quimioterapia disponible en cada caso y su finalidad.<sup>12, 21,22, 28</sup>

<b>TIPO DE QUIMIOTERAPIA</b>	<b>FINALIDAD</b>
<b>Preventiva</b>	Administrada a la vez que otro tratamiento, Generalmente radioterapia, para evitar la proliferación de la enfermedad.
<b>Neoadyuvante</b>	Previa a un tratamiento locorregional, como la cirugía o la radioterapia, con la finalidad de aumentar la resecabilidad, realizar un tratamiento no mutilante y/o reducir la posibilidad de recaída.
<b>Adyuvante o complementaria</b>	Administrada tras el tratamiento locorregional con la finalidad de reducir la posibilidad de recaída.
<b>Curativa</b>	Administrada como tratamiento básico y con la Finalidad de curar la enfermedad.
<b>Paliativa</b>	Administrada como tratamiento fundamental para controlar síntomas.

Tabla 4. Tipos de quimioterapia y finalidad.

Como ya se ha visto, el tratamiento de cáncer depende de un gran número de factores incluyendo el tipo, la localización y su extensión; así como del propio estado físico del paciente. Los tratamientos se diseñan para matar o eliminar directamente a las células cancerosas o para llevarlas a su muerte bien eliminando señales necesarias para la división celular o estimulando sus defensas propias. Los diferentes tratamientos se utilizan frecuentemente en combinación, administrados simultáneamente o de forma secuencial.

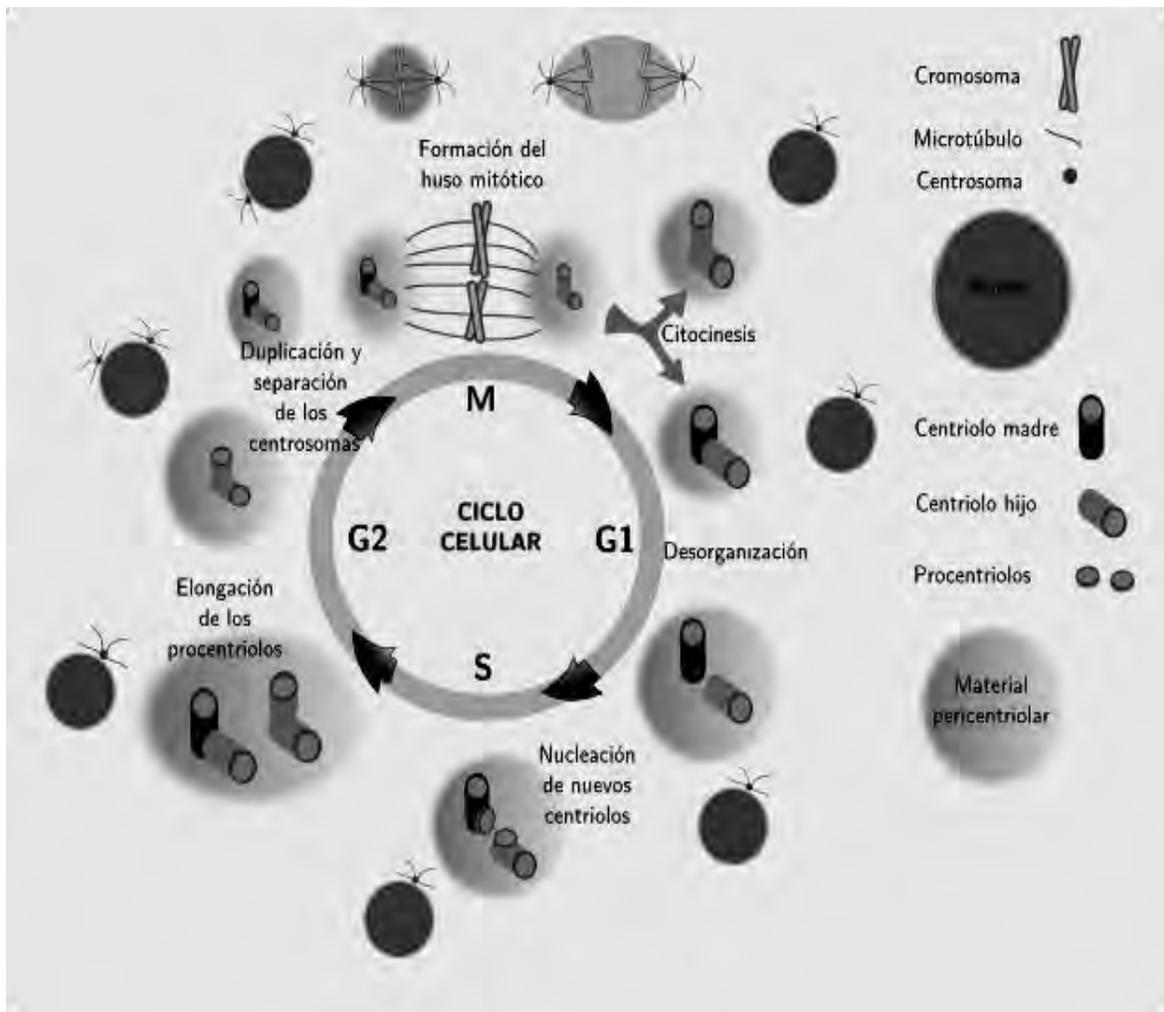
En este apartado se realiza una aproximación, a las bases biológicas y farmacoterapéuticas de la quimioterapia antineoplásica. Por este motivo, se realizara iniciara con el estudio del ciclo celular, común en las células neoplasicas y células normales, lo cual es esencial para comprender la respuesta y toxicidad de la quimioterapia, posteriormente se analizara el mecanismo de acción de los distintos agentes antineoplásicos y su clasificación, dando paso a establecer los principios que justifican el uso de la poliquimioterapia.<sup>14, 21, 25</sup>

## 7.1 CICLO CELULAR Y SU REGULACIÓN

El ciclo celular es un proceso ordenado y repetitivo en el tiempo en el que la célula crece y se divide en dos células hijas. La vida de las células transita por dos etapas que se alterna cíclicamente: mitosis e interfase (FIG 5). La etapa de interfase se subdivide en tres periodos G1, S, G2. Durante los periodos G1 y G2 las células se encuentran muy activas, están creciendo y preparándose para la división celular. En el periodo S se realiza la replicación del ADN.

Durante la etapa de mitosis, la célula se divide en dos células hijas. En esta fase se distinguen cuatro subfases denominadas profase, metafase, anafase y telofase. En las células normales, la división produce dos células con el mismo contenido genético que la célula madre. Sin embargo las células cancerosas no siempre siguen esta regla. Las células que no se están dividiendo no pertenecen al ciclo celular, se dice que se encuentran en la fase G0.

FIG. 5 CICLO CELULAR



El ciclo celular está regulado por dos tipos de moléculas:

- Ciclinas: Sustancias que alternan períodos de síntesis con períodos de degradación.
- Quinasas: Moléculas que se activan por la Ciclinas y actúan fosforilando moléculas que intervienen en la división celular.

Para que la célula abandone la fase G1 y se inicie la fase S, aumenta la concentración de la ciclina G1, se activa la quinasa CDK2 y ambas moléculas proteicas conforman el factor promotor de la replicación (FPR) que activa la síntesis del ADN.

Las células normales se reproducen en respuesta a factores de crecimiento externos y en respuesta a factores inhibidores, que detienen su división. Ambos actúan por medio de una cascada de señales. Los factores de crecimiento son sustancias inductoras de la proliferación celular y la mayoría son sustancias de secreción paracrina, algunos son los factores de crecimiento fibroblástico (FGF), plaquetarios (PDGF) y epidérmico (EGF), que estimulan la proliferación de muchos tipos celulares. Entre los factores de crecimiento cabe señalar la somatomedina y la eritropoyetina.

Durante el desarrollo del ciclo celular existen puntos de control que aseguran la progresión de éste sin fallos. Así en la fase G1 se repara cualquier daño, previamente a que se inicie la fase S de síntesis. Este punto de control se regula por la proteína p53, que favorece la reparación de ADN dañado. En el cáncer es frecuente que el gen que codifica esta proteína esté mutado.

En la fase G2 se verifica que ha finalizado la replicación del ADN y se detecta de nuevo si hay ADN dañado. El genoma sin replicar genera una señal que frena el ciclo evitando que la célula inicie la mitosis. Al finalizar la mitosis se monitoriza la alineación correcta de los cromosomas a través del huso mitótico y se asegura así que cada célula hija haya recibido un juego de cromosomas.

Existen proteínas reguladoras del ciclo celular, entre ellas la proteína p53, la proteína Rb y las proteínas p15, p16, p21. La proteína p53, perteneciente a la categoría de genes supresores de tumores, y se sintetiza por la propia célula en respuesta a la aparición de alteraciones del ADN, de forma que si el ADN replicado está dañado la proteína p53 se encarga de la muerte celular o apoptosis.

Los fármacos antineoplásicos que actúan alterando la replicación correcta del ADN requieren, para su completa efectividad, una proteína p53 funcionando para desencadenar la apoptosis de las células cancerosas alteradas por el fármaco. La proteína Rb deriva del gen Rb, que también es supresor de tumores y las proteínas p15, p16, p21 actúan como inhibidores del ciclo celular. Esta última está bajo el control de la proteína p53. Por otra parte, existe un mecanismo destinado a contar el número de duplicaciones de una población celular que se encuentra en

los extremos de los cromosomas en los segmentos denominados telómeros. Los telómeros se acortan cada vez que el cromosoma se replica de manera que cuando se alcanza un cierto límite las células entran en senescencia y pierden la capacidad de dividirse. En cada ciclo de división celular se produce un acortamiento (se pierden entre 50-200 nucleótidos) de los telómeros debido a la incapacidad de la ADN polimerasa de replicar los extremos de las moléculas de ADN.

La muerte de las células puede producirse por dos mecanismos:

- Necrosis: Es un proceso en el cual las células se hinchan y sufren un deterioro de su estructura y organización, así como el progresivo cese de sus funciones (síntesis de proteínas, ácidos nucleicos, respiración, etc.) que acaba por impedir su viabilidad y conduce a la ruptura de la membrana externa y la lisis de la célula.
- Apoptosis: Este mecanismo se conoce como muerte celular programada, en el se implica la activación de mecanismos específicos que conduce a la muerte de las células.

Durante el ciclo celular se produce apoptosis mediada por el gen supresor p53 u otros mecanismos cuando el ADN que va a ser o se esta replicando presenta alteraciones, evitándose así la generación de células anormales.<sup>12,14, ,21,</sup>

## 7.2 DIVISIÓN CELULAR EN CÉLULAS CANCEROSAS

La división de las células cancerosa se puede realizar sin que las células reciban las señales externas adecuadas. Por ejemplo, una célula del cáncer de mama puede dividirse sin estrógeno, factor de crecimiento en condiciones normales, ya que algunas células del cáncer de mama pierden la expresión del receptor de estrógeno y pueden seguir creciendo sin la necesidad de las señales de crecimiento externas. Así mismo, el crecimiento de las células cancerosas no demuestra inhibición por contacto. La mayoría de las células detienen su crecimiento cuando entran en contacto con las células vecinas; sin embargo, las células cancerosas no responden a esta señal y el crecimiento continuo resulta en el amontonamiento de las células y en la formación de una masa de tumor.

Se cree que los comportamientos anormales e las células cancerosas son el resultado de una serie de mutaciones en determinados genes. En ocasiones los genes que controlan la reparación del ADN dañado también se deterioran, aumentando de esta forma el desorden genético. La mayoría de los canceres surgen de una sola célula mutante. Mientras las células se dividen, las células hijas en un determinado plazo de tiempo pueden adquirir diferentes mutaciones y diferentes comportamientos. Aquellas células que consiguen ventaja en la división o resistencia a la muerte celular reemplazarán la población mayor de células. De esta manera, las células tumorales desarrollan y adquieren una gran variedad de

habilidades que las diferencia de las células sanas. Por ello los cambios genéticos y sus resultados en el comportamiento celular resultan de suma importancia en oncología. Se considera que la carcinogénesis es el resultado de dos procesos sucesivos: el aumento descontrolado de la proliferación de un grupo de células, que da lugar a un tumor o neoplasia, y la posterior adquisición por estas células de capacidad invasiva, que les permite diseminarse desde su sitio natural en el organismo hasta colonizar y proliferar en otros tejidos u órganos, proceso que se conoce como metástasis.<sup>14,21,22,28</sup>

## **8. AGENTES QUIMIOTERAPEUTICOS**

## 8.1 MECANISMO Y CLASIFICACIÓN

GRUPO	NOMBRE GENERICO	MARCA COMERCIAL
<b>MOSTAZAS NITROGENADAS</b>	Ciclofosfamida	Endoxán, Hidrofosmin Genoxal
	Clorambucil	Leukeran
	Ifosfamida	Holoxan, Ifoxan Fentul, Ifosmixan
	Mecloretamina	Mustargen
	Melfalan	Alkeran, L-PAM
<b>ETILENOIMINAS</b>	Thio-Thepa	TESPA, ThioPlex
<b>ALQUILSULFONATOS</b>	Busulfan	Mylerán
<b>NITROSUREAS</b>	Carmustina	Bicnu BCNU
	Lomustina	CCNU, CeeNU
	Streptozotocina	Zanosar
<b>METALES</b>	Carboplatino	Paraplatin, Carbosin Blastocarb
	Cisplatino	Platinol, Blastolem Platosin
	Oxaliplatino	Eloxatin, Platinostyl
<b>TRIAZENOS</b>	Altretamina	Hexalen, HMM Hexametilmelamina
	Dacarbazina	Deticene, Dacarbazina DTIC
	Procarbazina	Natulan Matulene
	Temozolamida	Temodal, Temodar

Tabla 5. Agentes alquilantes.

### 8.1.2 AGENTES ALQUILANTES

Es un grupo de compuestos químicos capaces de formar ligaduras con los ácidos nucleicos. Estos compuestos son electrófilos y sus moléculas interactúan con regiones ricas en electrones, el efecto citotóxico se relaciona con la interacción entre estas moléculas y el ADN, produciendo enlaces cruzados o ruptura de las cadenas, así altera la información codificada en la molécula de ADN con la mutación resultante o la muerte celular.<sup>12, 28, 29, 30, 31</sup>

El grupo de las mostazas nitrogenadas producen iones carbonilos altamente reactivos y son muy inestables como la mecloretamina o requieren ser activados como la ciclofosfamida.

Los derivados de la etilenoimina tienen reacciones parecidas a las mostazas nitrogenadas.

El busulfan es el único compuesto clínico activo entre los alquil sulfonatos y actúa sobre los grupos etilo.

La dacarbazina es también un agente alquilante del grupo de los triacenos.

Las nitrosoúreas se activan espontáneamente al ser disueltas y producen alquilación y carbamoylacion. Se caracterizan por que son liposolubles y tienen efectos mielosupresivos retardados.

Las sales metálicas inhiben la síntesis de ADN por los enlaces cruzados dentro del ADN.

### 8.1.3 ANTIMETABOLITOS

Los antimetabolitos son un grupo de compuestos químicos de bajo peso molecular que ejercen su efecto gracias a su similaridad estructural o funcional con los metabolitos naturales que intervienen en la síntesis de ácidos nucleicos. Debido a que son confundidos por la célula con un metabolito normal, los antimetabolitos inhiben enzimas críticas que intervienen en la síntesis de ácido nucleico o son incorporadas en la molécula de ácido nucleico y producen códigos incorrectos.

Ambos mecanismos resultan en inhibición de la síntesis de ADN y, finalmente, en la muerte celular. Debido a que su efecto se ejerce primariamente en la síntesis de ADN, los antimetabolitos son más efectivos en las células activamente en crecimiento, y son fundamentalmente fase/ciclo celular- específicos.<sup>29, 30, 31</sup>

Desde que en 1947 S. Farber demostró que el antifólico aminopterina tenía efecto terapéutico en la leucemia de los niños, la vía metabólica de los ácidos nucleicos ha sido reconocida, y numerosos antimetabolitos se han sintetizado.

#### Antifólicos

La sustitución del grupo amino por el grupo hidroxilo en la posición 4 del anillo de la pteridina es el cambio crítico en la estructura de los antifolatos, que les confiere actividad antitumoral. Este cambio transforma la molécula de un sustrato en un inhibidor de la Dihidrofolato reductasa (DHFR), una enzima crítica para la homeostasis del folato intracelular. Los compuestos de ácido fólico son coenzimas activas sólo en su forma totalmente reducida de tetrahidrofolato. La inhibición de la DHFR lleva a la acumulación de dihidrofolatos inactivos, que es el mecanismo de la toxicidad del methotrexate. Otros antifolicos clínicamente útiles son el raltirexed,

el trimexate y el MTA, los cuales también son activos contra enzimas comprometidas en la síntesis de purinas y pirimidinas, incluyendo la DHFR.

#### Análogos de la Pirimidina

El 5-fluoracilo bloquea la reacción de metilación del ácido deoxiuridílico a ácido timidílico. Este antimetabolito causa injuria celular por dos mecanismos:

- a) Inhibición de timidilato sintetasa por generación de FdUMP que se une a la TS y previene la formación del timidilato que es el precursor esencial de la timidina-5-trifosfato (dTTP) que es uno de los cuatro ribonucleotidos requeridos para la síntesis y reparación del ADN. Crea así una deficiencia de timidina que provoca la muerte celular.
- b) Incorporación en la molécula de ARN; 5-FU es extensamente incorporado en las moléculas del ARN nuclear y citoplasmático alterando sus funciones de transcripción, mensajería y formación de moléculas proteicas.

La Capecitabina es un profarmaco del 5-fluoracilo que se absorbe intacto por la mucosa del tracto gastrointestinal y sufre conversión enzimática a fluoracilo en tres pasos.

La Floxuridina es el derivado deoxiribonucleósido 5-fluor-2-deoxiuridina de uso primario en quimioterapia regional. Ejerce una potente acción inhibidora de la síntesis de ADN.

#### Análogos de la Citidina

Son análogos de nucleosidos que compiten con su contraparte fisiológica para su incorporación en los ácidos nucleicos. Los más conocidos son los arabinosonucleósidos, originalmente extraídos de la esponja marina *Criptomitria cripta*, pero ahora producidos sintéticamente. Varios arabinosido-nucleósidos tienen acción antitumoral y antiviral, pero el más, conocido agente antineoplásico es el Arabinosido de Citosina o ara-C que es un análogo de la deoxicitidina. El ara-C se transforma en ARA-ctp por fosforilación, e inhibe la  $\alpha$ -polimerasa ADN en competencia con el sustrato normal deoxicitidina trifosfato (dCTP). Más importante es su incorporación en el ADN que es la mayor lesión citotóxica de las células tratadas con ara-C.

5-Azacitidina es un análogo que difiere de la citidina por la presencia de un nitrógeno en la posición 5 del anillo heterocíclico. Tiene uso limitado en leucemia mieloide aguda.

Gemcitabina es la 2-difluorodeoxitidina, es el análogo de citidina más importante después de la introducción del ara-C. Su mecanismo de acción es una potente inhibición de la síntesis de ADN.

Antimetabólitos de las purinas

Comprende dos grupos de antimetabolitos, los análogos de la guanina y los análogos de la adenosina.

#### Análogos de la guanina

Son tres fármacos relacionados estrechamente por su estructura, metabolismo y mecanismo de acción: 6-Mercapturina, 6-Tioguanina y Azatiopre.

La 6-Mercapturina es un análogo de la Hipoxantina; después de ingerida sufre extenso metabolismo hepático y celular. Intracelularmente es activado para formar TMP, que inhibe la síntesis de las purinas. TMP es metabolizado a 6-TG trifosfato el cual es incorporado en el ADN y ARN con el consiguiente efecto citotóxico.

#### Análogos de la Adenosina

Estos han sido desarrollados vía diseño racional. La enzima ADA (adenosin Deaminasa) cataliza la deaminación de adenina a inosina, y de la deoxiadenosina a deoxinosina. La falta de ADA condiciona acumulación de deoxiadenosina que es citotóxica para los linfocitos.

Clínicamente la deficiencia congénita produce disfunción de linfocitos y linfopenia con el consiguiente severo trastorno de la inmunidad celular. El efecto de la deoxiadenosina sobre los linfocitos llevó a evaluar análogos de adenosina con utilidad clínicamente documentada: Fludarabina fosfato, Pentostatin y Cladribine.

Fludarabina fosfato: Después de la administración IV es rápidamente desfosforilada al nucleósido 2-Fluor-ara-C que penetra la célula y es fosforilado a su forma activa F-ara-ATP. Una vez activado el F-ara-ATP inhibe varias enzimas intracelulares importantes en la replicación del ADN. Fludarabina es además incorporada en el ADN y produce fragmentación de la molécula.

Pentostatin (Depxycofromicin) fue originalmente un antibiótico preparado de un cultivo de Streptomyces pero ahora se sintetiza. Es un potente inhibidor de ADA. Su mecanismo de acción comprende la acumulación de deoxiadenosina, y de oxiadenosina trifosfato después de la inhibición de ADA; los niveles elevados de deoxiadenosina trifosfato tienen "feed back" negativo en la ribonucleotido reductasa que inhibe la síntesis de ADN.

#### Cladribina o 2-clorodeoxiadenosina (2-CdA)

Es un análogo de la purina nucleósido producido por la sustitución del cloro en la posición 2 de la doxiadenosina. Cladribine es un profarmaco que necesita fosforilación intracelular para ser un nucleótido activo. El metabolito CdATP se acumula en células ricas en deoxicitidina cinasa: este compuesto se incorpora en el ADN produciendo fracturas en las cadenas de ADN e inhibición en la síntesis del mismo.

En la siguiente Tabla 6 muestra una lista actualizada de estos agentes.

GRUPO		NOMBRE GENERICO	MARCA COMERCIAL
<b>ANTIFOLATOS</b>		Metotrexate	Metecil, Emphexate Trixiem
		MTA	Alimta
		Raltitrexed	Raltitrexed
		Trimetrexate	Tomudex
<b>ANALOGOS DE LA PIRIMIDINA</b>		Azacitidina	5-Azcytidine
		Capecitabina	Xeloda
		Floxuridina	FUDR
		Fluoruracilo	Adrucil, Flurox
	Tegafur	UFT	
<b>ANALOGOS DE LA CITIDINA</b>		Citarabina	Cytosar, Alexan, Lazarit Citagenin, Citafam
		Citarabina Liposomal	Depocyt
		Gemcitabina	Gemzar
		5-Azacitidina	Investigacional
<b>ANTIMETABOLITOS DE LA PURINA</b>		Análogos de la Guanina	
		Mercapturina	Purinethol
		Tioguanina	Lanvis
		Azathioprina	Imuran
		Análogos de la Adenosina	
		Fludarabina	Fludara
		Cladribine	Leustatin
		Pentostatin	Nipent

Tabla 6. Análogos de la Citidina

#### 8.1.4 ESTABILIZADORES DE MICROTUBULOS

Los Microtúbulos son un grupo de organelos citoesqueleticos compuestos de moléculas de tubulina, cada una de las cuales es un heterodimero que consiste en dos subunidades globulares; las proteínas asociadas al microtúbulo son un grupo de proteínas con variadas funciones, pero que son capaces de alterar la estabilidad del micrutúbulo. Entre las funciones que cumplen los microtubulos está la separación del set de cromosomas duplicado en la mitosis, y el mantenimiento de la forma de las células y fijación de los organelos.

Los organelos están en un estado dinámico permanente alargándose por la adición de dímeros y acortándose por la remoción de dímeros de tubulina. Los fármacos que altera la estabilidad del microtúbulo lo hacen por dos mecanismos diferentes y opuestos. Los venenos antimitóticos como la Colchinina previenen la adición de nuevos dímeros de tubulina permitiendo la remoción normal de Tubulina dando como resultado eventualmente la destrucción del sistema de

microtubulos; los alcaloides de la vinca vincristina, vinblastina, vinorelbina inducen citotoxicidad por disrupción de los mictobúbulos.<sup>28, 29, 30, 31</sup>

En contraste, los taxanos previenen la remoción de dímeros de tubulina al mismo tiempo que permiten la adición de nueva tubulina, resultando así en una expansión de los microtúbulos que se agrupan formando manojos de microtubulos estabilizados.

En la siguiente tabla (Tabla 7) presenta los diversos tipos de agentes estabilizadores de microtubulos.

<b>GRUPO</b>	<b>NOMBRE GENERICO</b>	<b>MARCA COMERCIAL</b>
<b>ESTABILIZADORES DE MICROTUBULOS</b>	Docetaxel	Taxotere
		Taxol, Parexel
	Paclitaxel	Drifen
	Vinblastina	Velbe, Lemblastin
		Oncovín, Vinces
	Vincristina	Citomid
	Vindesina	VDS
	Vinorelbina	Navelvine

Tabla 7. Estabilizadores de microtubulos

### 8.1.5 INHIBIROS DE TOPOISOMERASAS

Las topoisomerasas son enzimas celulares encargadas de mantener la estructura topogáfica semicircular del ADN durante la traslación, transcripción y mitosis. Los principales tipos de topoisomerasas son la topoisomerasa I y la topoisomerasa II. Ambas se unen en forma covalente a la doble cadena de ADN y producen fracturas transitorias en una cadena (TI) o en las dos cadenas (TII). Estas rupturas son indispensables para desenrollar la molécula de ADN durante la replicación y la transcripción de ARN, y para aliviar la tensión torsional a lo largo de la horquilla de replicación de ADN, antes de que se haga el sellado de la cadena.

Los inhibidores de las topoisomerasas son fármacos que en su mecanismo de acción se unen en forma covalente a la cadena doble de ADN y subsecuentemente interfieren con el proceso de fractura y resellage. El proceso de replicación es entonces detenido en el estado de complejo ADN-topoisomerasa resultando en falta de reparación de la fractura y eventual muerte celular.

#### Inhibidores de la Topoisomerasa I

Son las campotesinas, aisladas de la corteza y de los frutos de la Camptotheca acuminata como potentes inhibidores de la topoisomerasa I del ADN. Las dos

campotesinas con actividad clínica comprobada son el topotecan y el CPT-11 o irinotecan (Tabla 8).

<b>GRUPO</b>	<b>NOMBRE GENERICO</b>	<b>MARCA COMERCIAL</b>
<b>INHIBIDORES DE LAS TOPOISOMERASAS I Y II</b>	Actinomicina D	Cosmegen
	Daunorubicina	Daunoblastina Rubilem
	Doxorubicina	Adriamicina Adriblastina Doxolem Rubex
	Epirubicina	Ellence Farmorubicina
	Idarubicina	Zavedos Idamicina Cerubidina
	Etoposido	Vepesid Eposin Lastet
	Irinotecan	Camtosar CPT-11 Limatecan
	Mitoxantrona	Novantre Micraleve Neotalem
	Teniposido	Vumon VM-26
	Topotecan	Hycamtin Oncotecan

Tabla 8. Inhibidores de topoisomerasas.

#### Inhibidores de la Topoisomerasa II

Comprenden a dos grupos importantes de agentes antineoplásicos, los etopósidos y los antraciclínicos. Etopósido y tenipósido son derivados de la podofilotoxina a su vez aislada del *Podophyllum peltatum*. Los antraciclínicos son antibióticos producto del metabolismo microbiano; inicialmente aislados de la fermentación de cultivos de *Streptomicetos*, son actualmente semisintéticos. Los antraciclínicos más conocidos son daunorubicina, doxorubicina, idarubicina y mitoxantrone.

### 8.1.6 AGENTES MISCELÁNEOS

Los agentes misceláneos conforman un grupo de sustancias con variado mecanismo de acción y que describiremos en forma separada.

#### Antibióticos

Los agentes que conforman este grupo son:

**Bleomicina:** Esta produce citotoxicidad por daño directo en la molécula de ADN; esta sustancia produce escisiones y rupturas de las cadenas de ADN. También se ha observado inhibición en la polimerasa ARN y daño en el ADN mitocondrial con el impacto consiguiente en la cadena enzimática respiratoria.

**Mitomicina C:** Esta sustancia forma enlaces cruzados con las cadenas de ADN y al parecer ejerce su actividad primariamente como inhibidor de la replicación del ADN, lo que junto con a los enlaces cruzados intercadenas de ADN serían los daños más letales inducidos por MMC.

**Mitramicina:** También conocida como Plicamicina, es aislada de un cultivo de *Streptomyces plicatus*, ejerce su acción al unirse y formar compuestos químicos con la molécula de ADN; la mitracina se une preferentemente a los pares de bases guanina-citosina, y su principal efecto bioquímico es la inhibición de la síntesis de ARN dirigido por ADN.

#### Enzimas

Especialmente la L-Asparaginasa fueron utilizadas como agentes citotóxicos por la observación de Kidd en 1953 del efecto antitumoral del suero de cobayo. Luego se demostró que este efecto era debido a una sustancia la L-asparaginasa que hidroliza la asparagina y crea deficiencia celular de L-asparagina. La célula humana normal tienen elevados niveles de asparagina-sintetasa, y las células de la leucemia linfática aguda carecen de asparagina-sintetasa por lo que dependen de la provisión de asparagina exógena. La administración de L-asparaginasa produce una rápida inhibición de la síntesis de proteínas y una inhibición demorada de la síntesis de ADN y ARN.

La Hidroxiurea había sido sintetizada en Alemania en 1869, y solo en 1928 se advirtió su potencial biológico al observarse que producía leucopenia en los animales de experimentación. Los ensayos clínicos comenzaron en la década de los 60s y su acción superior al busulfan en el tratamiento LMC recién fue comprobada en los primeros años de la década de los 80. Su objetivo intracelular es la ribonucleotido reductasa, enzima que cataliza la síntesis de deoxiribonucleótido trifosfatos para la formación y reparación de la molécula de ADN.

El Mitotane, tiene efectos citotóxicos en las mitocondrias de las células de la corteza suprarrenal causando atrofia cortical; bloquea la hidroxilación de los esteroides adrenales y disminuye la producción de cortisol.

Retinoides, son derivados de la vitamina A; esta sustancia puede ser metabolizada al aldehído retinal, el que a su vez puede sufrir oxidación a ácido retinoico. Estas sustancias tienen un rol importante en el control de la diferenciación celular y han encontrado utilidad en el tratamiento de una rara forma de leucemia, la leucemia promielocítica en cuya patogenia interviene el metabolismo de los retinoides.

### Agentes hormonales

La supresión de hormonas sexuales fue el primer tratamiento exitoso del cáncer metastásico de mama y el cáncer de próstata. A partir de 1940 tiene lugar la revolución bioquímica que permite la síntesis de potentes glucocorticoides, andrógenos, estrógenos y progestágenos además del descubrimiento de los receptores hormonales que han dado gran impulso al tratamiento hormonal del cáncer.

### Estrógenos y antiestrógenos

La deprivación de estrógenos frena el crecimiento del cáncer mamario metastásico en mujeres premenopáusicas, y paradójicamente la administración de estrógenos sintéticos en altas dosis, produce el mismo efecto en mujeres postmenopáusicas. El efecto de los estrógenos en los tejidos es mediado por los receptores estrogénicos que se encuentran en los tejidos hormono-sensibles, a nivel bajo en el tejido normal, y a los niveles más altas en 2/3 partes de cánceres mamaros. Los RE son miembros de la superfamilia de receptores hormonales y funcionan como factores de transcripción de ADN.

Los antiestrógenos son agentes que bloquean los efectos de concentración fisiológica de los estrógenos a nivel de receptores estrogénicos. El tamoxifen, es un antiestrogeno no esteroideo con actividad estrogénica tejido-específica (agonista) y antiestrogénica (antagonista). Es el antiestrógeno de elección en la práctica clínica. Uno de los derivados del tamoxifén es el toremifeno, análogo clorado con similar actividad sitio-específica estrogénica y antiestrogénica. El raloxifen o es un compuesto de anillo fijo, derivado esteroideo benzotiofenico que se une a los RE con gran afinidad; tiene efecto antiestrogenico en mama y efecto estrogénico en hueso así como en el metabolismo del colesterol y sobre músculo liso vascular. Se le usa en la prevención de la osteoporosis de las mujeres postmenopáusicas.

### Progestinas

Son unos de los agentes hormonales más antiguos que actúan por desregulación de los RH, interfieren en el metabolismo de estrógenos y promueve diferenciación y apoptosis. Suprime la secreción de gonadotropina pituitaria y aumenta el

aclareamiento plasmático de los estrógenos; el efecto neto es la disminución de de estrógeno sérico en mujeres postmenopáusicas al igual que los inhibidores de aromatasa.

### Inhibidores de aromatasa

La aromatasa es una enzima que cataliza la conversión de androstenediona a estrona; la aromatasa está presente en varios órganos incluyendo el ovario, placenta, hígado y tejido graso. La biosíntesis de estrógenos tiene lugar predominante en ovario. En las mujeres postmenopáusicas, las suprarrenales segregan androstenediona la cual es convertida por la aromatización en los tejidos en estrona. La mujer postmenopáusica produce 100µg de estrona por día y más si es obesa.

Los primeros inhibidores de aromatasa selectivos fueron esteroideos como el formestane, de administración parenteral y el exemestane un potente inhibidor de aromatasa de administración oral capaz de suprimir la producción de estradiol en un 97.9%. Los inhibidores de aromatasa no esteroideos son anastrozol y letrozol ambos e administración oral y capaces de reducir los niveles de estradiol en más de 95% a las dos semanas de administración.

### Inhibidores de la LH-RH

El hipotálamo regula la función pituitaria mediante la secreción de neurohormonas que estimulan o inhiben la liberación de hormonas por la pituitaria anterior. La hormona liberadora de la LH-RH, identificada por Schally en 1972, ha sido copiada en forma de análogos o agonistas, como Goserelín, Leuprolide, Triptorelina, que inducen marcada liberación de LH y FSH, pero crónicamente tienen efecto inhibitorio de receptores pituitarios para LH-RH, y receptores gonadales para LH y FSH. Así la administración continuada de altas dosis de agonistas de LH-RH crea un estado de privación y eliminación de los efectos de estrógenos en las mujeres y testosterona en los hombres.

### Andrógenos y antiandrógenos

Los andrógenos solían ser una herramienta útil para el manejo del cáncer de mama avanzado, pero su uso ha sido prácticamente abandonado. Los antiandrógenos competitivamente bloquean la unión del andrógeno con el receptor androgénico y reducen los niveles celulares de testosterona y dihidrotestosterona en los tejidos andrógeno- sensibles.

A continuación se presenta en la tabla 9 los diferentes tipos de agentes hormonales utilizados en el tratamiento del cáncer.

## Agentes biológicos

Interferones: Son una numerosa familia de proteínas inmunomoduladoras y antiproliferativas, producidas por linfocitos, fibroblastos, células epiteliales y macrófagos. Su efecto es mediado por receptores que se expresan en casi todo tipo celular: la unión del IFN a sus receptores inicia señales transmitidas al núcleo y culminan en la rápida inducción de “genes estimulados por interferón” (ISGs); las proteínas codificadas por estos ISGs son la mediadoras de las múltiples actividades biológicas atribuidas a los interferones.

## Anticuerpos monoclonales

El desarrollo de la técnica del hibridoma de Kohler y Milstein permitió la generación de gran número de anticuerpos monoclonales en la década de los 70. Originalmente se utilizaron en el diagnóstico de tumores, pero en los últimos años se ha hecho realidad su enorme potencial terapéutico, ya que por su especificidad pueden servir para un gran número de neoplasias. Actualmente están disponibles anticuerpos monoclonales para una variedad de antígenos asociados a tumor.

## Inhibidores de tirosina –cinasa

Los factores de crecimiento son activados o mediados por la tirosina-cinasa. La primera evidencia clínica provino del descubrimiento de la anomalía genética de la LMC, el oncogen bcr/abl o cromosoma pH' que codifica una proteína p210-kd con actividad de tirosina-cinasa desregulada. Esta proteína de fusión tiene un rol como mediador central de proliferación mieloide y transformación de LMC. Los inhibidores de la tirosina-cinasa bloquean esta actividad e inhiben el crecimiento tumoral. <sup>21, 24, 28, 29, 30, 31</sup>

<b>GRUPO</b>	<b>NOMBRE GENERICO</b>	<b>MARCA COMERCIAL</b>
<b>ANTIANDROGENOS</b>	Bicalutamida	Casodex Lutamidal
	Flutamida	Eulexin Etaconil Flutapex
	Nilutamida	Anandron Nilandron
<b>ANTIESTROGENOS</b>	Faslodex	Fulvestran
	Toremifene	Fareston
	Tamoxifeno	Nolvadex Taxus Ginarsan
<b>ESTROGENOS</b>	Dietilestilbesterol	DES
	Estramustine	Emcyt Estracyt
	Fosfesterol	Honvan

<b>PROGESTAGENOS</b>	Ciproterona	Androcur
	Medroxiprogesterona	Provera
	Megestrol AC.	Megace
<b>ANALOGOS DE LA LH</b>	Goserelin	Zoladex
	Leuprolide	Lupron
	Triptorelina	Decapeptyl
<b>INHIBIDORES DE LA AROMATASA</b>	Aminoglutetimida	Cytadren
	Anastrozol	Arimidex
	Exemestane	Aromasin
	Letrozol	Femara
<b>ANDROGENOS</b>	Fluoximestrona	Halotestin
<b>CORTICOESTEROIDES</b>	Dexametasona	Decadron Decorex Dexavet
	Metilprednisolona	Medrol Solumedrol Depomedrol
	Prednisona	Meticorten Nisona
<b>ANALOGOS DE SOMATOSTATINA</b>	Octreotida	Sandostatina

Tabla 9. Agentes hormonales en tratamiento del cáncer.

Tabla 10. Agentes biológicos utilizados en el tratamiento del cáncer.

<b>GRUPO</b>	<b>NOMBRE GENERICO</b>	<b>MARCA COMERCIAL</b>
<b>VACUNAS</b>	B.C.G.	BCG Tice
<b>INTERFERONES</b>	Interferon-alfa 2 <sup>a</sup>	Roferon Bioferon
	Interferon-alfa 2b	Intron A.
	Interferon-beta	Betaseron
	Interferon-gamma	Interferon-gamma
<b>INTERLEUCINAS</b>	Interleucina 2	Proleukin Aldeslukin
<b>ANTICUERPOS MONOCLONALES</b>	Rituximab	Rituxan
	Trastuzumab	Herceptin
	Cetuximab	Erbitux
<b>INHIBIDORES DE TIROSINA-CINASA</b>	Imatinib Mesilato	Gleevec
	Gefitinib	Iresa

## **9. FARMACOTERAPIA DE SOPORTE**

## 9.1 MANEJO DE LA EMESIS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO.

Uno de los principales objetivos de la oncología clínica es ampliar el margen terapéutico de los tratamientos antineoplásicos. La consecución de este objetivo puede abordarse, no solo mediante el incremento de la efectividad, sino también en la disminución de la toxicidad del tratamiento. En efecto, el tratamiento de los pacientes con quimioterapia y/o radioterapia lleva implícito un riesgo de toxicidad iatrogénica, superior al inherente en el tratamiento farmacoterapéutico de otras enfermedades. Como consecuencia de la amplia diversidad de reacciones adversas, la mayoría de los órganos del cuerpo humano pueden sufrir complicaciones derivadas del tratamiento antitumoral. En este apartado nos centraremos directamente con la emesis generada por la quimioterapia.

La aparición de náuseas y vómito se debe principalmente, a la administración de la quimioterapia antineoplásica, lo cual a la postre, disminuye la calidad de vida del paciente y afectan tanto el cumplimiento de los esquemas terapéuticos como su efectividad.

Para poder tener un buen manejo de la emesis en estos pacientes es importante saber que la incidencia de náuseas y vómito en los pacientes oncológicos es un efecto adverso multifactorial como lo muestra la siguiente tabla (Tabla 11).<sup>11, 16, 28, 29, 30, 31</sup>

Tabla 11. Factores de riesgo asociados con la incidencia de náuseas y vómito en el paciente oncológico.

DEPENDENCIA	FACTORES
<b>DEL PACIENTE</b>	Genero. Edad. Ingesta crónica de alcohol. Presencia de mareos y vértigos. Hospitalización. Experiencia previa en quimioterapia.
<b>DEL TRATAMIENTO ANTITUMORAL</b>	Potencia emética del antineoplásico. Posología del antineoplásico. Zona de irradiación. Posología de la radioterapia.
<b>DEL TRATAMIENTO ANTIEMETICO</b>	Potencia antiemética del fármaco. Posología del fármaco.

### Fármacos con propiedades antieméticas

La incidencia de náuseas y vómito como ya se menciono, también dependen de la potencia y posología de los fármacos antieméticos utilizados. Por ello conocer las distintas familias de estos fármacos (Tabla 12) y los factores relacionados al

tratamiento antiemético resulta ilustrativo para la toma de decisiones farmacoterapéuticas en los pacientes.

#### Fenotiazinas

Son antagonistas de la dopamina: inhiben el centro del vomito por bloqueo de los aferentes autonómicos vía nervio vago. Han sido usados para la náusea y vómito inducido por quimioterapia por 30 años. Son efectivas en los regímenes de bajo potencial emetogénico.

#### Metroclorpramida

Es también un antagonista de la dopamina. Ha sido extensamente experimentada para prevenir la nausea y el vómito del Platino. La dosis de 1 a 3 mg/Kg previene el vomito en 40% de los pacientes que reciben altas dosis de Platino y en 70 a 80% de los casos que reciben dosis bajas o regímenes de bajo a moderado potencial emetogénico.

#### Benzodiacepinas

Son útiles por su efecto sedativo, hipnótico y ansiolítico, relajante muscular, los cuales le infieren la actividad antiemética.

Tabla 12. Fármacos antieméticos.

GRUPO	NOMBRE GENERICO	DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION
<b>FENOTIAZINAS</b>	Cloropromazina	12.5 a 800 mg IV
	Proclorpremazina	5-10 mg IV C/ 3-4hrs iv
<b>BENZAMIDA SUST</b>	Metroclorpramida	10-40 mg IV
<b>BENZODIACEPINAS</b>	Diazepam	0.2-60 mg IV
	Lorazepam	0.5-12 mg IV pre-QT
<b>ANTIISTAMINICOS</b>	Difenilhidramina	25-400 mg IV
<b>INHIBIDORES DE DOPAMINA</b>	Haloperidol	2-100 mg IV
	Domperidona	20-80 mg VO
<b>CORTICOESTEROIDES</b>	Dexametazona	0.5-480 mg IV bolos
	Metilprednisolona	10-1500 mg IV
<b>CANABINOIDES</b>	Tetrahydrocannabinol	5-10 mg/m <sup>2</sup> c/4hrs.
<b>ANTAGONISTAS DE SEROTONINA</b>	Ondansetron	4-32 mg IV
	Tropisetron	5 mg IV
	Granisetron	3 mg IV lento

#### Antagonistas de serotonina

Los setrones son antagonistas selectivos de serotonina a nivel de receptores de 5HT3 en sitios periféricos y centrales. La serotonina es un neurotransmisor

encontrado en el SNC y SNP así como en las células enterocromafines del intestino, la cual induciría de alguna forma la respuesta del vómito.<sup>11, 16, 17, 18</sup>

## 9.2 MANEJO DE LA ANEMIA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO.

En el paciente oncológico existen diversas circunstancias, ya sean inherentes al propio tumor o al tratamiento con quimioterapia o radioterapia, que generan toxicidad hematológica. La incidencia y gravedad de la toxicidad hematológica determinan que la neutropenia y la anemia sean las situaciones clínicas que requieren mayor atención clínica, no sólo por que su presencia puede generar la muerte del paciente, sino que determina la dosis de los esquemas de quimioterapia. En consecuencia la presencia de toxicidad hematológica, pone en riesgo la vida del paciente, disminuye su calidad de vida, condiciona los costes sanitarios involucrados en el proceso de asistencia, y afecta el cumplimiento de los esquemas de la quimioterapia, circunstancia que en algunas ocasiones puede comprometer la efectividad del tratamiento farmacoterapéutico, como sucede en el tratamiento de cáncer de mama o linfoma.

A continuación se mencionaran los diversos agentes que se utilizan al momento de la utilización de la quimioterapia, para evitar o corregir los problemas relacionados con la hemotoxicidad.

Factores de crecimiento hematopoyético.

Eritropoyetina (EPREX, EPOGEN, PROCRIT, RECORMON)

Este factor de crecimiento hematopoyético estimula el crecimiento de los precursores de eritrocitos. El efecto terapéutico se presenta después de 7 días de su administración. Su indicación en oncología es para el alivio sintomático de la anemia inducida por la quimioterapia.<sup>11,16,15,18, 19</sup>

Filgrastim (G-CSH, NEUPOGEN, NEUTROMAX)

Es el factor de crecimiento hematopoyético específico para la serie granulocítica. Su principal uso es para minimizar la neutropenia después de la quimioterapia mielosupresiva y para acelerar la recuperación de los granulocitos en el escenario de neutropenia- fiebre después de quimioterapia.

Trombopoyétina (NEUMEGA, OPRELVEGIN)

Es un factor de crecimiento producido por las células estromales. Tiene actividad en las células progenitoras, células B, células de la cripta intestinal y osteoclastos. Hasta la fecha se han identificado por lo menos 15 factores estimuladores de la formación de colonias (Interleucinas) como se vera en la tabla siguiente.

<b>FACTORES DE CRECIMIENTO</b>	<b>GENERAN</b>
<b>GM-CSF</b>	Formación de colonias de granulocitos y macrófagos
<b>GCSF</b>	Formación de colonias de granulocitos
<b>CSF-1</b>	Formación de colonias de macrófagos
<b>ERITROPOYETINA</b>	Formación de glóbulos rojos
<b>IL-1</b>	Estimula progenitores multilinaje
<b>IL-2</b>	Factor de crecimiento de linfocitos T
<b>IL-3</b>	Multiestimulador
<b>IL-4</b>	Proliferación de linfocitos B y secreción de inmunoglobulina
<b>IL-5</b>	Tiene el mismo efecto que la IL-4, además de actuar en la diferenciación de eosinófilos
<b>IL-6</b>	Multiestimulador, diferenciación de células B, secreción de inmunoglobulinas, formación de colonias de megacariocitos y producción de plaquetas
<b>IL-7</b>	Estimulación de producción de células pre-B
<b>IL-9</b>	Formación de colonias eritroides y factor de crecimiento de células T
<b>IL-11</b>	Formación y maduración de colonias de megacariocitos y producción de anticuerpos de células B
<b>Factor steel</b>	Actúa en las denominadas “stem cells”, sinergiza con varios factores e induce células pre-B

Tabla 13. Factores de crecimiento.

### 9.3 MANEJO DE ALTERACIONES ÓSEAS EN ONCOLOGÍA

Otra de las alteraciones que se pueden presentar al momento de llevarse a cabo la terapia antineoplásica, es la que se presenta de diversas formas en el sistema esquelético, el cual se ve afectado al generarse la liberación de calcio o debilitamiento de los huesos, para ello se utilizan diversos agentes como los que se mencionan en el siguiente tabla (Tabla 14) a continuación.<sup>11, 16, 17, 18, 30, 31</sup>

Tabla 14. Inductores de la reabsorción ósea.

<b>NOMBRE GENERICO</b>	<b>MARCA COMERCIAL</b>
<b>Alendronato</b>	Fosamax
<b>Risendronato</b>	Actonel
<b>Gallium</b>	Ganite
<b>Pamidronato</b>	Aredia
<b>Acido zolendronico</b>	Zometa

A estos agentes se les conoce como bifosfonatos, los cuales son análogos químicos de pirofosfatos resistentes a la hidrólisis de la pirofosfatasa. Los bifosfonatos se absorben en la superficie de la hidropatita cristalina e inhiben la liberación de calcio del hueso interfiriendo con la actividad metabólica del osteoclasto.

#### 9.4 PROTECTORES DE CITOTOXICIDAD

Otro tipo de fármacos utilizados en la quimioterapia de soporte en oncología, son los agentes protectores de citotoxicidad, los cuales se encargan de proteger los tejidos celulares, de varios órganos, los cuales se ven afectados por los diversos agentes citotóxicos utilizados en al quimioterapia del cáncer.

En el siguiente Tabla se muestran algunos de los fármacos utilizados, como agentes protectores.

<b>NOMBRE GENERICO</b>	<b>MARCA COMERCIAL</b>
<b>AMIFOSTINE</b>	Ethynol
<b>DESRAZOXANE</b>	Cardioxane Ganite
<b>FOLINATOS</b>	Leucovorin Ganite Estroquin Medsavorina
<b>UROMITEXAN</b>	Mesna

Tabla 15. Protectores de citotoxicidad.

#### Amifostine

Es un tiofosfato orgánico al que se le atribuye la capacidad de proteger tejidos del daño por radiaciones, así como el daño renal producido por dosis acumuladas de platinos.

## Desrazoxane

Esta indicado para reducir la incidencia y severidad de la cardiomiopatía asociada a la administración de doxorubicina en pacientes que han recibido una dosis acumulativa de  $300\text{mg}/\text{m}^2$  y que podrían beneficiarse de la continuación del tratamiento con doxorubicina.

## Folinatos

Están indicados en el rescate de la quimioterapia con metrotexate en altas dosis o para atenuar la toxicidad cuando el clearance renal del metrotexate está comprometido.

## Urimitexan

Esta indicado para reducir la incidencia de cistitis hemorrágica por ciclofosfamida, y el daño en el urotelio producido por altas dosis de Ifosfamida.

## 9.5 TRATAMIENTO DEL DOLOR EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

El dolor es uno de los síntomas más frecuentes en los pacientes oncológicos. Su prevalencia varía según el estadio de la enfermedad, se estima que esta e presente en un 30% a 40% en el momento del diagnóstico, y puede verse en el 65% a 85% de los pacientes oncológicos en fases avanzadas de la enfermedad. El cáncer es la causa dolor crónico en el 80% a 90%, un 20% a 40% es causado por el tratamiento del tumor y solo en un 2% a 4% no esta relacionado con el cáncer.<sup>16 17 18, 19, 30, 31</sup>

El tratamiento del dolor debe contemplar un enfoque integral del enfermo y asociar una analgesia adecuada con unos buenos cuidados complementarios. Con este abordaje, es posible el alivio del dolor en el 85% de los pacientes. El dolor tiene un tremendo efecto no solo sobre los enfermos, sino también sus cuidadores, por que es percibido como sinónimo de progresión de enfermedad hacia la muerte.

Existen principios fundamentales que se deben considerar al pautar un tratamiento para el dolor oncológico.

- Usar la vía oral.
- Suministrar los analgésicos a hora fijas.
- La terapéutica debe cubrir las 24 hrs.
- Deben administrarse dosis individualizadas.
- Se deben prevenir y tratar las reacciones secundarias.
- Nunca infravalorar la situación del paciente.
- Pautar los analgésicos según la escalera analgésica de la OMS.
- Los analgésicos deben integrarse dentro de un plan de cuidados globales.

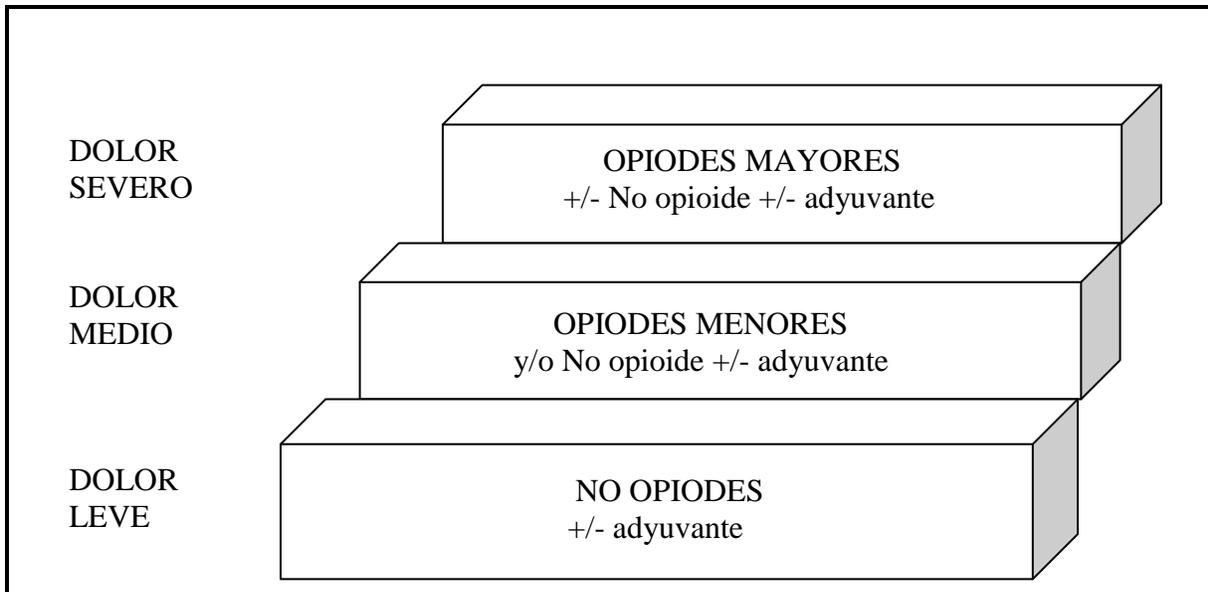
- Debe considerarse primeramente el uso de analgésicos simples.
- No mezclar nunca dos analgésicos opioides.
- Considerar el empleo de fármacos adyuvantes.
- Hay que valorar el beneficio que se obtiene versus efectos secundarios.
- Se debe considerar que no todos los dolores pueden ser aliviados por los analgésicos.
- El insomnio debe ser tratado enérgicamente.
- La potencia del analgésico la determinara la potencia del dolor.
- No utilizar habitualmente preparados compuestos.

El tratamiento farmacológico sistémico con analgésicos no opioides, opioides y adyuvantes constituye la pieza fundamental del manejo del dolor oncológico.

### Escalera analgésica de la OMS

Para el tratamiento del dolor la OMS ha propuesto tres escalones analgésicos (FIGURA 6), enfatizando que la intensidad del dolor debe indicarnos que fármacos debemos utilizar.

FIG. 6 ESCALERA ANALGESICA DE LA OMS



### 9.5.1 ANALGÉSICOS NO OPIOIDES

Los analgésicos no opioides (Tabla 16) tienen un valor limitado en el tratamiento del dolor oncológico debido a que su máxima potencia es baja. Están Indicados en el dolor leve o moderado, o como adyuvantes en la terapia con opioides.

Es un grupo heterogéneo, con distinta estructura química pero similares acciones farmacológicas. La mayoría son analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios.

Su lugar de acción es principalmente periférico mediante la inhibición de la enzima COX, enzima imprescindible para el paso de ácido araquidónico a prostaglandinas, mediadoras de los procesos inflamatorios, de la fiebre y la sensibilización de los receptores nociceptivos. Se cree que pueden tener un efecto a nivel de SNC, inhibiendo la actividad neuronal de aminoácidos excitatorios como el glutamato o la sustancia P.

Tabla 16. Analgésicos no opioides.

<b>FARMACO</b>	<b>POSOLOGIA</b>	<b>DOSIS MAXIMA RECOMENDADA</b>
<b>Paracetamol</b>	500 mg a 4000 mg	4000 mg
<b>Aspirina</b>	500 mg a 6000 mg	6000 mg
<b>Diflunisal</b>	250 mg a 1500 mg	1500 mg
<b>Salsalato</b>	500 mg a 4000 mg	4000 mg
<b>Ibuprofeno</b>	200 mg a 4200 mg	4200 mg
<b>Naproxeno</b>	250 mg a 100 mg	1000 mg
<b>Ketoprofeno</b>	12.5 mg a 300 mg	200 mg
<b>Indometacina</b>	50 mg a 200 mg	200 mg
<b>Furbiprofeno</b>	100 mg a 300 mg	300 mg
<b>Sulindaco</b>	300 mg a 400 mg	400 mg
<b>Diclofenaco</b>	50 mg a 200 mg	200 mg
<b>Ketorolaco/Trometamol</b>	10 mg a 40 mg	40 mg
<b>Piroxicam</b>	10 mg a 40 mg	40 mg
<b>Ac. Mefanamico</b>	500 mg a 1000 mg	1000 mg
<b>Celecoxib</b>	100 mg a 800 mg	800 mg

A diferencia de los opioides tienen techo analgésico, pero no provocan ni tolerancia ni dependencia. Los efectos adversos más comunes son las discrasias sanguíneas, gastropatía, daño renal confusión, precipitación de fallo cardiaco, exacerbación de HTA, etc.

## 9.5.2 ANALGÉSICOS OPIOIDES

Según su interacción con los receptores opioides se clasifican en agonistas, agonistas-antagonistas y agonistas parciales (Tabla 17). Los agonistas puros son los más usados, los restantes grupos tienen una limitada utilidad por tener un techo analgésico, precipitar síndrome de abstinencia en pacientes dependientes de opioides agonistas y una alta prevalencia de efectos secundarios dosis dependiente.

Contrariamente a lo que se piensa, la tolerancia al efecto analgésico no es un hecho frecuente, lo es mucho más la tolerancia a los efectos secundarios. Por otro lado, la dependencia física puede ocurrir con la administración prolongada, pero es difícil observar adicción o dependencia psicológica. Deben usarse dosis equianalgésicas cuando cambiamos un opioide o su vía de administración.<sup>18,19,27,28</sup>

Tabla 17. Clasificación de los analgésicos opioides en función de la interacción con los receptores.

<b>AGONISTAS</b>	<b>AGONISTAS-ANTAGONISTAS</b>	<b>AGONISTAS PARCIALES</b>
<b>Codeína</b> <b>Oxicodona</b> <b>Propoxifeno</b> <b>Morfina</b> <b>Hidromorfina</b> <b>Metadona</b> <b>Meperidona</b> <b>Oxomorfina</b> <b>Heroína</b> <b>Levorfanol</b> <b>Fentanilo</b>	<b>Butorfanol</b>  <b>Nalbufina</b>  <b>Pentazocina</b>	<b>Buprenorfina</b>  <b>Dezocine</b>

Otra clasificación utilizada es de acuerdo a el uso según la escala analgesica de la OMS.

Tabla 18. Clasificación de los opioides según escala analgesica de la OMS.

<b>OPIOIDES MAYORES</b>  <b>Representan la opción de tratamiento en el dolor moderado a severo</b>	<b>Morfina</b> <b>Oxicodona</b> <b>Hidromorfina</b> <b>Fentanilo</b> <b>Buprenorfina</b> <b>Metadona</b> <b>Meperidina</b> <b>Levorfanol</b>
--	---

<p><b>OPIOIDES MENORES</b></p> <p>Indicados en el dolor moderado, pueden ser de utilidad en combinación con ASA, AINEs o Paracetamol</p>	<p>Codeína Dihidrocodeína Tramadol Dextropropoxifeno Hidrocodona</p>
--	--

## 9.6 FÁRMACOS ADYUVANTES EN EL TRATAMIENTO DE DOLOR ONCOLÓGICO

En la práctica oncológica existen síndromes tratados generalmente con fármacos adyuvantes o co-analgésicos; son por ejemplo, las metástasis óseas, la compresión nerviosa, la distensión visceral o el daño nervioso. Los fármacos más utilizados son los corticoides, los antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes y las fenotiacidas (Tabla 19)

Tabla 19. Fármacos adyuvantes en el tratamiento del dolor oncológico.

<b>FARMACOS ADYUVANTES</b>	<b>INDICACIONES</b>
<p><b>CORTICOIDES</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensión endocraneal.</li> <li>• Compresión medular.</li> <li>• Síndrome de vena cava superior.</li> <li>• Metástasis ósea.</li> <li>• Dolor neuropático por compresión o infiltración.</li> <li>• Linfedema sintomático.</li> <li>• Distensión de la capsula hepática. Infiltración de tejidos blandos.</li> <li>• Distensión visceral.</li> </ul>
<p><b>ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS</b> <b>ANTICONVULSIVANTES</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor neuropático</li> </ul>

En resumen, el dolor oncológico, aunque prevalente, puede manejarse efectivamente en la mayoría de los pacientes. Así, su estrategia terapéutica es: evaluación, plan de tratamiento, reevaluación y modificación si es precisa.

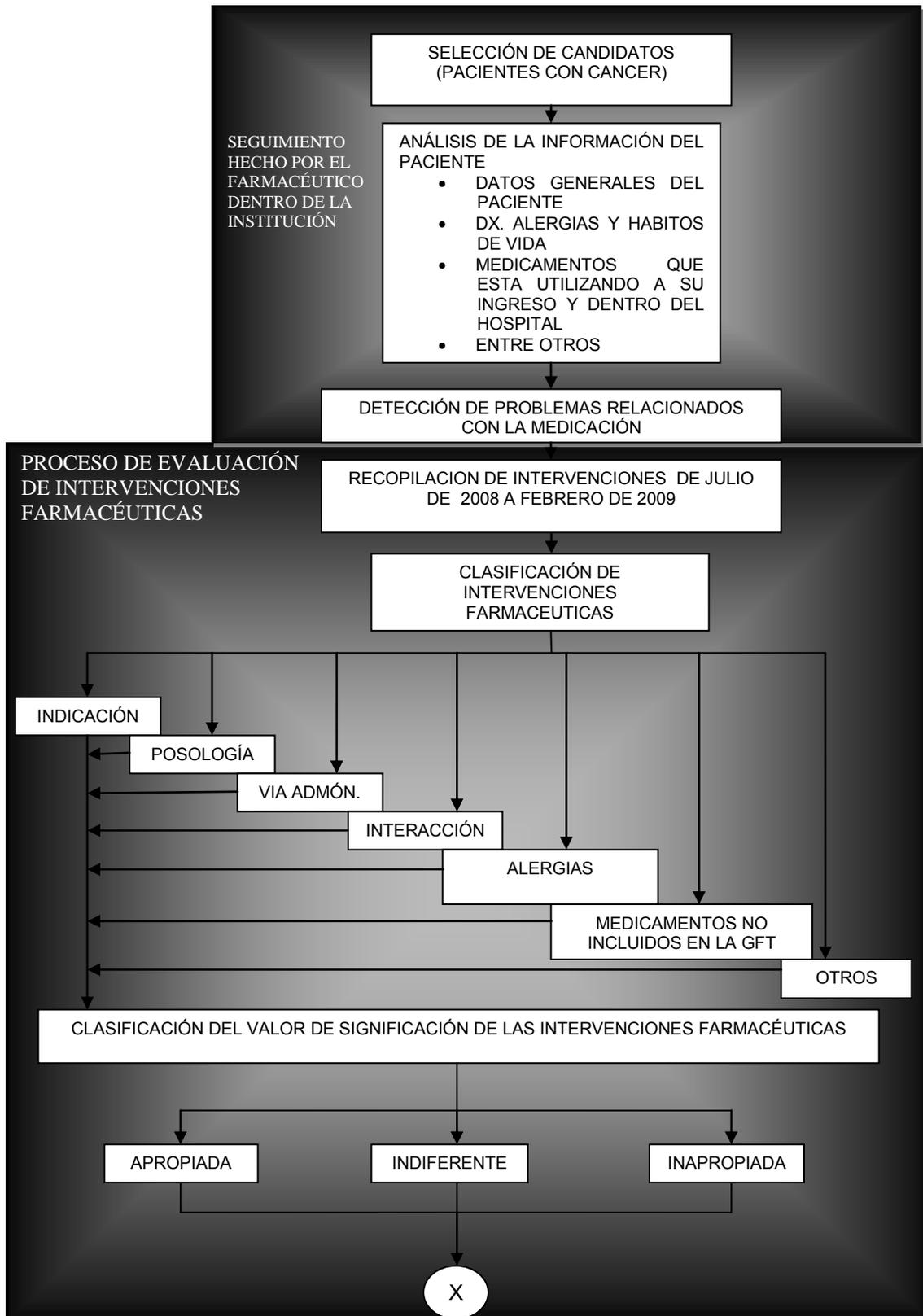
La escalera analgésica de la OMS es efectiva en un 85-90 % de los pacientes con dolor.

Se utilizara el fármaco siguiendo una vía de administración, ruta e intervalo adecuado de forma pautada y se suministraran dosis de rescate. El uso de adyuvantes puede aumentar el potencial analgésico de los opioides en ciertos tipos de dolor.

Los efectos secundarios son predecibles y deben ser prevenidos y tratados de acuerdo al tipo de fármaco que se este utilizando.

La mayoría de los profesionales de la salud comprometidos con el cuidado del paciente oncológico, deberían poder controlar el dolor en la mayoría de las situaciones, por que ningún paciente debe vivir o morir con dolor.

## **10. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL**



PROCESO DE EVALUACIÓN  
DE INTERVENCIONES  
FARMACÉUTICAS

X

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE FRECUENCIAS  
DE LAS SIGUIENTES VARIABLES

- EDAD
- SEXO
- Nº DE MED. UTILIZADOS
- NUMERO DE PRM
- NUMERO DE INTERVENCIONES
- SIGNIFICACIÓN DE INTERVENCIONES

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS  
RESULTADOS OBTENIDOS DE LOS 8 MESES  
DEL ESTUDIO

CONCLUSIONES Y COMENTARIOS DEL  
ESTUDIO

## MATERIALES Y METODOS

### Características generales del estudio

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, analizando la terapia de pacientes con diagnóstico de cualquier tipo de cáncer, hospitalizados en una institución de salud de la ciudad de México, durante un periodo de 8 meses (Julio de 2008 a Febrero de 2009).

### Caracterización de la muestra

El universo de estudio estuvo compuesto por pacientes con el padecimiento de cualquier tipo de cáncer independientemente de su raza, edad, sexo y ocupación, que durante el periodo de estudio fueron hospitalizados en cualquiera de los servicios del hospital en donde se llevo a cabo el estudio.

- Criterios de inclusión
  1. Pacientes hospitalizados con cualquier tipo de cáncer.
  2. Pacientes que aparecieron en el sistema de incidentes del hospital en donde se realizó el estudio.
  
- Criterio de exclusión
  1. Pacientes diagnosticados con cualquier tipo de cáncer, no hospitalizados.

### Aspectos éticos

Para la realización del estudio, se contó con la aprobación del jefe del departamento de farmacia, el cual está conformado por las áreas de farmacia intrahospitalaria, farmacia clínica y la central de mezclas intravenosas; tomando en cuenta las siguientes consideraciones.

1. Durante todo el tiempo de estudio la información relacionada con los pacientes se manejará de forma confidencial.
2. En ningún apartado del trabajo aparecerá el nombre de alguno de los pacientes que participaron en el estudio, por lo cual a cada uno de ellos se le asignará un código de identificación numérico.
3. En ningún apartado del trabajo se mencionará el nombre de la institución en donde se realizó el estudio.

## Metodología

### Caracterización de la muestra

Para realizar la caracterización de la muestra, se tuvieron en cuenta las variables biosociales: edad, sexo y las variables clínicas: tipos de cáncer, antecedentes patológicos personales.

### Variables biosociales

- Edad: Se analizaron 10 grupos de edades
  - 0 – 5 años
  - 6 – 10 años
  - 11- 20 años
  - 21- 30 años
  - 31- 40 años
  - 41- 50 años
  - 51- 60 años
  - 61- 70 años
  - 71- 80 años
  - 81- 90 años
  
- Sexo: Femenino (F)      Masculino (M)

### Variables clínicas

- Tipos de cáncer
  - Carcinomas epidermoides
  - Adenosarcomas
  - Sarcomas
  - Tumores especiales
  
- Antecedentes patológicos personales
  - Diabetes mellitus
  - Hipertensión arterial
  - Alergias
  - Afecciones cardiacas
  - Afecciones respiratorias
  - Otros

### Evaluación de las intervenciones farmacéuticas

Para evaluar las intervenciones farmacéuticas realizadas por el equipo de farmacéuticos de la institución, se realizó un estricto análisis del perfil

farmacoterapéutico (ANEXO 1) de cada paciente, así como del sistema de incidentes de medicación del hospital en donde se realizó el estudio.

#### Obtención de la información

Se realizó un análisis retrospectivo en donde se identificaron los Problemas Relacionados a los Medicamentos (PRM) de acuerdo a la clasificación del 2° consenso de Granada (Se considero esta clasificación por ser la mas adecuada de acuerdo a la forma en que se dio seguimiento del estudio) de utilizando el algoritmo mostrado en el anexo 2.

Por otro lado se realizó el análisis retrospectivo de las intervenciones realizadas y comunicadas al cuerpo médico, por el equipo de farmacéuticos de la institución, clasificándose de la siguiente forma:

- Indicación
- Posología
- Vía de administración
- Interacción farmacológica
- Alergias
- Medicamentos no incluidos en la guía farmacoterapeutica
- Otros

Posteriormente se clasificaron de la siguiente forma de acuerdo a su significación:

- Apropiada
- Indiferente
- Inapropiada

Finalmente se relacionó el número de medicamentos utilizados, PRM e intervenciones realizadas por tipo de cáncer, con la finalidad de demostrar que a medida de que aumenta el número de medicamentos utilizados en una farmacoterapia, aumenta la posibilidad de presentar un mayor número de PRM lo cual implica un mayor número de intervenciones para un mejor manejo.

#### Procesamiento de resultados

Se realizaron tablas y gráficos para la presentación y análisis de los resultados obtenidos utilizando los programas Microsoft Word y Microsoft Excel. Toda la información fue procesada haciendo uso de estadística descriptiva a través del uso de frecuencia y estados porcentuales.

## **11. RESULTADOS**

Los resultados obtenidos en el estudio comprendido entre Julio de 2008 a Febrero de 2009 fueron los siguientes:

Al realizar el análisis de la terapia de todos aquellos pacientes con el diagnóstico de algún tipo de cáncer encontramos que de un total de 100 pacientes (en varios casos los pacientes estuvieron hospitalizados mas de una ocasión en el hospital) 47 de ellos pertenecían al sexo masculino, mientras que los 53 restantes correspondían al sexo femenino (Tabla 20), a demás se contabilizó el número de pacientes por tipo de cáncer, así como el total de medicamentos utilizados por tipo de paciente y el total del universo de estudio (Tabla 21)

<b>SEXO</b>	<b>N° DE PACIENTES</b>	<b>%</b>
<b>FEMENINO</b>	53	53
<b>MASCULINO</b>	47	47
<b>TOTAL</b>	100	100

Tabla 20. Distribución de pacientes según sexo.

<b>TIPO DE PACIENTE</b>	<b>N° DE PACIENTES</b>	<b>N° DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS</b>	<b>% PORCENTAJE DE MED. POR TIPO DE CANCER</b>
<b>C. EPIDERMOIDES</b>	20	527	15
<b>ADENOCARCINOMAS</b>	34	919	26
<b>SARCOMAS</b>	38	1838	52
<b>TUMORES ESPECIALES</b>	8	234	7
<b>TOTALES</b>	100	3518	100

Tabla 21 Número de pacientes por tipo de cáncer y distribución total de medicamentos utilizados, para cada tipo de paciente.

Sus edades oscilaron desde los 2 años hasta los 84 años, prevaleciendo los pacientes de 51 a 80 años (Grafico I), donde se ubicó el 76 % de la población de estudio.

Al realizar el análisis de la muestra se observó la prevalencia de sarcomas con un 38%, seguido de un 34% de adenocarcinomas, 20 % de carcinomas epidermoides y 8% de tumores especiales (Grafico II).

El comportamiento de los antecedentes patológicos personales fue el que se muestra en el grafico III.

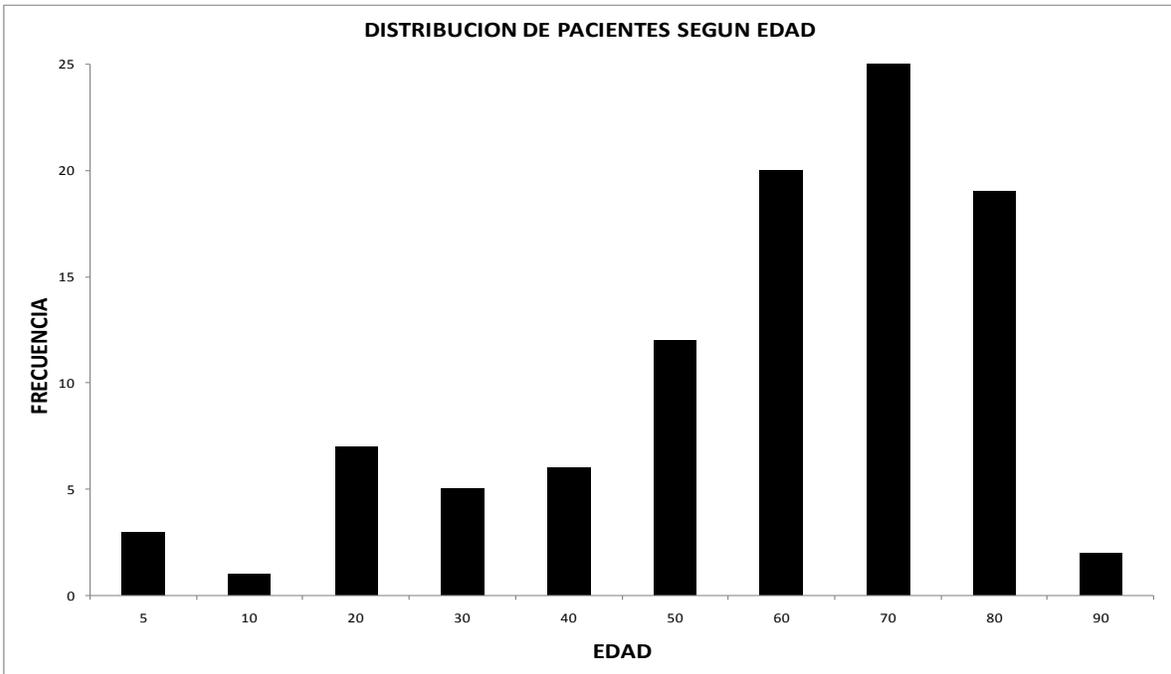


Grafico I. Distribución de pacientes según edad.

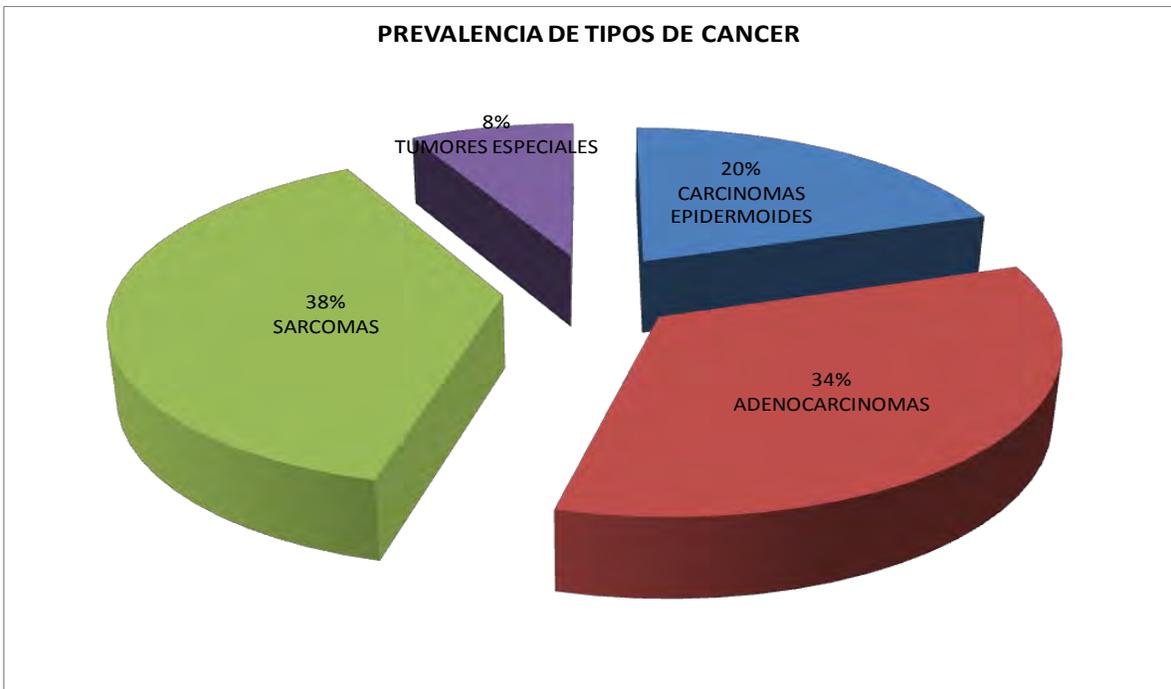


Grafico II. Prevalencia de tipos de cáncer en pacientes del estudio.

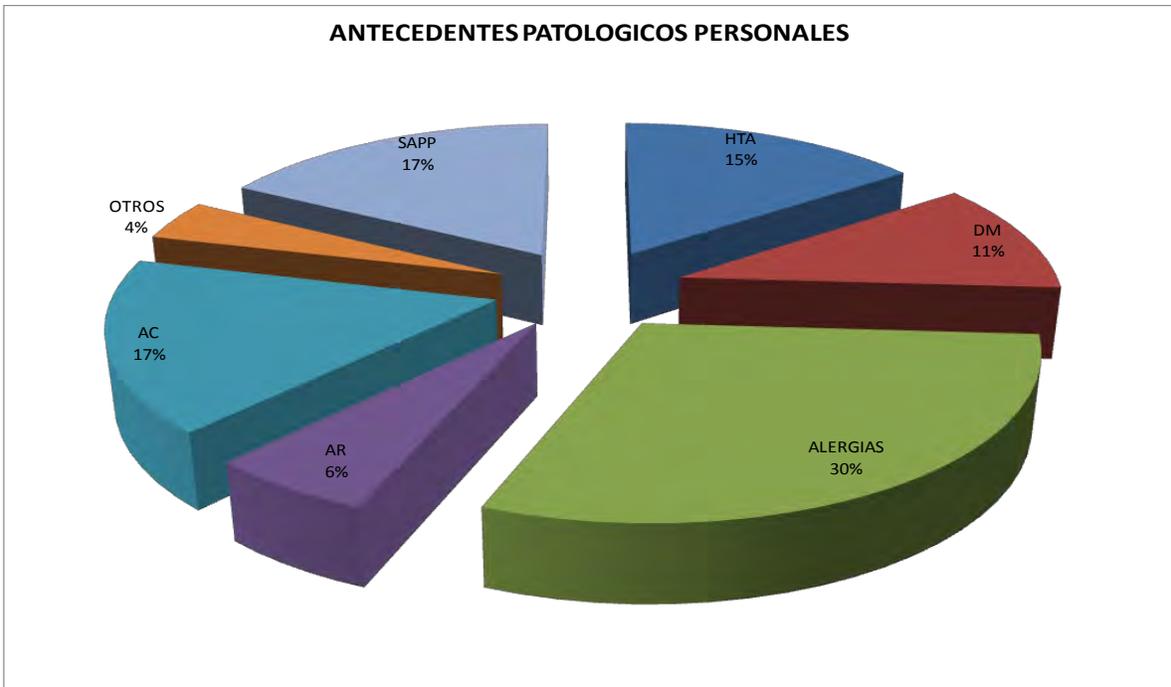


Grafico III. Distribución porcentual de antecedentes patologicos personales de pacientes en estudio. (HTA: Hipertensión, DM: Diabetes M., AR: Afecciones Respiratorias, AC: Afecciones cardiacas, SAPP: Sin Antecedentes Patologicos Personales).

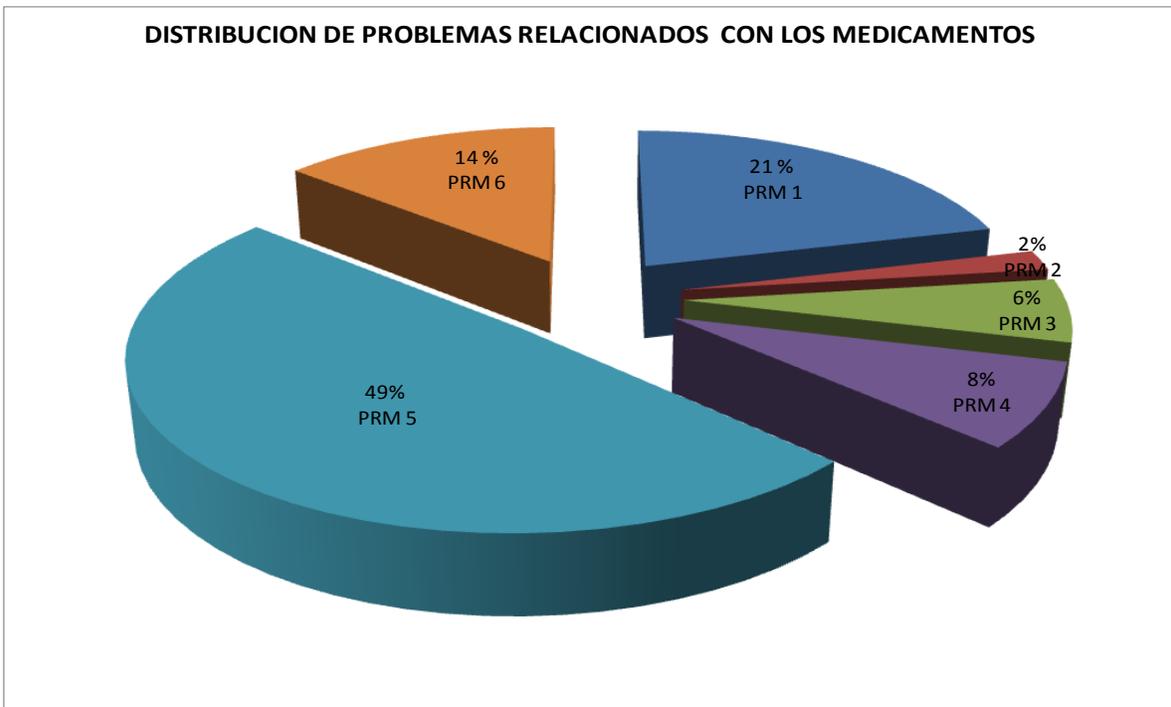


Grafico IV. Distribución de Problemas Relacionados con los Medicamentos, descritos de acuerdo al 2° Consenso de Granada.

Al concentrarnos en los resultados relacionados con la evaluación propiamente dicha se obtuvo la anterior distribución de un total de 362 PRM (Grafico IV).

Ahora bien se realizaron 379 intervenciones (Grafico V), las cuales presentan la siguiente distribución:

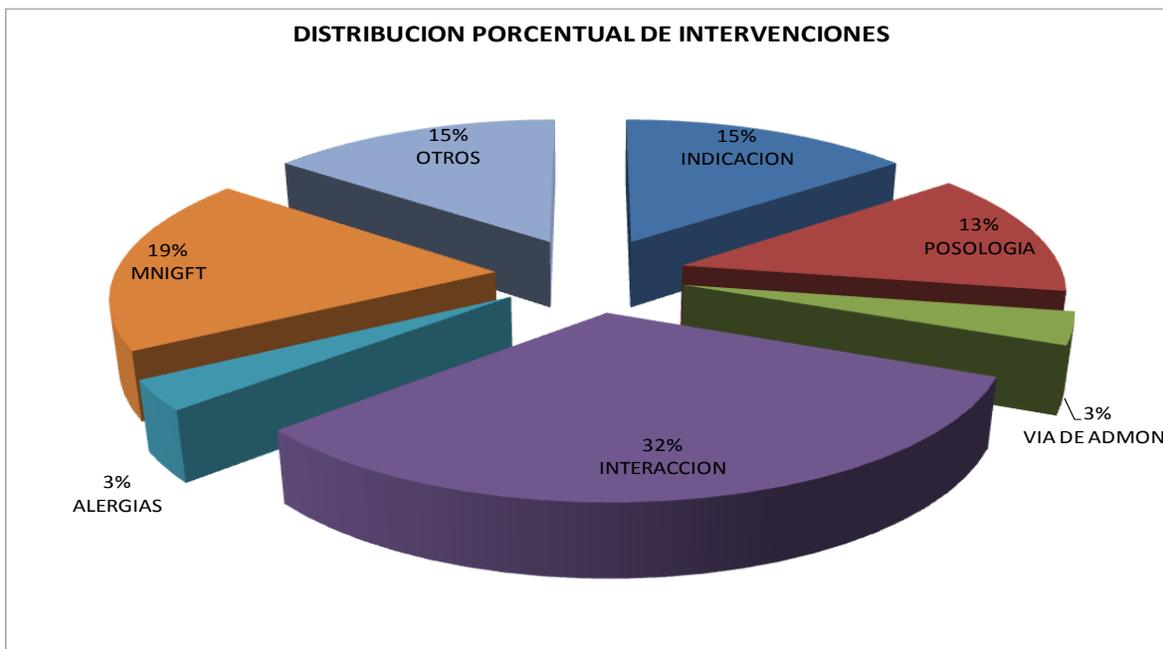


Grafico V. Distribución de intervenciones realizadas durante el tiempo de estudio.

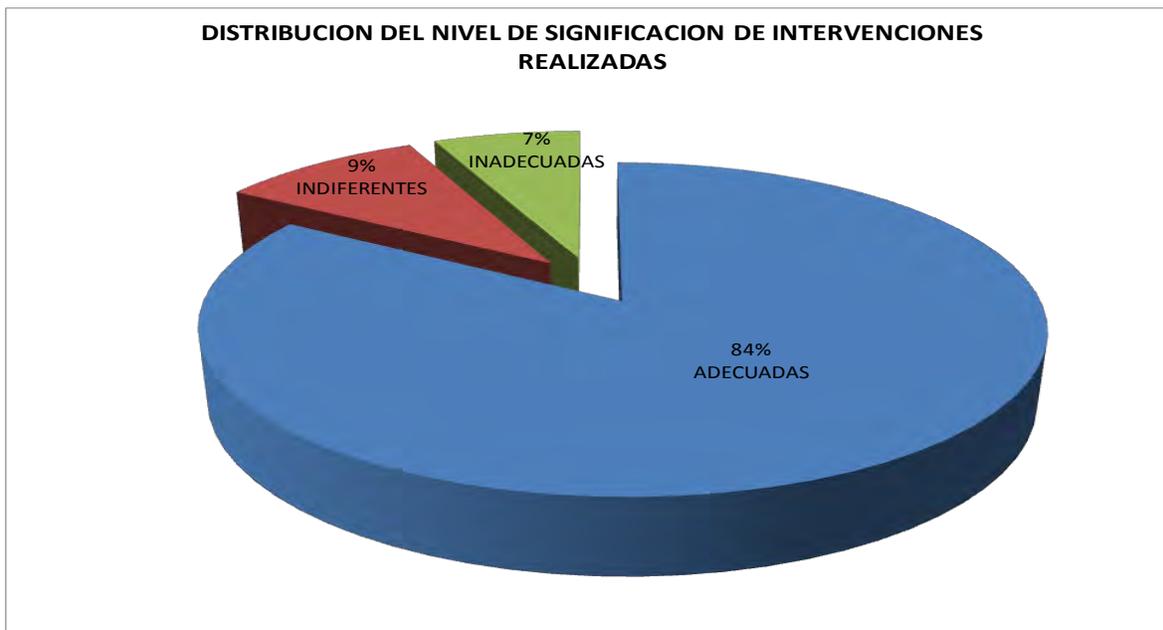


Grafico VI. Distribución porcentual de significación de intervenciones realizadas durante el tiempo de estudio.

El anterior grafico (Grafico VI) se obtuvo de los datos resultantes relacionados con el nivel de significación de las intervenciones realizadas.

Por ultimo se considero realizar un grafico (Grafico VII) en el cual se pudiera observar, cual era el comportamiento que se tiene cuando se relaciona el número de medicamentos con el tipo de cáncer tratado, el numero de PRM detectados y el número de intervenciones realizadas, con la finalidad de observar que a mayor número de medicamentos, hay mayor numero de PRM, implicado también un mayor número de intervenciones.

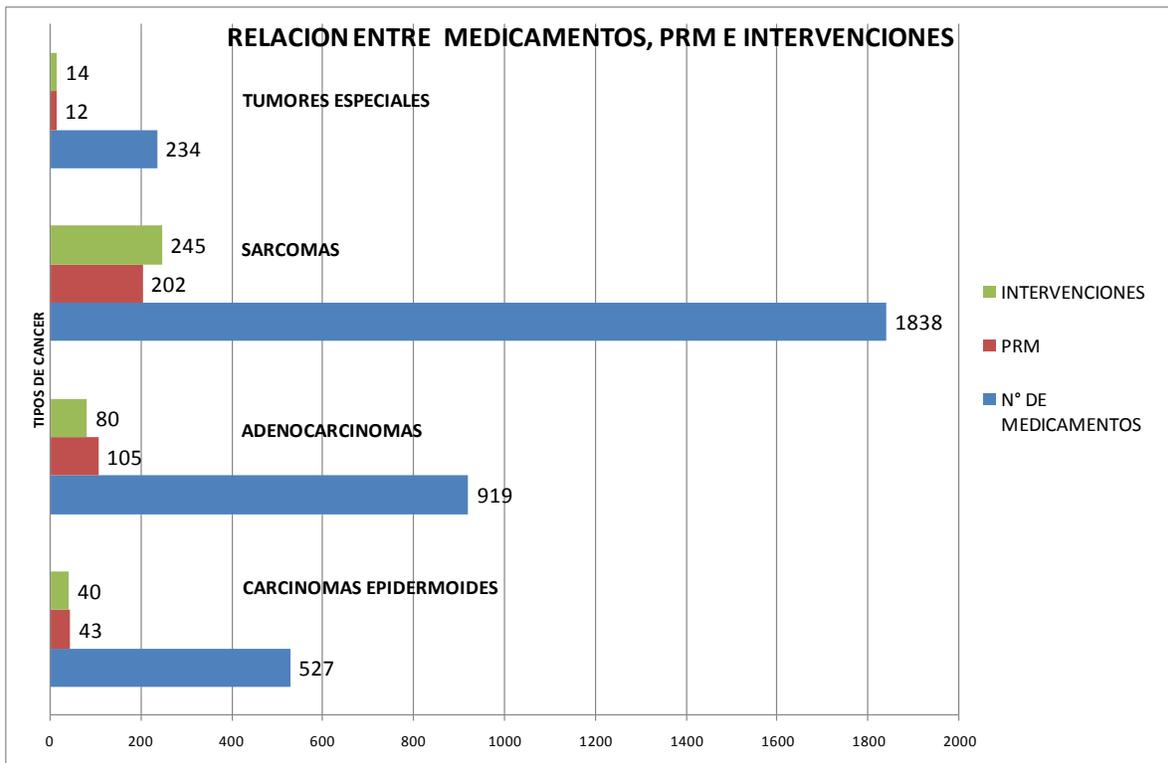


Grafico VII. Comportamiento de la relación entre medicamentos, PRM e Intervenciones farmacológicas.

## **12. ANÁLISIS DE RESULTADOS**

El análisis de las variables sociales nos muestra que la tendencia de casos de cáncer en el estudio propuesto, coinciden con lo mencionado en la literatura<sup>2</sup>, la cual menciona que la mayoría de casos se presentan en pacientes del sexo femenino, como se nota en los datos descritos en la tabla A (En nuestro caso el 53 % del total de pacientes en estudio fueron mujeres), lo cual sucede como ya sabemos por la presencia de factores que difieren del sexo masculino como: mayor tejido graso, desequilibrios hormonales, entre otros.

Otro hallazgo encontrado es relacionado con la edad, este hallazgo nos muestra que la incidencia de cáncer aumenta de manera directamente proporcional con la edad<sup>2</sup>. Nuestro estudio nos muestra que la prevalencia de cáncer se encuentra entre los pacientes con edades de 51 a 80 años, representando el 76 % del total de la muestra tal como se ve en los datos expuestos en el grafico I. Ahora bien este punto es muy importante, ya que como sabemos los pacientes de mayores presentan diversas patologías propias de la edad o debidas a circunstancias a las que se estuvo expuesto a través del tiempo; esto conlleva que este tipo de pacientes además de utilizar una terapia oncológica, podrían utilizar una o mas terapias relacionadas con la o las patologías que puedan padecer, complicando así el manejo de la terapia oncológica y aumentando el numero de PRM, además de afectar la salud y la economía del paciente.

Un punto importantísimo al momento de realizar el análisis, es el tipo de cáncer (Grafico II) que padece el paciente, pues de acuerdo a los esquemas que se manejan para cada uno, así como las RAM que se presentan con su uso, pueden presentar una mayor o menor incidencia de PRM, que aunados a terapias concomitantes hacen cada vez mas complejo un tratamiento farmacológico. En nuestro estudio la mayor prevalencia estuvo en el grupo de sarcomas (38%), en segundo lugar los adenocarcinomas (34%), seguido de carcinomas epidermoides (20%), finalizando con tumores especiales (8%).

Como se mencionaba anteriormente, es muy importante que al momento de realizar el seguimiento farmacoterapéutico del paciente, considerar las patologías concomitantes que pudiera presentar, pues la presencia de estas, implica el uso de un mayor número de medicamentos lo cual hace más complejo el manejo de la terapia oncológica (Grafico VII). En el caso de nuestro estudio de acuerdo a lo descrito en la tabla B, podemos destacar que de acuerdo al tipo de cáncer, se nota de forma muy clara la diferencia en cuanto al numero de medicamentos utilizados y si además los relacionamos con lo descrito en el grafico III, que nos muestra que el 83 % de los pacientes en estudio presentan antecedentes patológicos tales como: Hipertensión (15%), Diabetes (11%), Alergias (30%), Afecciones respiratorias(6 %), Afecciones cardiacas(17%) y otro tipo de patologías(4%), justifican el gran numero de medicamentos que se obtuvieron al momento de realizar el estudio.

En cuanto a los PRM identificados, la aparición de estos está relacionado con la polimedicación y en los cambios permanentes en la evolución del paciente, que da un margen de respuesta muy corto para los facultativos, estos pacientes son

complejos de abordar sin un trabajo conjunto de médico, enfermeras, farmacéuticos y demás integrantes del equipo de salud, que brinden mas información elaborada al médico responsable del paciente y aún mas, si el farmacéutico no contribuye con sus conocimientos dadas las características de la farmacoterapia hospitalaria.

La distribución de PRM por categoría pone de manifiesto que los problemas de la farmacoterapia están relacionados mayoritariamente con la seguridad, luego con la necesidad y finalmente con la efectividad.

En cuanto a la seguridad en la terapia del paciente esta se ve afectada principalmente cuando los pacientes no son monitoreados y no hay individualización de la terapia, a los cuales una dosis estándar puede no ser la correspondiente a dosis particulares; o bien cuando se puede utilizar una alternativa terapéutica si alguno de los fármacos utilizados en la terapia genera una RAM o una IF de importancia en el paciente.

Al observar los PRM por tipo, el PRM de mayor frecuencia es el tipo 5 que es de seguridad; sin poner en duda que este sea el PRM mas frecuente para esta población estudiada, se explica este comportamiento por que los PRM 5 pueden ser confundidos con problemas de toxicidad, por que algunos suelen manifestarse de la misma manera, sin embargo en nuestro estudio se realizó una monitorización de dosis y pauta, que nos confirma que la clasificación de los PRM 5 es clara. Por otro lado el hecho de que este PRM tienda a ser el mas predominante con respecto a los PRM por ineffectividad puede explicarse en que el equipo de salud confía en que al administrar bien un medicamento, este será efectivo y a veces las causas no se buscan en fallos de la farmacoterapia, sino en la presencia de otros problemas de salud del paciente.

En este punto es importante mencionar que la efectividad de la terapia medicamentosa se ve afectada por muchos factores, pero quizás, principalmente por el propio estado de salud del paciente que ha sido expuesto a muchos factores de estrés metabólico como la radioterapia, siendo estos factores condicionantes de la respuesta esperada del medicamento. Además como ya se había mencionado anteriormente el tratamiento de patologías concomitantes y la adición de otras medidas terapéuticas, pueden incrementar el desequilibrio en el paciente conllevando a que las respuestas dependan del curso de algún tipo de intervención quirúrgica, la evolución de la patología o patologías, los tratamientos recibidos no solo de índole farmacológico y la idiosincrasia del paciente.

En cuanto a los problemas relacionados con la necesidad de medicamentos probablemente están disminuidos en esta población respecto de las otras dos categorías por que el uso de varios de los medicamentos esta protocolizado, además los médicos controlan su trabajo al estar responsabilizados de las actividades del servicio en equipo (visita a pacientes, consultas, procedimientos quirúrgicos y demás actividades del servicio); ante este escenario la presencia permanente de médicos, especialistas, jefes de enfermería, personal de labor

social y del farmacéutico permitirían revelar oportunamente los problemas de salud no tratados a los cuales se les puede dar pronta solución.

La detección de los PRM dentro del estudio realizado, nos reitera la necesidad de individualizar la terapia medicamentosa y justifica el seguimiento del tratamiento farmacológico, también los problemas surgen con los ajustes de dosis, los cuales deben ser mas estrictos no sólo por que los fármacos así lo requieran, sino por que el paciente visto desde una perspectiva integral puede requerir controles que son omitidos por parte del o de los médicos a cargo del paciente, o se plantean estrategias aisladas que no permiten contemplar muchos otros factores que estén incidiendo en el curso de la mejoría del paciente y que son ciertamente evitables.

Respecto a la distribución de intervenciones podemos notar que de acuerdo al grafico V, el mayor porcentaje pertenece a las intervenciones relacionadas con las IF (Solo fueron consideradas las interacciones Farmaco-Farmaco), lo cual puede deberse a el número tan elevado de medicamentos que se utilizaron para las terapias de los pacientes en estudio; esto nos lleva a pensar que de forma alterna este numero tan elevado de medicamentos en la terapia del paciente, implicaría un mayor numero de RAM, las cuales no se evaluaron durante el estudio debido a limitantes institucionales; sin embargo no deja de ser importante que en algún momento se pudiera realizar un estudio el cual nos permita relacionar la terapia del paciente (entendida como n° de medicamentos y manejo), con la aparición de RAM.

El manejo de estas intervenciones fue encaminado primeramente al consenso entre el medico y el farmacéutico al cambio en la terapia farmacológica. En el caso de que el tratamiento no se viera modificado, el manejo se encaminaba al monitoreo analítico u observacional, de variables que permitieran denotar la aparición de la Interacción farmacológica y realizar las consideraciones correspondientes (cambio de vía de administración, cambio en el horario de administración, cambio o suspensión de la terapia, etc.), los cuales a pesar de ser aceptados por parte del medico, no siempre se realizaban. Es importante mencionar que en ciertos casos las interacciones farmacológicas son buscadas por los médicos como terapia farmacológica (Como lo es el caso de inmunosupresión aditiva con agentes citostáticos antes de un TCHP).

Las intervenciones relacionadas a Medicamentos No Incluidos en la Guía Farmacoterapeutica del hospital, nos refleja un 19 % de las intervenciones realizadas, lo cual nos hace notar que al ser tan compleja la terapia que maneja cada uno de los pacientes, esta necesita de diversos medicamentos que no son utilizados de forma frecuente, pero que son tan importantes para llegar al objetivo de la terapia (como lo es el caso de inmunosupresores en los casos de TCHP) o bien la vía de administración para la cual están diseñados los medicamentos que se tienen dentro de la GFT del hospital (Como lo es el caso de la acetilcisteína para inhalación que se maneja en México).

El manejo que se le da a este tipo de intervención se encamina a la obtención de aquellos MNGFT del hospital, en un determinado tiempo (Aproximadamente 3 hrs.) en el caso de medicamentos que se utilizan dentro del país; a diferencia de aquellos medicamentos que se manejan en el extranjero en donde el proceso es diferente y se necesita el tiempo necesario para poder tener el medicamento disponible de acuerdo a la cantidad en tiempo y dosis de este. Este tipo de intervención es muy importante desde el punto de vista de que mientras más pronto se consiga el medicamento más rápidamente el paciente recuperara su salud, ahora bien dentro del estudio realizado, la mayoría de estas intervenciones fueron adecuadas como lo veremos mas adelante en el apartado de significación de las intervenciones.

Dentro de el estudio se presentó el caso de intervenciones relacionadas con la indicación medica en un 15 %, este tipo de intervención se manejó solicitando la corrección de la indicación por parte del médico, así como la aclaración de las indicaciones incorrectas al personal de enfermería en varios de los casos. Este tipo de intervenciones implican un alto nivel de importancia pues si el manejo de la administración de los medicamentos no es claro, se puede llegar a generar un gran daño a los pacientes pasando desde un simple malestar hasta el fallecimiento del paciente, pues como bien sabemos hay medicamentos que tienen un estrecho margen terapéutico como el caso de la Vincristina aunado a el manejo específico que se deba dar a cada medicamento al momento de su administración.

Afortunadamente en el estudio realizado se apreció que dichas intervenciones se realizaron al momento de la prescripción médica, además de que en su mayoría fueron indicaciones con un bajo nivel de riesgo (por mencionar alguna “Emend 80 cada 24 horas”).

Es bien sabido que el perfil del farmacéutico, le permite manejar de forma segura y con calidad la información científica (dosis, efecto terapéutico, forma de administración, etc.) relacionada con los medicamentos, que es una de las intervenciones que se encuentran dentro de la clasificación de “Otros”, la cual representa un 15 % de las intervenciones; es preciso mencionar que dentro de la institución se realiza de forma constante la solicitud de información relacionada a los medicamentos por parte de médicos, enfermeras, pacientes y farmacéuticos. Sin embargo debido a la falta de tiempo no se realiza el registro total de este tipo de intervenciones por parte de todo el equipo de farmacéuticos de la institución, lo cual nos lleva a percibir un bajo % de este tipo de intervenciones.

Otro factor que esta considerado dentro de la clasificación de “Otros” en las intervenciones realizadas es la información técnica relacionada a la medicación (compatibilidades, diluciones, manejo de contenedores, etc.), la cual al igual que la información científica no es registrada en su totalidad.

En relación a las intervenciones de posología, estas nos representan un 13 % de las intervenciones realizadas, en su mayoría los ajustes de posología fueron encaminados al aumento de las dosis de los medicamentos al inicio de la terapia,

lo cual podría parecer algo “no tan grave”, sin embargo si este ajuste no se realizaba de forma adecuada podía no generar el efecto deseado o bien generar un riesgo de toxicidad para el paciente, por tal razón siempre se consideraron los datos de peso, edad y talla para casos concretos de quimioterapia para realizar dichos ajustes. En algunos casos de acuerdo a la información consultada no se encontraban diversas dosis ponderales condicionando el manejo de dosis de acuerdo a la experiencia médica, pero poniendo un mayor interés de monitoreo en estos casos.

A pesar de esto podemos notar que hay una baja incidencia la que nos representa las intervenciones relacionadas a la posología, esto claramente se debe a que la terapia oncológica esta basada en protocolos bien establecidos, que dirigen un buen manejo de la terapia del paciente.

Respecto a las intervenciones relacionadas a las alergias, estas representan tan solo un 3 %, manejándose al momento de la revisión del expediente médico del paciente, corroborando que en el expediente medico y en la habitación del paciente esté expresado a que medicamentos o sustancias es alérgico el paciente, o bien si es que hay una indicación medica de alguna de las sustancias a las que el paciente es alérgico, se contacto al médico para expresarle dicha situación e informar al personal de enfermería sobre el error en la indicación realizada, para evitar la administración del medicamento.

La última clasificación de las intervenciones es la relacionada con la vía de administración, la cual representa un 3%. Cuando se presentaron estos casos se manejó contactando al médico y se le informo el error de vía de administración al momento de la prescripción. Es importante mencionar que a pesar de haber realizado tan pocas intervenciones, esto no significa que carezcan de importancia pues pueden llevar al paciente a una situación de muy alto riesgo, incluso a la perdida de la vida.

A continuación hablaremos del nivel de significación de las intervenciones realizadas, que como ya se menciono se clasificaron en adecuadas (84%), indiferentes (9%) e inadecuadas (7 %).

La significación adecuada del 84 % de las intervenciones tratadas nos muestra que la atención prestada al paciente y la contribución a la mejora de la calidad asistencial dentro de la institución es extremadamente significativa, además de implicar otros factores importantes como lo son: disminución de costos por la terapia, tiempo de hospitalización, aparición de patologías por el uso de diversos medicamentos, etc.

Respecto a la significación de intervenciones indiferentes, estas son una arma de doble filo, pues al analizarse desde un punto de vista positivo pueden aparentar un manejo adecuado de la terapia del paciente como ejemplo: la prescripción de un MNGFT hecha por el médico, con un costo bajo y la recomendación del farmacéutico de usar un MIGFT con el mismo principio activo, pero con un costo

mayor, implicando el inicio inmediato de la terapia farmacológica, entrando en claramente en el ámbito de lo que se conoce como costo-beneficio, lo cual es un factor muy importante dentro del manejo farmacoterapéutico, tanto para el paciente como para el hospital, aun que desafortunadamente en nuestro estudio no se pudo realizar una evaluación de este factor podemos hacer mención de que en diversos estudios <sup>35,36,37</sup> específicos de costos relacionados a la intervención farmacéutica estos se ven disminuidos principalmente por intervenciones farmacéuticas relacionadas con alternativas terapéuticas más costo-efectivas, ajustes posológicos, recomendaciones de terapia secuencial y acontecimientos adversos prevenibles evitados.

En nuestro caso las implicaciones derivadas, reflejan situaciones positivas, pues ese 9% de intervenciones indiferentes están relacionadas con el cambio de medicamentos con el mismo principio activo y un costo semejante, seguimiento de interacciones farmacológicas propiciadas por el médico, etc.

Por último las intervenciones inadecuadas también estuvieron presentes en nuestra evaluación en tan solo un 7 %, afortunadamente sin ninguna implicación grave pues solo estuvieron relacionadas, con cierta tardanza de algunos MNGFT, mala comunicación entre el personal farmacéutico, error en la identificación de soluciones, etc. Las cuales fueron detectadas a tiempo y evitándose un mayor problema al paciente.

Como podemos observar, un alto % de intervenciones realizadas contribuyen a una mejor atención integral del paciente. Tal como lo demuestran diversos estudios, los cuales demuestran que las intervenciones del farmacéutico representan un impacto altamente significativo en el uso seguro de los medicamentos, disminuye los valores de mortalidad y costos de la terapia, e incrementa la calidad de vida del paciente.<sup>32, 33, 34</sup>

lo cual es un factor muy importante dentro del manejo farmacoterapéutico, tanto para el paciente como para el hospital, sin embargo podemos hacer mención de que en diversos estudios <sup>35,36,37</sup> específicos de costos relacionados a la intervención farmacéutica estos se ven disminuidos principalmente por intervenciones farmacéuticas relacionadas con alternativas terapéuticas más costo-efectivas, ajustes posológicos, recomendaciones de terapia secuencial y acontecimientos adversos prevenibles evitados.

## **13. CONCLUSIONES**

Se detectaron 362 PRM en 100 pacientes que tenían como diagnóstico algún tipo de cáncer, distribuidos de la siguiente forma 21% PRM tipo 1, 2% PRM tipo 2, 6% PRM tipo 3, 8% PRM tipo 4, 49% PRM tipo 5 y 14% PRM tipo 6, de acuerdo a la clasificación del 2° consenso de Granada.

De un total de 379 intervenciones farmacéuticas realizadas durante el estudio el 15 % estuvieron relacionadas con la indicación médica, mostrando un porcentaje de error mínimo, al momento de la prescripción por parte del médico; a su vez un 13 % estuvo relacionado con la posología, un 3 % con la vía de administración, un 32 % con las interacciones Fármaco-Fármaco, las cuales están justificadas por el alto número de medicamentos utilizados en la terapia de cada paciente.

Por su parte tan solo un 3% del total estuvieron relacionadas con las alergias, mientras que el 19 % estuvieron relacionadas con el manejo de MNIGFT del hospital, a su vez las intervenciones realizadas en la clasificación otros fue del 15%, en esta se consideraron aspectos como la información científica y técnica de los medicamentos utilizados en la terapia de los pacientes..

Dentro del nivel de significación de las intervenciones se obtuvo un 84 % de intervenciones adecuadas, implicando un aumento en la efectividad, la seguridad y la eficacia del tratamiento farmacológico, a pesar de las intervenciones indiferentes e inadecuadas que representan el 9% y 7% respectivamente.

Cabe mencionar que a pesar de no considerarse dentro del objetivo del estudio, se obtuvo información importante como la relación existente entre un número alto de medicamentos y la mayor probabilidad de aparición de PRM, como se hizo notar en el gráfico VII.

Por limitaciones institucionales no fue posible considerar dentro de la evaluación un análisis de costos relacionados con las intervenciones.

El elevado porcentaje de intervenciones realizadas por el equipo de farmacéuticos a el grupo de pacientes con diversos tipos de cáncer, relacionado con el nivel de significación que representan estas intervenciones, muestran que el farmacéutico es un profesional de la salud muy importante dentro del equipo de salud que debe integrarse cada vez mas no solo en el área oncológica sino en las diversas áreas de atención al paciente.

La participación del farmacéutico en el equipo asistencial de salud contribuyo significativamente a la mejora del cuidado del paciente optimizando su tratamiento farmacológico; aumentando la efectividad, la seguridad y la eficacia del tratamiento farmacológico.

## **14. RECOMENDACIONES**

La aportación del farmacéutico a la terapia del paciente con cáncer, integrado al equipo de salud y junto al paciente sería superior al seguimiento farmacoterapéutico que se realiza desde el servicio de farmacia, ya que se adquiriría un conocimiento más profundo de los problemas farmacoterapéuticos del paciente, lo que le permitiría realizar un mayor número de intervenciones que derivarían en un mejor cuidado del paciente.

Otras ventajas que presentaría la integración del farmacéutico al momento de la visita que realiza el médico para valorar el estado del paciente hospitalizado, respecto al seguimiento farmacoterapéutico que se realiza desde el servicio de farmacia, es que facilitaría y mejoraría los siguientes aspectos: La colaboración con el médico en el momento de realizar la prescripción, permitiendo prevenir errores de medicación y acontecimientos adversos prevenibles derivados, la revisión continua de la prescripción por parte del farmacéutico permitiendo corregir errores de medicación que ya se han producido, permitiría también una participación más proactiva y no reactiva, detectando posibles PRM que de otro modo no podrían ser detectados.

Otros puntos muy importantes serían realizar una monitorización de la eficacia y la toxicidad del tratamiento, así como una mejora en la comunicación con médicos y enfermeras pudiendo proporcionar información sobre medicamentos al equipo asistencial más formal. Es importante destacar especialmente la comunicación con el equipo de enfermería la que permite mejorar la calidad de la administración de medicamentos.

Es importante destacar que esta actividad resultaría muy rentable para el hospital, recuperando el 100 % de la inversión realizada y evitando un costo del 45% de cada inversión por concepto del manejo de PRM reales.

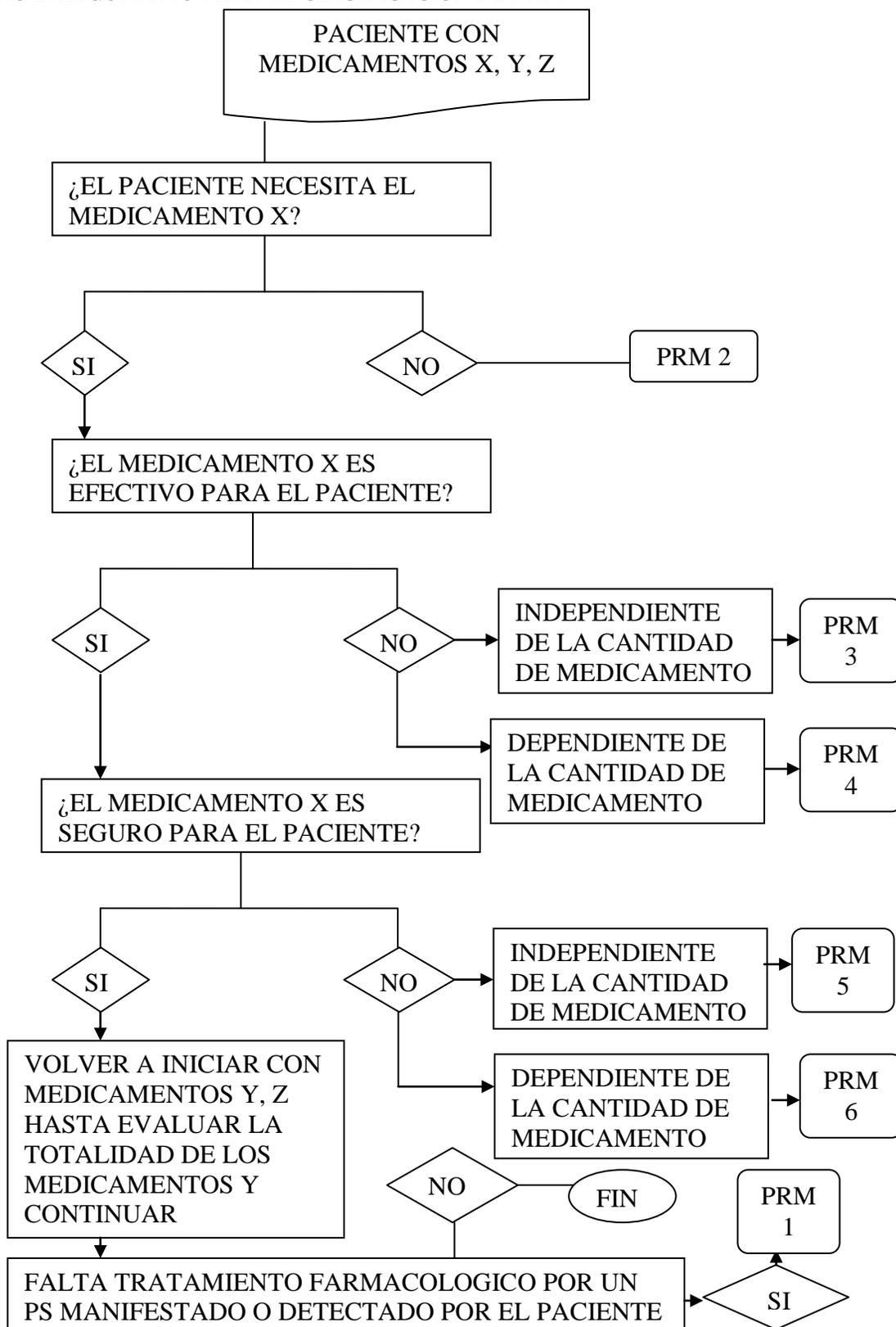
Todo esto lo podemos ver reflejado en las oportunidades de actuación del equipo de farmacéuticos durante el periodo de estudio:

- Prevención de errores de medicación.
- Individualización posológica.
- Suspensión de medicamentos innecesarios.
- Recomendación de alternativas terapéuticas más costo-efectivas.
- Reporte de interacciones: fármaco-fármaco, fármaco-alimento, fármaco-lab.
- Terapia secuencial
- Análisis técnico científico de preparaciones IV ( QT, NPT, MIV)
- Monitorización de fármacos de estrecho margen terapéutico.
- Información de medicamentos al equipo médico y de enfermería.

## **15. ANEXOS**



**ANEXO 2. ALGORITMO PARA LA CLASIFICACION DE PRM.**



### ANEXO 3. FORMATO PARA EL SEGUIMIENTO DE INTERVENCIONES FARMACEUTICAS

EVALUACION DE LA INTERVENCION FARMACEUTICA												
											Nº DE PACIENTE: 099	
INFORMACION GENERAL DEL PACIENTE												
NOMBRE:		MARTHA TORRES VILLEGAS										
EDAD:	79	SEXO:	FEMENINO									
ALERGIAS:												
DIAGNOSTICO:		CANCER ENDOMETRIAL										
Nº DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS ( INCLUYENDO LOS DE CASA):												
PROCESO DE INTERVENCION FARMACEUTICA												
MONITOREO E IDENTIFICACION DE PRM DURANTE EL TIEMPO DE ESTUDIO												
NECESIDAD	1											
EFFECTIVIDAD												
SEGURIDAD												
MONITOREO, CLASIFICACION Y NIVEL DE SIGNIFICACION DE LAS INTERVENCIONES FARMACEUTICAS												
NIVEL DE SIGNIFICACION												
INDICACION	A											
	ID											
	IA											
POSOLOGIA	A											
	ID											
	IA											
VIA DE ADMON.	A											
	ID											
	IA											
INTERACCION	A	1										
	ID											
	IA											
ALERGIAS	A											
	ID											
	IA											
MNIGFT	A											
	ID											
	IA											
OTROS	A											
	ID											
	IA											

## **16. REFERENCIAS**

1. Organización Mundial de la Salud (2009). **Cáncer. Nota descriptiva N°297, Julio de 2008.** Revisado el 6 de enero de 2009 en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>.
2. INEGI, **Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer**, Revisado el 12 enero de 2009 en: <http://www.inegi.gob.mx>.
3. Moure Lorenzo Sonia, **Caracterización del Servicio Farmacéutico Comunitario.** Tesis de maestría (2003): 3-5.
4. Vergara Mardones Hernán, **Farmacéuticos y Protección Sanitaria.** Revista Oficial del Colegio de Químico Farmacéuticos de Chile (2003);4:12-16.
5. Hepler CD, Strand LM, **Opportunities and Responsibilities in Pharmaceutical Care.** Am J Hosp Pharm (1990); 47:33-43.
6. **Resolución RESAP20012 relativa al papel del Farmacéutico en el Marco de la Seguridad Sanitaria.** Pharmaceutical Care España (2001); 3: 216-222.
7. Faus MJ, Martínez F., **La Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria, Evolución de Conceptos Necesidades de Formación y Estrategias para su puesta en marcha.** Pharmaceutical Care España (1999); 1 : 52-61.
8. Iñesta García Antonio, **Atención Farmacéutica, Estudio sobre uso de Medicamentos.** Rev. Esp. Salud (2001); 285-290.
9. De la Maza Uriarte I y Col., **Atención Farmacéutica al Paciente Oncohematológico: Información y consejo Farmacéutico.** Servicio Vasco de Salud, El Farmacéutico Hospital.(2002); 161: 5-8.
10. Ramoz Fernández Maritza y Col., **El Farmacéutico como Educador Sanitario en Pacientes que Reciben Poli quimioterapia,** Revista Cubana de Farmacia (2006);40:2-3.
11. N. Víctor Jiménez Torres ed. al. **Oncología Farmacéutica,** 2006
12. M. M. SILVA CASTRO: **Seguimiento del tratamiento farmacológico en pacientes ingresados en un Servicio de Cirugía.** FARM HOSP (Madrid) (2004) ;28:3: 154-169
13. A. Clopés, **Farmacia Intrahospitalaria,** [en línea], España, Sociedad Española de Farmacia hospitalaria, Formato PDF, Revisado el 12 Enero de 2009 en internet: [www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap1314](http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap1314)
14. N. Víctor Jiménez Torres ed. al. **Oncología Farmacéutica y tratamiento oncológico,** 2008.
15. Emanuelli Georgina, **Bases moleculares del cáncer: nuevas estrategias antitumorales.** Tesis de maestría(2002)
16. L. Ferbeyre Binelfa, J. C. Salinas García, **Bases genéticas y moleculares del cáncer / 2a. parte Cáncer: molecular and genetic basis,** Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología(2005);4:3: 75-79
17. Richard N. Frame, **Best Practices in Oncology Management,** Managed Care supplement, (2007):1: 8 -11
18. Jeremy M. Glesson, **Protocols and Working With Oncologists** Managed Care supplement (2007):1:11- 13
19. A. Sanz Rubiales, **Quimioterapia y paliación en enfermos con cáncer Avanzado,** AN. MED. INTERNA (Madrid), (2000); 17:8: 434-444.
20. Alejandro Zentella Dehesa **Cáncer de glándula mamaria y metástasis: Un creciente problema de la salud publica en México,** Universidad Nacional Autónoma de México (2007): 3:4 : 3-6
21. G. Dranitsari **Identifying the optimal timing of HER2 testing in patients with breast cancer: a Canadian economic evaluation current oncology** (2003)10:1 :36- 45
22. Albaina Latorre, Luis Viana Zulaica, **Guías Clínicas en Atención Primaria Cáncer de mama** Guías Clínicas (2003); 3 (7)

23. M.J. Carreras **Nuevas estrategias terapéuticas en el tratamiento del cáncer** , Servicio de Farmacia Hospital Universitario Vall d'Hebron (2005);82: 89
24. Brandan y Villaseñor, **Detección del Cáncer de Mama: Estado de la Mamografía en México** Cancerología 1 (2006) : 147-162
25. Sánchez -Suárez y Benítez Bribiesca, **Procesos Biomoleculares de la Resistencia a Drogas** Cancerología 1 (2006) : 187-192
26. Arce et al , **Quimioterapia Adyuvante en Cáncer de Mama: Presente y Futuro** Cancerología 1 (2006) : 177-185
27. Candelaria et al , **Importancia de la Determinación de Variantes Genéticas que Influyen en la Eficacia y Toxicidad Farmacológica en Oncología** , Cancerología 1 (2006) : 57-70
28. M. Machuca F. Fernández-Llimós M. J. Faus, **Método Dáder guía de seguimiento farmacoterapéutico** Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica ( Universidad de Granada) 2003
29. **Revisión de protocolos y manejo de terapias oncológicas** revisado el 18 de marzo de 2009 en [http://www.nccn.org/patients/patient\\_gls/\\_spanish/pdf/NCCN\\_seno.pdf](http://www.nccn.org/patients/patient_gls/_spanish/pdf/NCCN_seno.pdf).
30. Katzung Bertram G. **Farmacología básica y clínica**, El Manual Moderno. 2001.
31. KALANT, H. **Principios de farmacología medica** OXFORD UNIVERSITY PRESS 2002.
32. McLennan DN, Dooley MJ, Brien JE. **Beneficial clinical outcomes resulting from pharmacist interventions.** J Oncol Pharm Pract. 1999;5(4):184-9.
33. Hatoum HT, Hutchinson RA, Witte KW, Newby GP. **Evaluation of the contribution of clinical pharmacists: inpatient care and cost reduction.** Drug Intell Clin Pharm. 1988;22(3):252-9
34. McMullin ST, Hennenfent JA, Ritchie DJ et al. **A prospective, randomized trial to assess the cost impact of pharmacist-initiated interventions.** Arch Intern Med. 1999;159(19):2306-9.
35. XDooley MJ, Allen KM, Doecke CJ et al. **A prospective multicentre study of pharmacist initiated changes to drug therapy and patient management in acute care government funded hospitals.** Br J Clin Pharmacol. 2004;57(4):513-2
36. Y Mutnick AH, Sterba KJ, Peroutka JA et al. **Cost savings and avoidance from clinical interventions.** Am J Health-Syst Pharm. 1997;54 (4):392-6.
37. Z Dale A, Copeland R, Barton R. **Prescribing errors on medical wards and the impact of clinical pharmacists.** Intl J Pharm Prac. 2003;11(1):1924
38. Farré R, Clopés A, Sala ML, et al. **Intervenciones farmacéuticas (parte I): metodología y evaluación.** Farm Hosp 2000; 24(3): 136-144.
39. Prieto R, Iglesias A, Ruiz de Velasco E, et al. **Intervención farmacéutica en la prescripción de medicamentos.** Comunicación XLI Congreso SEFH; 1996; 29-30.