

**PROPUESTA DE UN PROGRAMA DE SEGUIMIENTO
FARMACOTERAPÉUTICO EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON CÁNCER
DE MAMA DE LA FUNDACIÓN UNIÓN PARA EL CONTROL DE CÁNCER**

Ana María Chicué Ríos

Universidad Icesi

Facultad de Ciencias Naturales, Departamento de Ciencias Farmacéuticas

Programa de Química Farmacéutica

Santiago de Cali

2018

**PROPUESTA DE UN PROGRAMA DE SEGUIMIENTO
FARMACOTERAPÉUTICO EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON CÁNCER
DE MAMA DE LA FUNDACIÓN UNIÓN PARA EL CONTROL DE CÁNCER**

Ana María Chicué Ríos

Trabajo de grado para optar al título de pregrado en química farmacéutica

Tutor: Q.F José Antonio García Pretelt, MBA

Santiago de Cali

2018



APROBADO POR:

A handwritten signature in black ink, which appears to be 'Isa A. G...' followed by a large, stylized flourish that extends to the right. The signature is written above a horizontal line.

Director(a) del Proyecto.

A handwritten signature in black ink that reads 'Steven A. David'. The signature is written above a horizontal line.

Evaluador (a)

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a Dios por darme la vida y la oportunidad de afrontar este gran reto.

A mis padres, a Jorge, a mi hermana y abuela por ser los pilares fundamentales en mi vida, por confiar en mí, por darme todo su apoyo y comprensión y por ser mi fuente de inspiración para ser mi mejor versión.

A mi tutor José Antonio García por su tiempo, conocimiento, acompañamiento y por la confianza brindada durante la investigación.

A todo el personal de la Fundación Unión para el Control del Cáncer por abrirme las puertas de su institución y por darme la oportunidad de explorar nuevos conocimientos y crecer como profesional.

A todos los pacientes que aceptaron ser parte de la investigación pues sin su participación esto no hubiera sido posible.

A Alexander Garzón por darme a conocer esta maravillosa profesión y encaminarme en ella.

A Germán y Kevin por ser las personas más especiales en mi vida, por brindarme su amor y cariño, por convertirme en una mejor persona y sin lugar a duda por permitirme vivir las mejores experiencias de mi vida a su lado.

A Laura, Daniela, Giovanny, Jordy, Camila, José, Leidy, Juliana, Julián, Daniela Palacios y Alberto por hacer de estos cinco años una experiencia inolvidable

TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE TABLAS	7
LISTA DE GRÁFICAS.....	8
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE ANEXOS	10
RESUMEN.....	11
ABSTRACT.....	12
1. INTRODUCCIÓN	13
2. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO	14
2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
2.2 MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE.....	16
2.2.1 Estado del arte	16
2.2.2 MARCO TEÓRICO.....	16
2.2.2.1 Cáncer de mama.....	16
2.2.2.2 Factores de riesgo.....	17
2.2.2.3 Tratamiento para el manejo del cáncer de mama	18
2.2.2.3.1 Quimioterapia	18
2.2.2.3.2 Terapia dirigida.....	18
2.2.2.3.3 Terapia hormonal	19
2.2.2.4 Interacciones farmacológicas	20
2.2.2.5 Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM)	25
2.2.2.6 Seguimiento farmacoterapéutico	26
2.3 OBJETIVOS	27
2.3.1 Objetivo general	27
2.3.2 Objetivos específicos.....	27
2.4 METODOLOGÍA PROPUESTA.....	28
2.4.1 Diseño de estudio.....	28
2.4.2 Ámbito de estudio.....	28
2.4.3 Población de estudio	28
2.4.4 Criterios de inclusión	28
2.4.5 Criterios de exclusión	28
2.4.6 Cálculo de muestra de estudio	29
2.4.7 Captación de pacientes.....	29

2.4.8	Elaboración del consentimiento informado	29
2.4.9	Recolección de la información.....	30
2.4.10	Análisis de la información.....	30
2.4.11	Análisis estadístico de la información.....	30
2.4.12	Intervenciones y estrategias	31
2.4.13	Consideraciones éticas	31
2.5.	RESULTADOS	33
2.5.1	Características de la población de estudio	33
2.5.2	Evaluación de las interacciones farmacológicas	38
2.5.2.1	Determinación de los factores de riesgo asociados a la aparición de interacciones farmacológicas	42
2.5.3	Evaluación de los resultados negativos asociados a la medicación.....	44
2.5.3.1	Determinación de los factores de riesgo asociados a los resultados negativos asociados a la medicación	45
2.6	DISCUSIÓN	48
2.6.1	Caracterización de la población de estudio	48
2.6.2	Cuantificación de las interacciones farmacológicas	49
2.6.3	Cuantificación de los resultados negativos asociados a la medicación.....	51
2.6.4	Evaluación de los factores de riesgo y los eventos (aparición de IF y RNM)	52
2.6.5	Estrategias e intervenciones	53
2.6.6	Limitaciones	54
2.7.	CONCLUSIONES.....	55
2.8.	RECOMENDACIONES	55
4.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56
5.	ANEXOS	61

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Escala de Probabilidad de Interacciones Farmacológicas (EPIF). Tomado y adaptado de (Aldaz, y otros, 2013)	22
Tabla 2. Clasificación de las interacciones farmacológicas según relevancia clínica (Aldaz, y otros, 2013).....	23
Tabla 3. Clasificación de las Interacciones Farmacológicas según niveles de relevancia clínica (Aldaz, y otros, 2013).	24
Tabla 4. Clasificación de las Interacciones Farmacológicas según la evidencia (Aldaz, y otros, 2013).....	24
Tabla 5. Clasificación de los Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM)	25
Tabla 6. Modelo de tabla de contingencia 2x2	31
Tabla 7. Variables sociodemográficas de interés de la muestra poblacional	33
Tabla 8. Medicamentos prescritos y comorbilidades encontradas en la población de estudio.	35
Tabla 9. Variables relacionadas con las interacciones farmacológicas encontradas	39
Tabla 10. Interacciones farmacológicas encontradas en la población de estudio .	41
Tabla 11. Asociación entre edad y aparición de interacciones farmacológicas	42
Tabla 12. Asociación entre estrato socioeconómico y aparición de interacciones farmacológicas.....	43
Tabla 13. Asociación entre nivel educativo y aparición de interacciones farmacológicas.....	43
Tabla 14. Asociación entre número de medicamentos y aparición de interacciones farmacológicas.....	43
Tabla 15. Asociación entre comorbilidades y aparición de interacciones farmacológicas.....	44
Tabla 16. RNM encontrados en la población de estudio	44
Tabla 17. Asociación entre edad y resultados negativos asociados a la medicación	45
Tabla 18. Asociación entre estrato socioeconómico y resultados negativos asociados a la medicación.....	46
Tabla 19. Asociación entre nivel educativo y resultados negativos asociados a la medicación.....	46
Tabla 20. Asociación entre número de medicamentos y resultados negativos asociados a la medicación.....	46
Tabla 21. Asociación entre comorbilidades y resultados negativos asociados a la medicación.....	47

LISTA DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Distribución de la edad en la población de estudio.....	34
Gráfica 2. Distribución del estrato de la población de estudio.....	34
Gráfica 3. Distribución del nivel educativo de la población de estudio.....	34
Gráfica 4. Frecuencia de prescripción de los antineoplásicos orales en la población de estudio.....	36
Gráfica 5. Frecuencia de prescripción de antineoplásicos de aplicación subcutánea en la población de estudio.....	37
Gráfica 6. Frecuencia de comorbilidades en la población de estudio	37
Gráfica 7. Frecuencia de medicamentos que consumen la población de estudio.....	38
Gráfica 8. Distribución de las interacciones farmacológicas encontradas.....	40
Gráfica 9. Categorización de las interacciones farmacológicas en la población de estudio	40
Gráfica 10. Distribución de la relevancia clínica de las interacciones farmacológicas encontradas	40
Gráfica 11. Distribución de los niveles de relevancia clínica de las interacciones farmacológicas encontradas	40
Gráfica 12. Distribución de los niveles de evidencia de las interacciones farmacológicas encontradas en la población de estudio.....	41
Gráfica 13. Distribución de los RNM encontrados en la población de estudio	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tipos de interacciones farmacológicas. Tomado y adoptado de (Herrera & Vargas, J, 2015).	21
Figura 2. Sistemática de decisión de SFT. Tomado y adaptado de (Hernández, Silva, M, & Faus, M, 2007).....	67

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Hoja informativa	61
Anexo 2. Cuestionario de seguimiento farmacoterapéutico adaptado para la determinación de resultados negativos asociados a la medicación. Tomado y adaptado de (Castro, y otros, 2004)	63
Anexo 3. Escala de Probabilidades de Interacciones Farmacológicas (EPIF) o Algoritmo de Horn. Tomado y adaptado de (Juárez, 2010)	66
Anexo 4. Sistemática de decisión del servicio de seguimiento farmacoterapéutico basado en el método Dáder.....	67

RESUMEN

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, siendo el de mama uno de los de mayor prevalencia. Este se presenta principalmente en las mujeres de edad avanzada y produce complicaciones significativas en la salud de estas. Dentro de las opciones de tratamiento para esta enfermedad se encuentran los antineoplásicos orales, los cuales se caracterizan por ser medicamentos de estrecho margen terapéutico que pueden producir diferentes reacciones adversas en los pacientes. Por otra parte, los pacientes pueden presentar otras enfermedades requiriendo el uso de tratamientos farmacológicos. En consecuencia, este tipo de pacientes tienen una alta susceptibilidad a tener interacciones farmacológicas (IF) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM), afectando considerablemente su salud y en el peor de los casos causar la muerte en estos.

Este proyecto de investigación se realizó con la finalidad de proponer un programa de seguimiento farmacoterapéutico (SFT) basado en el método Dáder a partir de las IF y RNM encontrados en pacientes diagnosticados con cáncer de mama y en tratamiento con antineoplásicos orales de la Fundación Unión para el Control del Cáncer (Unicáncer). Durante la investigación se llevó a cabo un estudio analítico, ambispectivo, observacional y de corte transversal en 25 pacientes que consistió de dos etapas sucesivas. En la primera se realizó una revisión de las historias clínicas con el fin definir los medicamentos prescritos y determinar las posibles IF entre estos, para lo cual se utilizó la Escala de Probabilidades de Interacciones Farmacológicas (EPIF). Simultáneamente, se desarrolló una encuesta para identificar los principales RNM los cuales se evaluaron a través de la clasificación propuesta por el Tercer Consenso de Granada.

Los resultados encontrados indicaron la existencia de 18 IF en la población de estudio según EPIF. Por otro lado, se halló 16 RNM donde el RNM asociado a la inseguridad no cuantitativa presentó la mayor incidencia. De acuerdo a los valores de Riesgo Relativo y de los intervalos de confianza al 80% no se determinó ningún factor de riesgo que aumentara la probabilidad de aparición de IF ni de RNM.

En conclusión con los resultados obtenidos se requiere la implementación de un programa de seguimiento farmacoterapéutico para los pacientes diagnosticados con cáncer de mama y en tratamiento con antineoplásicos orales.

Palabras claves: cáncer de mama, antineoplásicos orales, interacciones farmacológicas, resultados negativos asociados a la medicación, seguimiento farmacoterapéutico.

ABSTRACT

Cancer is one of the leading causes of death worldwide, breast cancer being one of the most prevalent. This occurs mainly in elderly women and produces significant complications in the health of these. Among the treatment options for this disease are oral antineoplastics, which are characterized by narrow therapeutic drugs that can produce different adverse reactions in patients. On the other hand, patients may present other diseases requiring the use of pharmacological treatments. Consequently, this type of patients have a high susceptibility to have drug interactions (IF) and negative outcomes associated with the medication (NOM), significantly affecting their health and in the worst case causing death in them.

This research project was carried out with the objective of proposing a pharmacotherapy follow-up program based on the Dáder method from the IFs and NOMs found in patients diagnosed with breast cancer and in treatment with oral antineoplastic drugs from the Fundación Unión para Cancer Control (Unicáncer). During the investigation an analytical, ambispective, observational and cross-sectional study was carried out in 25 patients consisting of two successive stages. In the first, a review of the clinical histories was carried out in order to define the prescribed medications and determine the possible IFs among them, for which the Pharmacological Interactions Probability Scale was used. Simultaneously, a survey was developed to identify the main NOMs which were evaluated through the classification proposed by the Third Consensus of Granada.

The results found indicated the existence of 18 IF in the study population according to EPIF. On the other hand, 16 NOMs were found where the NOM associated with non-quantitative insecurity presented the highest incidence. According to the Relative Risk values and the 80% confidence intervals, no risk factor was determined to increase the likelihood of the occurrence of IF or NOM.

In conclusion, the results obtained require the implementation of a pharmacotherapy follow-up program for patients diagnosed with breast cancer and under treatment with oral antineoplastic drugs.

Key words: breast cancer, oral antineoplastics, pharmacological interactions, negative outcomes associated with medication, pharmacotherapeutic follow-up

1. INTRODUCCIÓN

La polimedición se presenta debido a las comorbilidades que tienen los pacientes, la cual puede generar una alta aparición de IF y RNM en estos. Por consiguiente, la probabilidad de complicaciones de salud es mayor aumentando el número de entradas a entidades prestadoras de salud. Una investigación realizada en un hospital de Arabia Saudita ha demostrado que el ingreso a unidades de emergencia por IF y RNM tienen un porcentaje de 11,5% y 4,5%, respectivamente (Alghamdy, Randhawa, Al-Wahas, & AlJumaan, 2015). Por otra parte, un estudio realizado por Smith y colaboradores, evidenció que, a mayor número de medicamentos, mayor es la incidencia de RNM y que un gran porcentaje de efectos adversos se debían a IF (Smith, Seidi, & Cluff, 1996). Lo anterior, hace necesario la implementación de estrategias de atención farmacéutica para disminuir la aparición de estos eventos.

En el campo de salud se requiere de un trabajo multidisciplinar para lograr una alta calidad en los servicios que se ofrecen, siendo la atención farmacéutica un pilar fundamental en esta actividad, donde el seguimiento farmacoterapéutico logra hacer intervenciones sobre el correcto uso de los medicamentos. También, busca disminuir los efectos adversos y promocionar el autocuidado en las personas mejorando así el tratamiento del paciente y por consiguiente su estado de salud. Por otro lado, se logra una disminución en los costos de la salud derivados del uso irracional de los medicamentos (Mejia, 2017).

Los pacientes diagnosticados con cáncer de mama se caracterizan por el uso de un alto número de medicamentos debido a su patología y a los efectos que esta genera. Además, estos pacientes pueden presentar otras enfermedades que requieran el uso de tratamiento farmacológico aumentando la probabilidad de aparición de IF y los RNM. Es por esto que este proyecto de investigación tiene como objetivo la evaluación de las IF y los RNM en este tipo de pacientes con el fin de determinar la pertinencia en la implementación de un programa de seguimiento farmacoterapéutico, que garantice la efectividad y seguridad de la terapia farmacológica empleada.

Este estudio se realizó en la institución Unicáncer, en donde se llevó a cabo entrevistas presenciales a pacientes diagnosticadas con cáncer de mama y en tratamiento con antineoplásicos orales con el fin de recolectar la información pertinente para realizar la implementación de un programa seguimiento farmacoterapéutico. La información se evaluó mediante un algoritmo y una clasificación propuesta por el Tercer Consenso de Granada para determinar las IF y los RNM respectivamente, presentes en los pacientes.

2. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una particularidad del cáncer es el crecimiento descontrolado debido a que las células pierden el control del ciclo celular, logrando invadir varios tejidos del cuerpo, produciendo metástasis y consigo la muerte del paciente. El cáncer de mama es un problema de salud pública y es la primera causa de incidencia y mortalidad en la mujer adulta en Latinoamérica y en el ámbito mundial (Knaul, y otros, 2009). En Colombia afecta alrededor de 7 mil de mujeres al año, y aproximadamente a 1000 mujeres en Cali (Currea & Rodríguez, 2016).

El tratamiento con antineoplásicos orales es una de las opciones para combatir el cáncer de mama. Esta alternativa terapéutica tiene diferentes ventajas, como la supresión continua del crecimiento de células cancerosas previniendo la progresión de la enfermedad, comodidad en la administración y un mayor control de la medicación por parte de los pacientes (Osakidetza, 2014). Sin embargo, el uso de estos medicamentos puede generar ciertas complicaciones, como es la disminución de la biodisponibilidad debido a su administración por la vía oral y al metabolismo de primer paso, interacción con otras sustancias y falta de seguridad. La prescripción de antineoplásicos orales produce efectos no deseados y muchas veces impiden la continuidad de la terapia o se hace necesario añadir nuevos medicamentos para poder sobrellevar los problemas que surgen en el proceso del tratamiento (Loreto, 2017).

La presencia de comorbilidades puede requerir el uso concomitante de diversos tratamientos farmacológicos, siendo esto una fuente prominente de IF. Diversos estudios demuestran una alta incidencia de este evento en los pacientes, generando en algunos casos repercusiones transcendentales. Por otro lado, los RNM pueden interferir en los resultados esperados en la salud, los cuales se pueden presentar por diversas causas y conducen a la no obtención del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados.

La aparición de IF y RNM en oncología tienen una mayor prevalencia debido al estrecho margen terapéutico y alta toxicidad de los medicamentos. Además, otra variable que aumenta considerablemente las IF y RNM es el hecho de que los pacientes consuman sus medicamentos de forma ambulatoria. Lo anterior, hace que tengan poco conocimiento de la farmacoterapia prescrita y del manejo adecuado que debe tener respecto a esta.

Las IF y RNM son considerados como indicadores fundamentales de la calidad sanitaria, haciéndose necesaria, la implementación de estrategias para reducir y prevenir complicaciones en los pacientes. Es por esto, que se requiere el

desarrollo de la atención farmacéutica para acompañar a los pacientes con el fin de garantizar su seguridad e integridad.

Así mismo, el servicio de atención farmacéutica educa a los pacientes sobre la prevención de enfermedades, hábitos saludables y manejo de su tratamiento farmacológico, lo cual permite aumentar las herramientas de estos para prevenir y reconocer posibles problemas con la farmacoterapia (Loreto, 2017). Por último, este tipo de plan de acción posibilita a las instituciones prestadoras de salud un mejor uso de sus recursos, mayor sentido de pertinencia en responsabilidad social y un aumento en la eficiencia de los servicios que ofrece.

Considerando la información anterior y la trascendencia que tiene el cáncer de mama en la sociedad, se hace necesaria la inclusión de métodos de prevención y mejoramiento en la calidad de vida de este tipo de paciente, los cuales se pueden hacer mediante la evaluación de las IF y RNM. Es por esto que se realizó la investigación en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en tratamiento con antineoplásicos orales, con el fin de establecer una propuesta seguimiento farmacoterapéutico para maximizar la efectividad de los tratamientos farmacológicos, minimizar los riesgos asociados al uso de medicamentos y contribuir a la racionalización de estos. En consecuencia, es el químico farmacéutico el encargado de hacer estas actividades pues es considerado el profesional de la salud con el perfil adecuado para realizar las intervenciones en este tipo de programas, garantizando una buena calidad en los servicios prestados, un correcto acompañamiento a los pacientes y consigo un mejoramiento en la salud de estos.

2.2 MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE

2.2.1 Estado del arte

Desde hace más de treinta años, se ha evidenciado que el ingreso de pacientes a centros hospitalarios está estrechamente relacionado con el uso de medicamentos, por lo que se hace indispensable contar con servicios especializados que puedan guiar el manejo de la farmacoterapia. A causa de esto, se decide plantear diferentes estrategias que permitan resolver las IF y RNM, disminuir los efectos adversos y reducir los costos tanto para el paciente como para las instituciones prestadoras de salud.

En la práctica se ha demostrado la eficiencia y efectividad de los programas de seguimiento farmacoterapéutico. Además, han permitido resaltar la importancia de los químicos farmacéuticos en estas actividades donde son imprescindibles en la monitorización de tratamientos farmacológicos y en las determinaciones farmacocinéticas para distintos medicamentos, entre otras actividades (Castro, Tuneu, L, Calleja, M, & Faus, M, 2008). Por otra parte, el SFT involucra una participación activa del paciente donde este se incluye en las decisiones clínicas relacionadas con el uso de los medicamentos y en el proceso orientado al uso racional de estos.

Con base en lo anterior, diversos estudios han sido publicados tales como *Situación del seguimiento farmacoterapéutico en la atención hospitalaria* (Castro, Tuneu, L, Calleja, M, & Faus, M, 2008), *Revisión sistemática sobre la implantación y evaluación del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes hospitalizados*, (Castro, Tuneu, L, & Faus, M, 2010) *Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna* (Ibáñez, Alcalá, M, García, A, & Puche, E, 2008) y *Programa de seguimiento farmacoterapéutico en pacientes oncológicos* (Ribed, 2015) los cuales demostraron que la atención farmacéutica orientada a la realización de programas de seguimiento farmacoterapéutico fomentan el cumplimiento de las metas terapéuticas, la reducción de IF y de RNM promoviendo el mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes.

2.2.2 MARCO TEÓRICO

2.2.2.1 Cáncer de mama

El cáncer de mama es la neoplasia maligna que más se presenta en las mujeres, además es el de mayor prevalencia a nivel mundial. Representa alrededor del 16% de los cánceres femeninos, y es posible estimar que aproximadamente 1 de

8 mujeres padecerán esta enfermedad en algún momento de su vida (OMS, 2017). A nivel mundial las estadísticas demostraron que en el año 2017 se presentaron 41.070 muertes a causa de este cáncer (American Society of Clinical Oncology, 2017). En Colombia, las cifras más recientes del Instituto Nacional de Cancerología señala que anualmente se registran 71.000 nuevos casos, de los cuales 3157 son mortales (SISPRO, 2016). Adicionalmente, esta enfermedad se presenta en un gran porcentaje en las mujeres de edad avanzada.

En el cáncer de mama se da un crecimiento descontrolado de las células mamarias, causado por una alteración de los genes que controlan la proliferación y muerte celular. Generalmente se presenta en los conductos galactóforos, en los lobulillos mamarios o en forma de carcinoma ductal in situ (Bouche, 2013). El carcinoma ductal in situ (CDIS) es el tipo más común de cáncer de mama no invasivo. Este tipo de cáncer inicia dentro de los conductos lácteos y no se propaga fuera de estos hacia otros tejidos mamarios circundantes. El CDIS no pone en peligro la vida, pero padecer CDIS puede aumentar el riesgo de desarrollar un cáncer de mama invasivo más adelante (Cortes, s.f) .

Por otra parte, el cáncer ductal invasivo es el tipo más común de cáncer de mama. Este inicia en los conductos lácteos y pueden penetrar a través de las paredes del conducto, para así crecer en el tejido adiposo. Una vez las células cancerosas se encuentran en el tejido adiposo, estas tienen la capacidad de propagarse hacia otras partes del cuerpo por medio del sistema linfático o el torrente sanguíneo (Burbano, 2017). Finalmente, se encuentra el carcinoma lobular invasivo (CLI), a veces conocido como carcinoma lobular infiltrante, es el segundo tipo de cáncer de mama más común después del carcinoma ductal invasivo. En este caso las células cancerosas atraviesan la pared del lobulillo e invaden los tejidos de la mama. Con el paso del tiempo, este carcinoma se puede propagar hacia los ganglios linfáticos y a otras zonas del cuerpo (Flores, y otros, 2015).

El cáncer de mama se puede detectar en diferentes estadios; la American Joint Committee on Cancer plantea la estadificación del cáncer al considerar el tamaño del tumor, número de ganglios afectados y si el cáncer de mama se ha extendido a otros órganos (American Cancer Society , 2017)

2.2.2.2 Factores de riesgo

Los principales riesgos asociados al cáncer de mama son: la edad avanzada, factores hormonales como la pubertad precoz y menopausia tardía, embarazos a edad avanzada, uso de anticonceptivos orales, antecedentes familiares de cáncer de mama, ausencia de embarazos, abortos y obesidad (Contreras, Pierre, B, Ponce, E. L, & Rodriguez, J, 1999).

2.2.2.3 Tratamiento para el manejo del cáncer de mama

El tratamiento del cáncer de mama puede combinar dos métodos de intervención: un tratamiento local del cáncer, donde se hace uso de cirugía o radioterapia y un tratamiento sistémico donde se realiza quimioterapia, terapia hormonal y terapia dirigida. El tiempo del tratamiento dependerá de las características de las células tumorales y del estadio del cáncer, así como de la edad, el estado menopáusico y de las comorbilidades del paciente (Bouche, 2013).

2.2.2.3.1 Quimioterapia

La quimioterapia es un tratamiento sistemático donde se emplean medicamentos para impedir la reproducción de las células cancerosas, se puede utilizar por la vía intravenosa o por la vía oral. Generalmente, este tratamiento es empleado después de una cirugía como tratamiento adyuvante para eliminar las células cancerosas restantes. Esto se realiza con el fin de disminuir el riesgo de que el cáncer se vuelva a presentar. No obstante, la quimioterapia se puede utilizar como tratamiento neoadyuvante antes de la cirugía, con el fin de reducir el tamaño del tumor (Hernandez, Reyes, J. , Kuri, R, Cuauhtémoc, M, & Valencia, N, 2011).

Por otro lado, la quimioterapia tiene una gran limitación que es su escasa especificidad. Este tratamiento se puede dar en combinación con más de un fármaco para generar mayor efectividad. Entre los principales medicamentos por vía intravenosa se encuentran el Docetaxel y el Carboplatino, mientras que por la subcutánea se usan el Trastuzumab y el Acetato de Goserelina.

2.2.2.3.2 Terapia dirigida

La terapia dirigida es un tratamiento que tiene como diana farmacológica a los genes o a las proteínas específicas del cáncer, o a las condiciones del tejido que contribuyen al crecimiento y a la supervivencia de esta patología. Estos procedimientos son muy específicos, ya que logran bloquear el crecimiento y la propagación de las células cancerosas, limitando así el daño de las células sanas (American Society of Clinical Oncology, 2007). Las primeras terapias dirigidas están relacionadas con la sobreexpresión de la proteína promotora de crecimiento HER2. Los principales medicamentos para este tipo de terapia son el Trastuzumab y el Pertuzumab.

2.2.2.3.3 Terapia hormonal

Dos de cada tres cánceres del seno son cánceres con receptores de hormonas positivos, es decir las células presentan receptores que se unen al estrógeno y/o la progesterona.

El estrógeno es una hormona femenina esencial producida por los ovarios y las glándulas suprarrenales, la cual cumple muchas funciones críticas en el organismo. También puede originar el crecimiento de algunos tipos de cáncer. Los órganos femeninos presentan células que pueden ser estimuladas cuando están en presencia a esta hormona, debido a la interacción con los receptores de estrógenos en la superficie. Cuando las células que contienen receptores de estrógeno se convierten en cancerosas, la exposición al estrógeno incrementa el crecimiento del cáncer. Las células cancerosas que contienen receptores de estrógeno se conocen como cánceres receptores positivos de estrógeno (RE-positivo) (American Cancer Society, 2016).

La terapia hormonal tiene como finalidad disminuir el efecto del estrógeno sobre las células cancerosas. La reducción de los efectos del estrógeno puede lograrse mediante dos métodos: farmacológico y quirúrgico. El primero se basa en el tratamiento con fármacos que inhiben los receptores de estrógeno o que bloquean la enzima aromatasa. El segundo, se fundamenta en la resección quirúrgica de los ovarios.

Los principales tipos de terapia hormonal que existen son (Lluch, s.f):

- **Moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERMS):** Los SERMS bloquean los efectos del estrógeno en el tejido mamario uniéndose a los receptores de estrógeno en las células mamarias. El Tamoxifeno es el SERMS más comúnmente usado para tratar el cáncer de mama.
- **Inhibidores de la aromatasa:** Los inhibidores de la aromatasa detienen la producción de estrógeno en mujeres postmenopáusicas. Estos bloquean la enzima aromatasa, que convierte el andrógeno en pequeñas concentraciones de estrógeno en el cuerpo. Los principales medicamentos utilizados son el Anastrozol, Letrozol y Exemestano.
- **Antagonistas del receptor de estrógeno (ARE):** Los antagonistas del receptor de estrógeno (ARE) bloquean los efectos del estrógeno en el tejido mamario. El más usado es Fulvestrant.
- **Agonistas análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante:** Los LHRH suprimen la función de los ovarios y afectan la producción de estrógeno, de manera que hay menor cantidad de estrógeno

para estimular el desarrollo del tumor en casos de cáncer de mama con receptores de hormonas positivos. Los de mayor uso son el Triptorelina, Leuprolida y Acetato de Goserelina.

2.2.2.4 Interacciones farmacológicas

Los tratamientos para manejar el cáncer de mama producen en los pacientes una amplia gama de efectos adversos, que en ocasiones requieren del uso de otros medicamentos para contrarrestarlos. Por otro lado, los pacientes pueden tener otro tipo de enfermedades que requieran de tratamiento farmacológico para garantizar una mejor calidad de vida. Las interacciones farmacológicas (IF) son las modificaciones cuantitativa o cualitativa del efecto de un fármaco causada por la administración simultánea o sucesiva de otro fármaco, un alimento e incluso un agente ambiental (Morales & Estañ, L, 2006).

Las IF se pueden clasificar de acuerdo al mecanismo de interacción en: farmacéuticas (impiden la combinación de dos o más fármacos en una misma solución), farmacocinéticas (la cantidad de un fármaco en su sitio de acción se altera por la acción de un segundo fármaco) o farmacodinámicas (la respuesta de un objetivo farmacológico se modifica por la acción de un segundo fármaco generando efectos aditivos o antagonistas) (Herrera & Vargas, J, 2015).

Las interacciones farmacéuticas generalmente se presentan en pacientes que reciben medicamentos por vía endovenosa. Un ejemplo es la combinación de Ampicilina con Dopamina o Heparina con Morfina donde estos no se pueden mezclar en una misma solución por incompatibilidades fisicoquímicas (Linares, y otros, 2002).

Cuando se habla de las interacciones farmacocinéticas se pueden presentar a nivel de absorción, distribución, metabolismo y excreción. En el caso del metabolismo, se da por la participación de las enzimas del citocromo P450 donde se puede dar la inducción o inhibición del metabolismo de los medicamentos. En el primer caso se aumenta el grado de biotransformación hepática disminuyendo la concentración sérica total y de fármaco libre y consigo los efectos farmacológicos. Durante la inhibición del metabolismo se producen efectos opuestos a los mencionados anteriormente (Linares, y otros, 2002). Por ejemplo, se da un cambio en el metabolismo en un paciente cuando se le administra Tamoxifeno y glucocorticoides, pues el primero es sustrato de la isoforma CYP3A4 mientras que el segundo es inductor.

Finalmente, en el caso de las interacciones farmacodinámicas estas se presentan por modificaciones en la respuesta del órgano efector. La interacción puede estar a nivel del receptor y puede producirse por antagonismo fisiológico, en este caso dos fármacos agonistas que actúan sobre receptores diferentes producen efectos

opuestos (Linares, y otros, 2002). Por ejemplo, la Histamina, agonista del receptor H1, tiene efecto de broncoconstricción mientras que el Salbutamol, agonista de β_2 , produce broncodilatación.

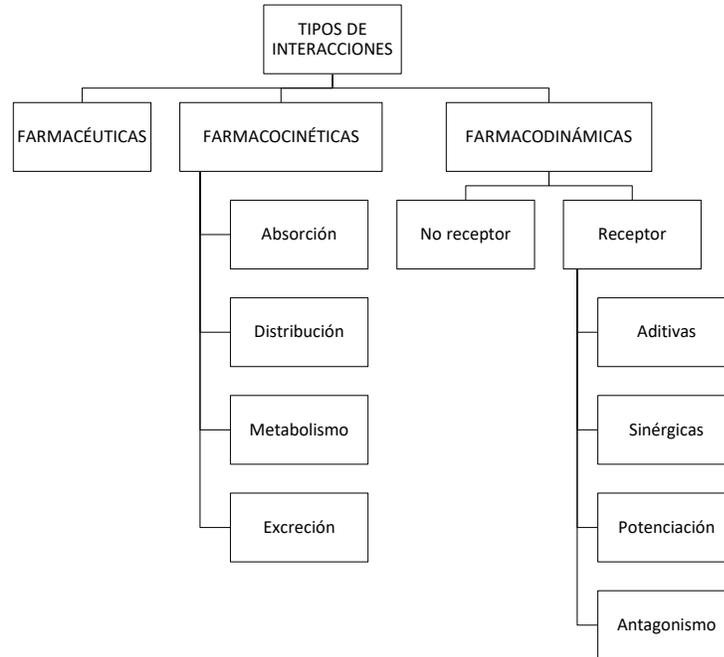


Figura 1.Tipos de interacciones farmacológicas. Tomado y adoptado de (Herrera & Vargas, J, 2015).

Estudios indican que hasta un 41% de los pacientes ambulatorios pueden presentar algún tipo de reacción adversa a medicamentos producto de la interacción entre diferentes fármacos. También, muestran que entre el 59 y 81% de las reacciones adversas son prevenibles y entre 0,3% y el 23% pueden ocasionar que el paciente termine en hospitalización (Machado & Giraldo, C, 2011).

La identificación de las IF se puede realizar mediante la Escala de Probabilidades de Interacciones Farmacológicas (EPIF) o Algoritmo de Horn. Este algoritmo considera la participación de dos fármacos en el evento, fármaco objeto (FO) como el que padece la interacción farmacológica y el fármaco precipitante (FP) que genera la interacción farmacológica. Se basa en 10 cuestiones clínicas a las que se les atribuye una puntuación por respuesta y global (Herrera & Vargas, J, 2015).

Tabla 1. Escala de Probabilidad de Interacciones Farmacológicas (EPIF). Tomado y adaptado de (Aldaz, y otros, 2013)

PREGUNTAS	SI	NO	Desc. N/A	PUNTOS
1. ¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos?	+1	-1	0	
2. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FP?	+1	-1	0	
3. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FO?	+1	-1	0	
4. ¿Existe una relación temporal entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+1	-1	0	
5. ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el FP sin cambiar el FO?	+1	-2	0	
6. ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+2	-1	0	
7. ¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean responsable?	-1	+1	0	
8. ¿Se detectó el FO en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+1	0	0	
9. ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia consistente con los efectos farmacológicos?	+1	0	0	
10. ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del FP o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+1	-1	0	

PUNTAJE TOTAL	Altamente probable: >8 Probable: 5-8 Posible: 2-4 Dudosa: <2
----------------------	---

Las IF reciben una clasificación de acuerdo con su relevancia clínica y niveles de relevancia y en función de la evidencia de documentación como se observan en las siguientes tablas:

Tabla 2. Clasificación de las interacciones farmacológicas según relevancia clínica (Aldaz, y otros, 2013).

Relevancia clínica	Descripción
Grave	La IF puede causar daño o lesión al paciente. La consecuencia del resultado clínico negativo de la farmacoterapia puede causar o generar en el paciente la muerte, riesgo para la vida, hospitalización, una incapacidad permanente o significativa, anomalías congénitas o malformaciones al nacer, al igual que otros efectos que a juicio médico puedan comprometer la integridad del paciente y generar la necesidad de realizar una intervención quirúrgica para evitarla muerte, hospitalización o anomalías congénitas.
Moderada	La interacción genera la necesidad de realizar un seguimiento del paciente. La consecuencia del resultado clínico negativo de la farmacoterapia puede causar una modificación (cambio o interrupción) de la farmacoterapia o el empleo de nuevos fármacos para tratar el problema relacionado con medicamentos, o bien la prolongación de la hospitalización del paciente.
Leve	La interacción no causa daño al paciente. La consecuencia del resultado negativo de la medicación no requiere la modificación (cambio o interrupción) de la farmacoterapia o el empleo de nuevos fármacos para tratar el problema relacionado con medicamentos ni prolonga la hospitalización del paciente.
No determinado	Se desconoce la gravedad y repercusión clínica de la IF, a falta de más evidencia, no se puede establecer recomendación específica de actuación.

Tabla 3. Clasificación de las Interacciones Farmacológicas según niveles de relevancia clínica (Aldaz, y otros, 2013).

Nivel de relevancia clínica	Descripción
I	Riesgo muy alto. Los efectos de la IF pueden obligar a la hospitalización, y ocasionar lesiones irreversibles, fallo del tratamiento y en casos extremos la muerte del paciente. No deben asociarse.
II	Riesgo alto. Los efectos adversos son graves y se puede generar falta de eficacia. Se debe modificar la posología de los fármacos implicados y valorar los efectos adversos y la eficacia.
III	Riesgo medio. Los efectos adversos son moderados o leves y pueden generar falta de eficacia. Se debe modificar la posología de algunos de los fármacos y valorar los efectos adversos y la eficacia.
IV	Riesgo bajo o leve. Los efectos de la IF se consideran tolerables. No requeriría intervención.

Tabla 4. Clasificación de las Interacciones Farmacológicas según la evidencia (Aldaz, y otros, 2013)

Nivel de documentación	Descripción
Bien documentadas	Se ha referenciado en algún Ensayo Clínico publicado o en varios casos clínicos documentados.
Documentadas	Se ha documentado en la ficha técnica del medicamento o en algunos casos clínicos
Escasamente documentadas	Se ha documentado en uno o dos casos clínicos, o es extrapolable por publicaciones en las que se ha producido con otros principios activos del mismo grupo o con un mecanismo farmacocinético parecido.

2.2.2.5 Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM)

El tercer consenso de Granada definió los Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM) como resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de los medicamentos. (Granada, 2007). Los principales factores asociados a la aparición de RNM se relacionan con la prescripción médica donde se considera la elección del medicamento, así como la frecuencia y dosis a la cual será administrado. Por otro lado, factores inherentes del medicamento como lo es su estrecho margen terapéutico. También, se considera en el paciente factores tales como la edad, desconocimiento de la enfermedad, incumplimiento terapéutico, polimedicación y comorbilidades. El conceso de Granada clasifico los RNM de la siguiente manera:

Tabla 5. Clasificación de los Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM)

<p>Necesidad</p> <p>Problema de salud no tratado: El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.</p> <p>Efecto de medicamento innecesario: El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.</p>
<p>Efectividad</p> <p>Inefectividad no cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una ineffectividad no cuantitativa de la medicación.</p> <p>Inefectividad cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una ineffectividad cuantitativa de la medicación.</p>
<p>Seguridad</p> <p>Inseguridad no cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.</p> <p>Inseguridad cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.</p>

2.2.2.6 Seguimiento farmacoterapéutico

Los químicos farmacéuticos en conjunto con los pacientes, médicos, otros profesionales de la salud y Autoridades sanitarias, tienen la misión de garantizar el uso seguro, efectivo y eficiente de los servicios, intervenciones sanitarias y medicamentos. En este sentido, se cuenta con un servicio farmacéutico profesional específico enmarcado dentro de la Atención Farmacéutica, el seguimiento farmacoterapéutico, que puede contribuir a la disminución de la morbimortalidad relacionada con el uso de medicamentos (Consejo General de Colegios Oficiales Farmaceuticos, 2014).

El SFT se define como el servicio profesional que tiene como objetivo la detección de cualquier problema de salud que tenga el paciente y que se encuentre relacionado con el uso de los medicamentos. Este servicio implica un compromiso, y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente (Hernández, Silva, M, & Faus, M, 2007). Existen diversos métodos para la realización del SFT, Dáder y SOAP, donde se debe considerar principalmente el estado de salud del paciente para realizar la selección del más adecuado.

El método Dáder se utiliza principalmente para el manejo de pacientes ambulatorios, es ampliamente empleado debido a que se puede adaptar fácilmente según a la necesidad y bajo la intervención de un químico farmacéutico. Este método se caracteriza por ser un procedimiento sencillo y de forma sistematizada y documentada. Se basa en obtener información sobre los problemas de salud y farmacoterapia del paciente con el fin de elaborar la historia farmacoterapéutica. Con la información obtenida se visualiza la situación actual del paciente y se realiza la evaluación y análisis pertinente para llevar a cabo las intervenciones necesarias (Hernández, Silva, M, & Faus, M, 2007).

Por otra parte, se tiene el método SOAP que es utilizado principalmente en pacientes que se encuentran hospitalizados. Este se basa en la realización de una valoración subjetiva; donde se consideran todos los aspectos provistos por el paciente. Seguido a esto, se realiza la valoración objetiva; realizando el análisis de pruebas paraclínicas, signos vitales, examinación física y exámenes diagnósticos. Finalmente, se realiza la evaluación de la farmacoterapia estableciendo su pertinencia y las intervenciones pertinentes.

2.3 OBJETIVOS

2.3.1 Objetivo general

Proponer un programa de seguimiento farmacoterapéutico para pacientes diagnosticados con cáncer de mama que reciben tratamiento con antineoplásicos orales en la Fundación Unión para el Control del Cáncer (Unicáncer).

2.3.2 Objetivos específicos

1. Identificar la presencia de interacciones farmacológicas y resultados negativos asociados a la medicación en pacientes diagnosticados con cáncer de mama, que reciben tratamiento con antineoplásicos orales en la Fundación Unión para el Control del Cáncer.
2. Establecer los factores que promueven la aparición de interacciones farmacológicas y resultados negativos asociados a la medicación en pacientes diagnosticados con cáncer de mama, que reciben tratamiento con antineoplásicos orales en la Fundación Unión para el Control del Cáncer.
3. Proponer una estrategia de intervención para la detección, prevención y resolución de interacciones farmacológicas y resultados negativos asociados a la medicación, encontrados en los pacientes con cáncer de mama de la Fundación Unión para el Control del Cáncer.

2.4 METODOLOGÍA PROPUESTA

2.4.1 Diseño de estudio

Estudio de tipo analítico, ambispectivo, observacional y de corte transversal aplicado en el segundo semestre del 2018 a pacientes diagnosticados con cáncer de mama en tratamiento con antineoplásicos orales.

2.4.2 Ámbito de estudio

El estudio se realizó en la Fundación Unión para el Control del Cáncer, ubicada en la ciudad de Santiago de Cali. Entidad privada que ofrece servicios oncológicos para pacientes diagnosticados con cáncer. Esta institución cuenta con un grupo multidisciplinario conformado por médicos especialistas, auxiliares de enfermería y químicos farmacéuticos encargados de brindar la atención a los pacientes. El periodo de ejecución del estudio fue desde julio hasta octubre del 2018.

2.4.3 Población de estudio

La población de estudio fue de 25 pacientes diagnosticados con cáncer de mama que se encontraban recibiendo tratamiento con antineoplásicos orales tales como: Tamoxifeno, Anastrozol, Letrozol, Capecitabina, Exemestano y Lapatinib.

2.4.4 Criterios de inclusión

- Pacientes de género femenino.
- Pacientes que hayan sido diagnosticadas con cáncer de mama.
- Pacientes con edad igual o mayor de 18 años.
- Pacientes que se encuentre con tratamiento farmacológico basado en antineoplásicos oral.
- Pacientes que accedan de manera voluntaria a ser parte del estudio.

2.4.5 Criterios de exclusión

- Pacientes de género masculino.
- Pacientes que presenten alguna discapacidad mental que no le permita

resolver la entrevista.

2.4.6 Cálculo de muestra de estudio

La muestra del estudio se determinó con la ecuación (1), donde los valores utilizados para la investigación fueron tomados como referencia de estudios anteriores realizados en la Universidad Icesi.

$$n = \frac{k^2 \times p \times q \times N}{(e^2(N - 1)) + k^2 \times p \times q} \quad (1)$$

n: tamaño de la muestra

N: tamaño de la población de estudio

k: nivel de confianza que se agina (80%)

e: es el error muestral (5%)

p: es la hipótesis nula (0,45)

q: proporción de individuos que no poseen esa característica, es decir (1-p)

Considerando lo anterior, el tamaño de la población de estudio calculado fue de 50 pacientes. Sin embargo, solo fue posible intervenir a 25 de estos.

2.4.7 Captación de pacientes

Inicialmente, se realizó la selección de los pacientes a través de la base de datos de la institución donde se consideró los criterios de inclusión previamente establecidos. Luego, se llevó a cabo la captación de estos de forma presencial después de que salían de la consulta o de la aplicación de la quimioterapia. Se le explicó a cada uno de ellos en qué consistía el proyecto, la encuesta y la trascendencia que tenía la participación en él. Cada una de las intervenciones se realizó previa a la autorización de los pacientes.

2.4.8 Elaboración del consentimiento informado

De acuerdo a la Resolución 8430 de 1993 dada por el Ministerio de Salud y Protección Social por ser un estudio de bajo riesgo no fue necesario realizar un consentimiento informado, por el contrario se realizó una hoja informativa la cual se

presentó a los pacientes previa a la realización de la encuesta. Esta se encuentra en el Anexo 1.

2.4.9 Recolección de la información

La recolección de información constó de dos fases sucesivas, en la primera etapa se realizó la revisión de las historias clínicas donde se logró determinar cuál era el antineoplásico que el paciente tenía prescrito. En la segunda fase, se realizó una encuesta (Anexo 2) para evaluar los problemas de salud que presentaba el paciente, donde se determinó en su totalidad cuáles eran las principales comorbilidades, los medicamentos prescritos, así como la necesidad, efectividad y seguridad de cada uno de estos.

2.4.10 Análisis de la información

Se llevó a cabo el análisis de las posibles IF en cada uno de los pacientes donde se estableció una secuencia de bases de datos para filtrar y obtener información de fuentes bibliográficas confiables.

Primero, se seleccionaron cinco bases de datos (Micromedex, UpToDate, Medscape, DrugBank y Epocrates), donde se evaluó los reportes existentes acerca de las interacciones entre dos medicamentos. Después, se realizó una segunda búsqueda en otras bases de datos (PubMed, Elsevier, Scielo, Science Direct y Scopus), con el fin de encontrar artículos científicos acerca de la probabilidad de interacción farmacológica de los medicamentos en estudio.

Con la información obtenida anteriormente se llevó a cabo el EPIF. En este caso, solo se realizaron las preguntas 1, 2, 3, 4 y 7 del algoritmo debido a que no se tenían los recursos necesarios para ejecutarlo completamente. Seguidamente, se clasificó las IF de acuerdo a la relevancia clínica, nivel de relevancia clínica y evidencia.

En segundo lugar, se realizó el análisis en relación con los RNM usando la clasificación dada por el Tercer Consenso de Granada, para esto fue necesario conocer los efectos adversos de cada uno de los medicamentos que el paciente consumía mediante fichas técnicas obtenidas de bases de datos como Medline.

2.4.11 Análisis estadístico de la información

Con la información recolectada se realizó el análisis de las variables sociodemográficas haciendo uso de Microsoft Excel con la finalidad de

caracterizar la población de estudio. Después, se utilizó la información proveniente de EPIF para exponer la cantidad y el porcentaje de IF encontradas, así como su relevancia clínica, nivel de relevancia clínica y nivel de evidencia. Además, se determinó el número de RNM encontrados en los pacientes. Todo lo anterior, se realizó mediante la función estadística Contar.Si.

Por otra parte, se realizaron tablas de contingencia de 2x2 donde se analizó la dependencia o independencia entre dos variables de interés cualitativas. En este caso se evaluó la aparición de IF y RNM relacionándolas con variables de caracterización de la población de estudio. Se calculó entre estas el riesgo relativo (R.R) con el fin de determinar la relación entre los factores de interés. El R.R se halló a partir de la ecuación (2), donde se define la incidencia en un grupo expuesto y no expuesto (SERGAS, 2009), así como el intervalo de confianza para determinar la significancia estadística del valor encontrado.

$$R.R = \frac{\text{Incidencia en expuestos}}{\text{Incidencia en no expuestos}} = \frac{\frac{a}{(a+b)}}{\frac{c}{(c+d)}} \quad (2)$$

Tabla 6. Modelo de tabla de contingencia 2x2

	IF o RNM		Total
	Si	No	
Expuestos	A	B	a+b
No expuesto	C	D	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

2.4.12 Intervenciones y estrategias

En este proyecto las intervenciones y estrategias se realizaron de manera escrita en un documento para la institución Unicáncer, en donde se plantea una propuesta de seguimiento farmacoterapéutico basado en la metodología Dáder para la detección de IF y RNM.

2.4.13 Consideraciones éticas

La Resolución 8430 de 1993 dada por el Ministerio de Salud y Protección Social,

establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. En el desarrollo este proyecto se consideraron los Títulos I, II y III donde se dan las disposiciones para la investigación en seres humanos. En estos títulos se establece:

- Participación de un Comité de Ética en Investigación encargado de dar la aprobación y solucionar asuntos relacionados con el tema.
- Garantizar la protección de la integridad e información entregada por los pacientes.
- Desarrollo de una hoja informativa donde se da a conocer la justificación y propósito del proyecto de investigación

De acuerdo a lo establecido en el artículo 11 de la Resolución, se definió este estudio como una investigación sin riesgo.

2.5. RESULTADOS

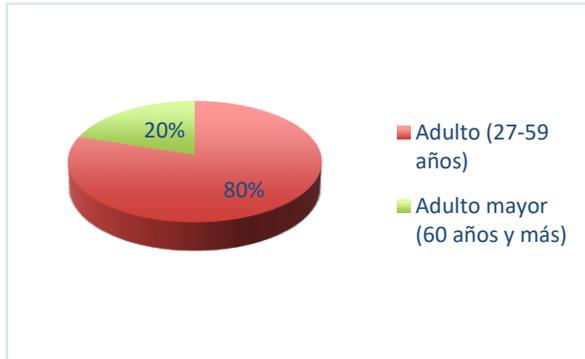
2.5.1 Características de la población de estudio

En este estudio se evaluó a 25 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama y que se encontraban en tratamiento farmacológico con antineoplásicos orales. En la siguiente tabla se muestran las variables sociodemográficas de interés.

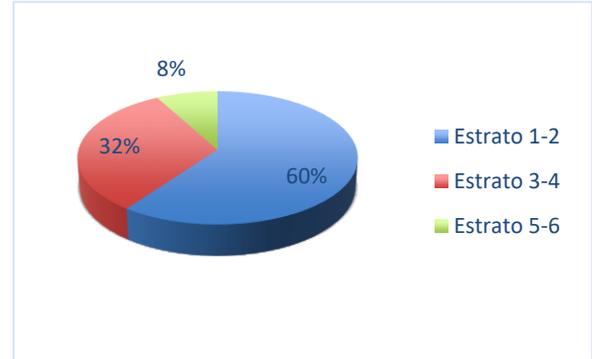
Tabla 7. Variables sociodemográficas de interés de la muestra poblacional

Variable	Frecuencia n=25	%
Edad		
Adulto (27-59 años)	20	80
Adulto mayor (60 años y más)	5	20
Promedio: 47 años. Desviación estándar:14,48		
Estrato socioeconómico		
1-2	15	60
3-4	8	32
5-6	2	8
Promedio: Estrato 2. Desviación estándar: 1,02		
Nivel educativo		
Primaria	4	16
Bachillerato	13	52
Técnico – Tecnológico	5	20
Universitario	3	12

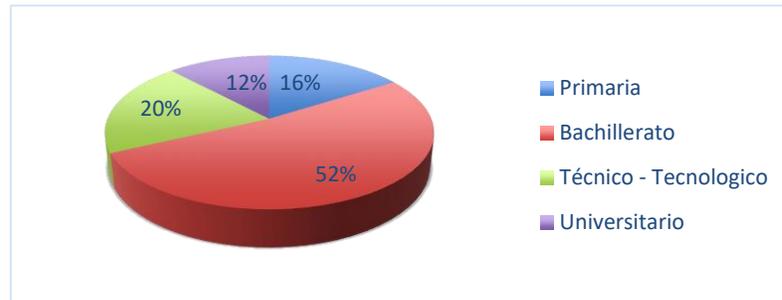
Se puede observar la información anterior en las siguientes gráficas:



Gráfica 1. Distribución de la edad en la población de estudio



Gráfica 2. Distribución del estrato de la población de estudio



Gráfica 3. Distribución del nivel educativo de la población de estudio.

De acuerdo a las gráficas anteriores, se observa que la mayoría de mujeres se encuentran en un rango de edad entre 27-59 años, con un promedio de 47 años y una desviación de 14,48 indicando una gran dispersión de datos respecto a la media.

Acerca del estrato socioeconómico se percibe que el 60% de la población se encuentra entre el estrato 1-2 correspondientes a 15 pacientes, donde el estrato 2 fue el promedio. Por otro lado, se contempla que el 52% tiene un nivel educativo correspondiente a bachillerato.

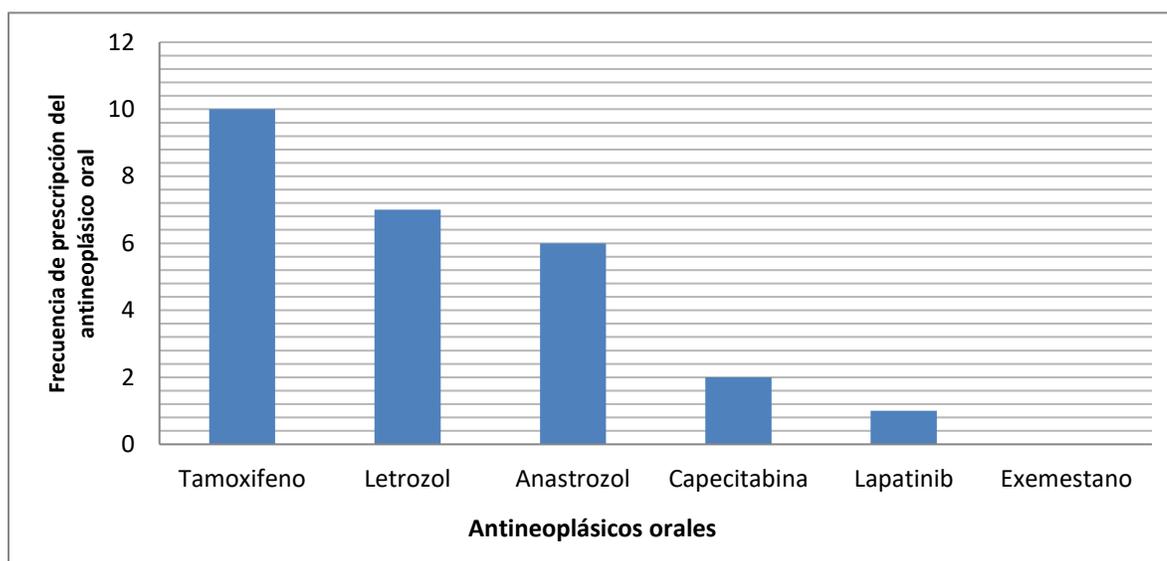
En la siguiente tabla se muestran los antineoplásicos orales prescritos a los pacientes, los antineoplásicos de aplicación subcutánea, el número de medicamentos que consumen, así como las comorbilidades que estos presentan. Se encontró una paciente que tenía prescrito más de un antineoplásico oral lo que hace que exista un mayor número de este tipo de medicamento con respecto al número de población de estudio.

Tabla 8. Medicamentos prescritos y comorbilidades encontradas en la población de estudio.

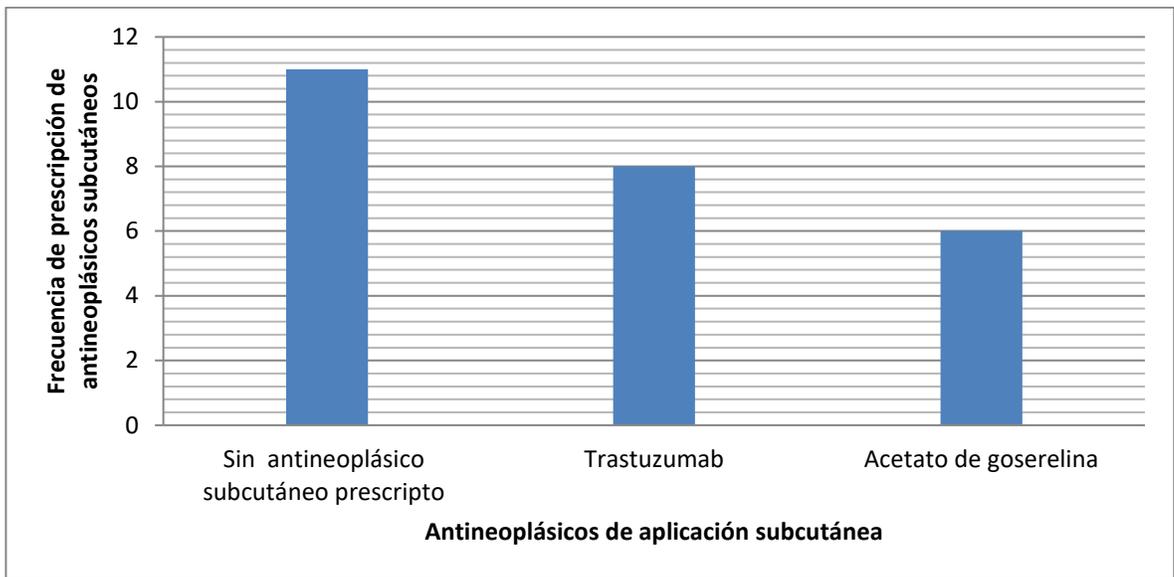
Variable	Frecuencia	%
Antineoplásicos orales prescritos		
Tamoxifeno	10	38,46
Letrozol	7	26,92
Anastrozol	6	23,08
Capecitabina	2	7,69
Lapatinib	1	3,85
Exemestano	0	0,00
Antineoplásicos de aplicación subcutánea		
Paciente sin antineoplásico de aplicación subcutánea	11	44
Trastuzumab	8	32
Acetato de Goserelina	6	24
Número de medicamentos que consumen los pacientes		
1-2 medicamentos	10	40
3-4 medicamentos	11	44
5-6 medicamentos	3	12
>6 medicamentos	1	4
Comorbilidades		
Hipertensión	6	28,57
Obesidad	5	23,81
Diabetes	3	14,29

Hipotiroidismo	2	9,52
Fibromialgia	1	4,76
Glaucoma	1	4,76
Osteopenia	1	4,76
Artrosis	1	4,76
Gastritis crónica	1	4,76

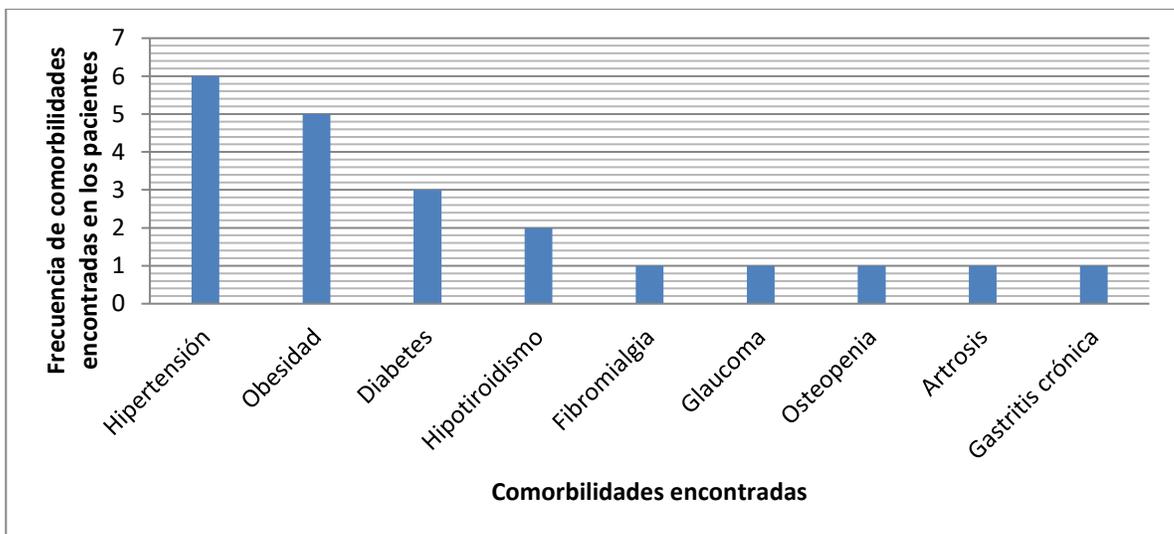
Se puede observar la información anterior en los siguientes gráficos.



Gráfica 4. Frecuencia de prescripción de los antineoplásicos orales en la población de estudio.



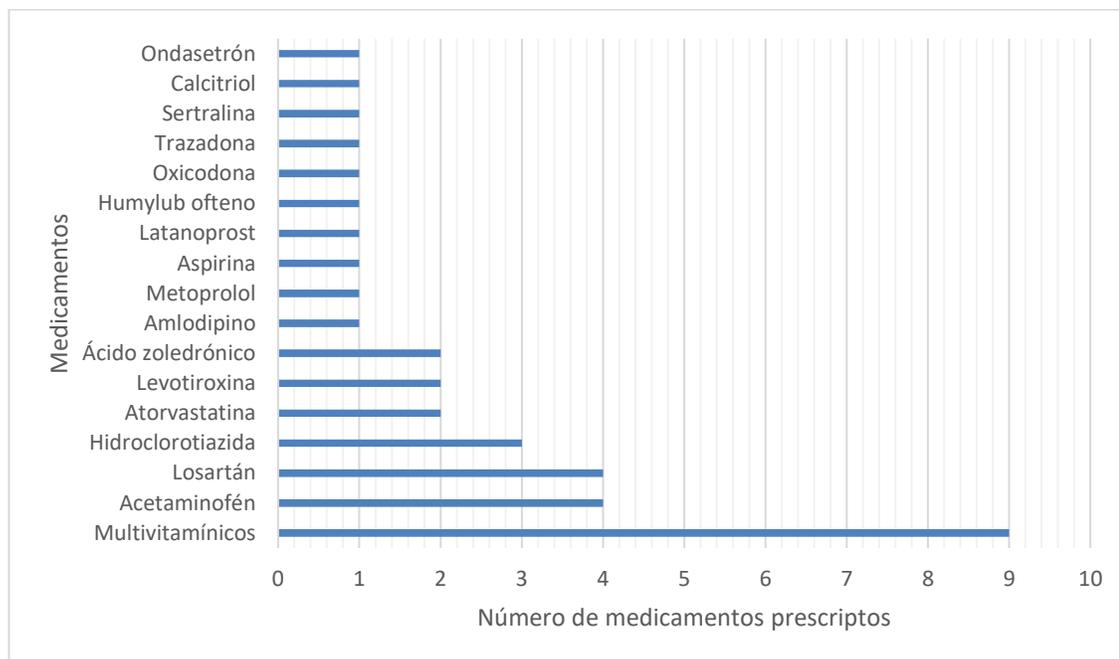
Gráfica 5. Frecuencia de prescripción de antineoplásicos de aplicación subcutánea en la población de estudio.



Gráfica 6. Frecuencia de comorbilidades en la población de estudio

De acuerdo a las gráficas anteriores se observa que la mayoría de pacientes tienen prescrito Tamoxifeno como antineoplásico oral. Por otra parte, se evidencia que 14 pacientes reciben en concomitancia antineoplásicos de aplicación subcutánea. Finalmente, la gráfica 6 muestra que la principal comorbilidad encontrada en la población de estudio fue la hipertensión seguida de la obesidad.

A continuación, se muestra los diferentes medicamentos que consumen los pacientes.



Gráfica 7. Frecuencia de medicamentos que consumen la población de estudio

En la gráfica anterior se observa que el medicamento que en mayor medida consumen la población de estudio son los multivitamínicos con una frecuencia de 9 pacientes, correspondiente al 23% de la población. Por el contrario, el medicamento con menor frecuencia de consumo es el Ondansetrón.

2.5.2 Evaluación de las interacciones farmacológicas

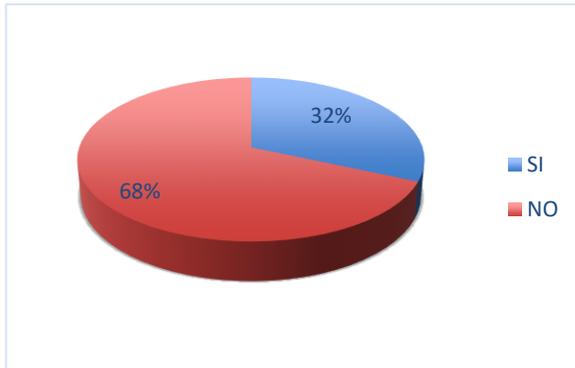
En la población de estudio correspondiente a 25 mujeres se evaluó las IF, donde se encontró 57 combinaciones de medicamentos, generadas a partir de posicionar al antineoplásico oral prescrito como medicamento de base y combinarlo con los otros medicamentos consumidos y/o aplicados a las pacientes. Las IF se determinaron mediante la Escala de Probabilidad de Interacciones Farmacológicas (EPIF), en el Anexo 3 se detalla la forma en que se llevó a cabo, donde se halló 18 IF distribuidas de la siguiente forma: 68,00% no determinado, 7,02% dudosa, 10,53% posible, 14,04% probable y 0,00% altamente probable.

La clasificación de “No determinado” se debe a que la combinación de medicamentos no sumó ninguna puntuación en las cuestiones evaluadas en EPIF. Además, se organizó las IF a partir de la categoría “Dudosa” de acuerdo a su relevancia clínica, niveles de relevancia clínica y niveles de evidencia.

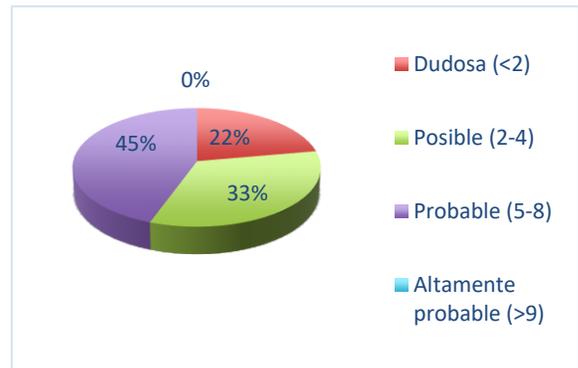
Tabla 9. Variables relacionadas con las interacciones farmacológicas encontradas

Variable	Frecuencia	%
Interacciones farmacológicas		
Si	18	32
No	39	68
Interacciones farmacológicas encontradas		
Dudosa	4	22,22
Posible	6	33,33
Probable	8	45,00
Altamente probable	0	0,00
Relevancia clínica de las interacciones farmacológicas encontradas		
No determinado	8	44,44
Moderada	5	28,00
Grave	4	22,22
Leve	1	6,00
Niveles de relevancia clínica de las interacciones farmacológicas encontradas		
I	0	0
II	5	28,00
III	4	22,22
IV	9	50,00
Nivel de evidencia de las interacciones farmacológicas encontradas		
Bien documentadas	0	0,00

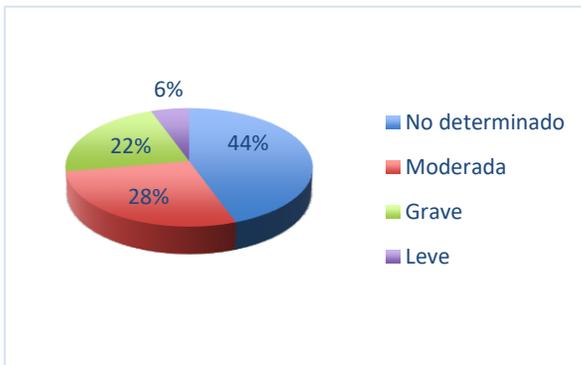
Documentadas	10	55,00
Escasamente documentadas	8	44,44



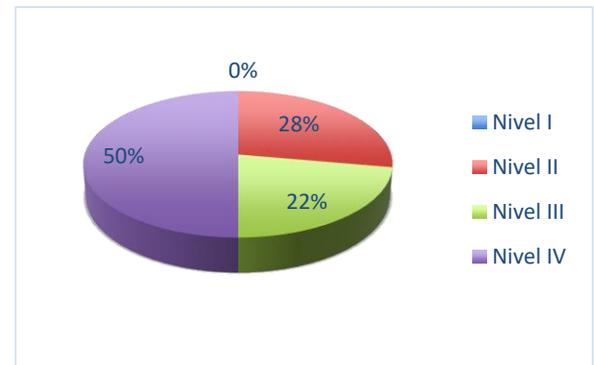
Gráfica 8. Distribución de las interacciones farmacológicas encontradas



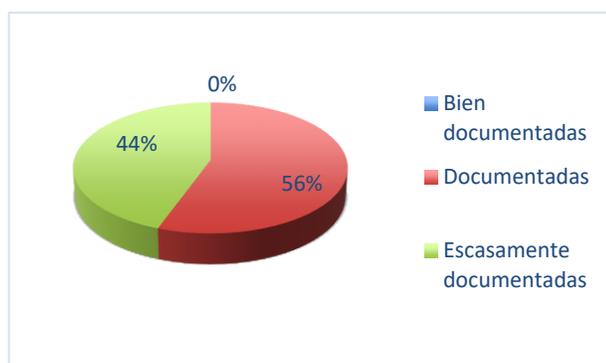
Gráfica 9. Categorización de las interacciones farmacológicas en la población de estudio



Gráfica 10. Distribución de la relevancia clínica de las interacciones farmacológicas encontradas



Gráfica 11. Distribución de los niveles de relevancia clínica de las interacciones farmacológicas encontradas



Gráfica 12. Distribución de los niveles de evidencia de las interacciones farmacológicas encontradas en la población de estudio

Considerando la información anterior, se encontraron 18 IF correspondiente al 32% de la población de estudio. De esas 18 IF, la mayoría tienen una categorización “Probable” de aparecer de acuerdo al EPIF. Por otro lado, en la gráfica 10 el 44% de las IF no tiene determinada su relevancia clínica. Mientras que el 50% tiene un nivel IV en los niveles de relevancia clínica. Finalmente, se observa que ninguna de las IF se encuentra bien documentadas.

A continuación, se muestra las IF encontradas entre los medicamentos, así como su relevancia clínica, nivel de relevancia clínica y nivel de evidencia.

Tabla 10. Interacciones farmacológicas encontradas en la población de estudio

Interacción	Frecuencia	Relevancia clínica	Nivel de relevancia clínica	Nivel de evidencia
Tamoxifeno-Levotiroxina	1	Leve	IV	Escasamente documentadas
Tamoxifeno-Trastuzumab	4	Moderada	III	Documentada
Letrozol-Losartán*	2	No determinado	IV	Escasamente documentadas
Letrozol-Amlodipino*	1	No determinado	IV	Escasamente documentadas
Capecitabina-Trastuzumab	1	Moderada	II	Documentada
Tamoxifeno – Acetato de	3	Grave	II	Documentada

Goserelina				
Anastrozol – Trazadona*	1	No determinado	IV	Escasamente documentadas
Letrozol-Lapatinib*	1	No determinado	IV	Documentadas
Capecitabina-Ondansetrón	1	Grave	II	Documentadas
Anastrozol-Amlodipino*	1	No determinado	IV	Escasamente documentadas
Anastrozol – Levotiroxina*	1	No determinado	IV	Escasamente documentadas
Anastrozol – Calcitriol	1	No determinado	IV	Escasamente documentadas

*Interacciones farmacocinéticas.

2.5.2.1 Determinación de los factores de riesgo asociados a la aparición de interacciones farmacológicas

Se determinó la relación existente entre el evento (aparición de IF) y los factores de riesgo tales como la edad, el estrato social, el nivel educativo, número de medicamentos consumidos y comorbilidades en cada paciente, a través de tablas de contingencia 2x2 con su riesgo relativo correspondiente. Se encontró que tres pacientes presentaban más de una IF.

Tabla 11. Asociación entre edad y aparición de interacciones farmacológicas

	Interacciones farmacológicas		TOTAL
	SI	NO	
ADULTO MAYOR	5	2	7
ADULTO	13	8	21
TOTAL	18	10	28
VALOR R.R= 1,38 I.C= (0,545 - 2,975)			

Tabla 12. Asociación entre estrato socioeconómico y aparición de interacciones farmacológicas

	Interacciones farmacológicas		TOTAL
	SI	NO	
Estrato <3	10	7	17
Estrato ≥3	8	3	11
TOTAL	18	10	28
VALOR R.R= 0,79 I.C= (0,558 – 1,178)			

Tabla 13. Asociación entre nivel educativo y aparición de interacciones farmacológicas

	Interacciones farmacológicas		TOTAL
	SI	NO	
< Educación superior	13	7	20
> Educación superior	5	3	8
TOTAL	18	10	28
VALOR R.R= 1,03 I.C= (0,754 – 1,441)			

Tabla 14. Asociación entre número de medicamentos y aparición de interacciones farmacológicas

	Interacciones farmacológicas		TOTAL
	SI	NO	
Medicamentos ≥3	12	6	18
Medicamentos <3	6	4	10
TOTAL	18	10	28
VALOR R.R= 1,11 I.C= (0,757 – 1,636)			

Tabla 15. Asociación entre comorbilidades y aparición de interacciones farmacológicas

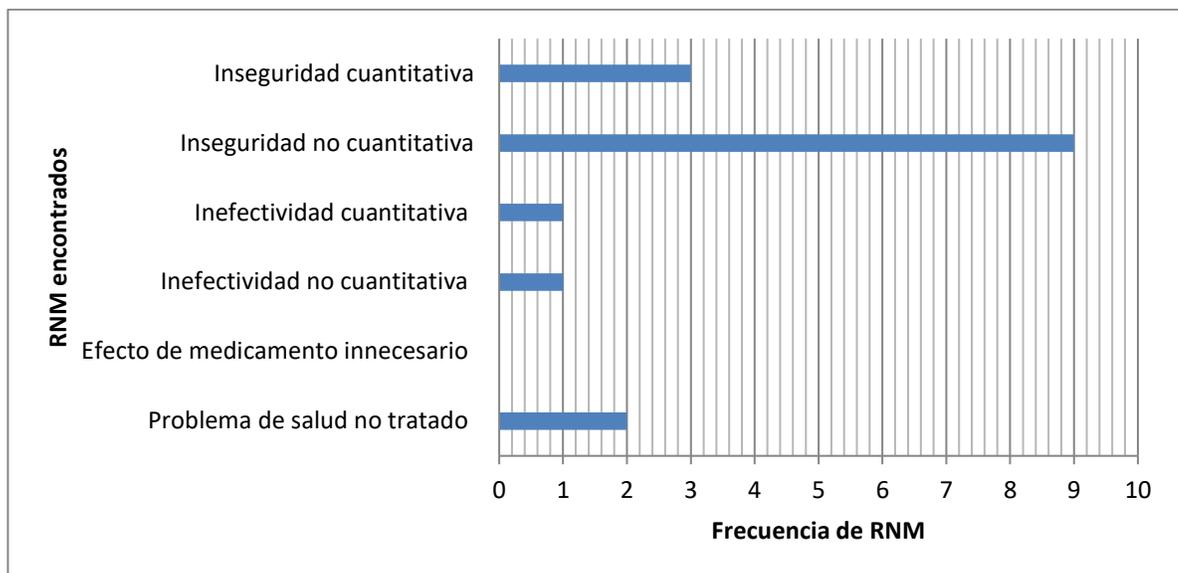
	Interacciones farmacológicas		TOTAL
	SI	NO	
Presencia de comorbilidades	12	4	16
Ausencia de comorbilidades	6	6	12
TOTAL	18	10	28
VALOR R.R= 1,66 I.C= (0,965 – 2,679)			

2.5.3 Evaluación de los resultados negativos asociados a la medicación

Por otro lado, se evaluó en la población de estudio los RNM a partir de la clasificación dada por el Tercer Consenso de Granada donde se encontró un total de 16 RNM siendo el RNM asociado a la inseguridad no cuantitativa el de mayor incidencia en las pacientes encuestadas.

Tabla 16. RNM encontrados en la población de estudio

		RNM	Frecuencia de RNM	%
RNM	Necesidad	Problema de salud no tratado	2	12,50
		Efecto de medicamento innecesario	0	0,00
	Efectividad	Inefectividad no cuantitativa	1	6,25
		Inefectividad cuantitativa	1	6,25
	Seguridad	Inseguridad no cuantitativa	9	56,25
		Inseguridad cuantitativa	3	18,75
	TOTAL		16	100,00



Gráfica 13. Distribución de los RNM encontrados en la población de estudio

En la gráfica anterior se puede observar que el RNM asociado a la inseguridad no cuantitativa fue el de mayor frecuencia en la población de estudio. Mientras que para el RNM asociado a un efecto de medicamento innecesario no se encontró ninguna incidencia.

2.5.3.1 Determinación de los factores de riesgo asociados a los resultados negativos asociados a la medicación

Se determinó la relación existente entre el evento (RNM) y los factores de riesgo tales como la edad, el estrato social, el nivel educativo, número de medicamentos consumidos y comorbilidades por cada paciente, a través de tablas de contingencia 2x2 con su riesgo relativo correspondiente. En este caso cinco pacientes presentaron más de un RNM.

Tabla 17. Asociación entre edad y resultados negativos asociados a la medicación

	RNM		TOTAL
	SI	NO	
ADULTO MAYOR	4	3	7
ADULTO	12	11	23
TOTAL	16	14	30
VALOR R.R= 1,16 I.C= (0,514 – 2,506)			

Tabla 18. Asociación entre estrato socioeconómico y resultados negativos asociados a la medicación

	RNM		TOTAL
	SI	NO	
Estrato <3	9	9	18
Estrato ≥3	7	5	12
TOTAL	16	14	30
VALOR R.R= 0,87 I.C= (0,607 – 1,282)			

Tabla 19. Asociación entre nivel educativo y resultados negativos asociados a la medicación

	RNM		TOTAL
	SI	NO	
< Educación superior	10	10	20
> Educación superior	6	4	10
TOTAL	16	14	30
VALOR R.R= 0,87 I.C= (0,636 – 1,223)			

Tabla 20. Asociación entre número de medicamentos y resultados negativos asociados a la medicación

	RNM		TOTAL
	SI	NO	
Medicamentos ≥3	11	8	19
Medicamentos <3	5	6	11
TOTAL	16	14	30
VALOR R.R= 1,20 I.C= (0,832 – 1,712)			

Tabla 21. Asociación entre comorbilidades y resultados negativos asociados a la medicación

	RNM		
	SI	NO	TOTAL
Presencia de comorbilidades	9	7	16
Ausencia de comorbilidades	7	7	14
TOTAL	16	14	30
VALOR R.R= 1,12 I.C= (0,726 – 1,72)			

2.6 DISCUSIÓN

El seguimiento farmacoterapéutico es una herramienta esencial en las entidades prestadoras de salud, ya que garantiza la disminución de factores de riesgo que pueden afectar el bienestar de los pacientes. Diferentes estudios se han enfocado en la evaluación de IF y RNM por ser causas determinantes en la calidad de vida de estos. Por otra parte, el cáncer de mama es considerado la segunda causa de muerte en mujeres; lo que hace necesario la investigación y comprensión de todos los elementos que puedan entorpecer la salud de estas. Entre los diferentes tratamientos disponibles para el manejo de esta patología, el uso de antineoplásicos orales es una fuerte tendencia por la comodidad y facilidad sin ignorar los diferentes efectos adversos que pueden generar.

2.6.1 Caracterización de la población de estudio

El tamaño de la población calculado fue de 50 pacientes sin embargo solo fue posible intervenir a 25 de estos debido a múltiples razones:

- Los pacientes no asistían de forma adecuada a las citas de control puesto que las cancelaban o bien asistían en un horario diferente al programado inicialmente.
- Los medicamentos no llegaban en el tiempo apropiado a la institución por lo que decidían cancelar la programación de citas de quimioterapia.
- La institución no dio la aprobación de realizar las encuestas a los pacientes por vía telefónica.

De acuerdo a los resultados, se observa que el Tamoxifeno es el antineoplásico oral de mayor prescripción en la población de estudio. Se ha demostrado que este medicamento ofrece un periodo muy largo de protección mejorando la relación riesgo-beneficio (Cuzick, y otros, 2014). La American Cancer Society afirma que el Tamoxifeno reduce el riesgo de esta enfermedad en un 40% en el carcinoma ductal in situ, el tipo más común de cáncer de mama (American Cancer Society, 2018).

Se debe de agregar que en ocasiones es necesario el uso de antineoplásicos orales en conjunto con quimioterapia subcutánea con el fin de reducir el riesgo de incidencia del cáncer de mama o bien que se dé la metástasis de las células cancerígenas. Es por esto que en los resultados se observa que el 56% de la población tiene aplicación subcutánea de Trastuzumab o de Acetato de Goserelina.

La polimedicación es un término que no presenta un consenso sobre el límite a partir del cual se considera como tal. Diferentes autores como Rollason y Vogt la

definen a partir de cuatro medicamentos para los pacientes ambulatorios. Mientras que Bjerrum y Cols establecen que el uso de tres medicamentos es una polimedicación menor (Basilio, Baza, Bravo, Fernandez, & Garzon, 2015). En este estudio se determinó que los pacientes estaban polimedificados a partir del consumo de cualquier medicamento diferente a los utilizados para el tratamiento del cáncer de mama. De ahí que el 60% de la población de estudio se encuentra polimedificada.

Por otro lado, se encontró que las principales comorbilidades fueron la hipertensión, obesidad y diabetes, representando el 66,67% de la población de estudio. Estas tres enfermedades son categorizadas como factores de riesgo importantes que afectan notablemente la salud de los pacientes. Un estudio realizado con una población de 181 pacientes de los cuales el 13% presentaban cáncer de mama, determinaron las enfermedades anteriormente mencionadas como las principales comorbilidades en este tipo de pacientes (Sólorzano, 2008). Así mismo, Sanabria y Mendoza encontraron que en pacientes diagnosticados con cáncer de mama la principal comorbilidad fue la hipertensión seguida de enfermedades metabólicas como lo son la diabetes y la obesidad (Sanabria & Mendoza, 2013).

También, se encontró que algunos antineoplásicos orales pueden causar presión arterial elevada: Tamoxifeno, Letrozol, Anastrozol y Exemestano (Breast Cancer, 2012). Lo anterior, hace indispensable realizar un seguimiento cercano a población de estudio que presente hipertensión debido a los riesgos generados por estos medicamentos.

Los tratamientos oncológicos afectan la condición nutricional de los pacientes, generando un déficit de micronutrientes y con ello cansancio e incapacidad para tolerar los tratamientos o bien para resistir a alguna infección. Esto hace que se requiera una adecuada terapia nutricional para disminuir la toxicidad y mejorar la tolerancia a los antineoplásicos (Adrianza & Murillo, 2014). Es por esto que se halló que los medicamentos de mayor consumo fueron los multivitamínicos, representando el 23% de la población de estudio.

2.6.2 Cuantificación de las interacciones farmacológicas

Se presentaron 57 combinaciones posibles de medicamentos consumidos por la población de estudio, donde se logró identificar 18 IF correspondiente al 32% de las pacientes mediante EPIF. El 68% restante no se pudo determinar puesto que en las preguntas 1, 2, 3, 4 y 7 del algoritmo EPIF no sumaron puntuación alguna, además de la limitación de no haberlo realizado de forma completa.

De acuerdo a las IF encontradas, se tiene que la combinación de Tamoxifeno-Acetato de Goserelina y Capecitabina-Ondansetrón aumenta el intervalo QT.

Respecto a la primera combinación hay estudios que demuestran que el Tamoxifeno tiene efecto inhibitorio sobre la enzima CYP3A4, mientras que Acetato de Goserelina es sustrato de esta. Esto aumenta la concentración sérica de Goserelina causando la depresión del impulso eléctrico generado por el nódulo sinoauricular (Barbara & Juurlink, 2004). En el caso de Capecitabina-Ondansetrón, este último está clasificado dentro de los medicamentos que generan aumento del intervalo QT con riesgo moderado y la Capecitabina tiene un riesgo indeterminado (UpToDate, 2018), se asume el mismo mecanismo mencionado anteriormente. Lo anterior, puede generar taquicardia ventricular así como muerte súbita (Asenjo, 2009). Debido a esto, estos medicamentos deben de ser usados con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca u otras afecciones que puedan aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT (PDR.Net, 2018). En la población de estudio se encontró 4 pacientes con este tipo de IF, por lo que se debe realizar el monitoreo de la función cardíaca regularmente.

Por otra parte, se encontró interacción entre Capecitabina-Trastuzumab; la administración de estos medicamentos genera depresión de la médula ósea donde el mecanismo por el cual esta se da no se conoce actualmente. Sin embargo, se debe considerar la administración con cuidado de estos fármacos en pacientes con un recuento bajo de células blancas (PDR.Net, 2018).

También, se determinó una interacción entre Tamoxifeno-Trastuzumab en 4 pacientes. En este caso se encontró que el Trastuzumab genera cardiotoxicidad debido a la internalización y degradación de los receptores HER2 a nivel del miocardio, necesarios para el correcto funcionamiento de este. Al mismo tiempo, el Tamoxifeno se asocia con tasas más altas de enfermedad tromboembólica venosa; aumentando así la probabilidad de problemas cardíacos en los pacientes (Healy & Swain, 2008).

Todas las interacciones mencionadas anteriormente se clasificaron con un nivel de relevancia clínica de grave y moderado, las cuales pueden afectar la condición y salud del paciente requiriendo un cambio en la farmacoterapia o bien un control adecuado. Es aquí donde se necesita la participación de un químico farmacéutico, el cual es considerado como el personal idóneo y calificado que trabajando en conjunto con otros profesionales de la salud puede identificar y dar solución a las diversas interacciones farmacológicas que se pueden presentar en pacientes ambulatorios.

Así mismo, el Tamoxifeno interactúa con Levotiroxina, donde este altera el transporte sérico de T3 y T4 al aumentar la concentración de la globulina fijadora de tiroxina (TBG). Debido a la eliminación reducida, los niveles de TBG son elevados conduciendo a rangos altos de hormona tiroidea, pero los de hormona tiroidea libre permanecen normales (Mirzaei, Rakhska, Fazlalizadeh, Mofid, & Hoshiari, 2008), por lo que esta interacción tiene una relevancia clínica leve.

Finalmente, se encontró 8 IF a nivel farmacocinético en donde se evidenció que los medicamentos generaban una acción inhibitoria o inductora sobre una enzima de la familia del citocromo CYP450 afectando el metabolismo del otro medicamento. Estas interacciones tienen una relevancia clínica no determinada pues no se encontró registro de su gravedad.

Con lo anterior, se puede establecer que las IF afectan de forma significativa la salud de los pacientes por lo cual se hace indispensables las intervenciones farmacéuticas por parte del químico farmacéutico para ayudar a preservar la salud de estos.

2.6.3 Cuantificación de los resultados negativos asociados a la medicación

La cantidad de RNM identificados fue 16 donde la mayor frecuencia se encontró en el RNM asociado a la inseguridad no cuantitativa con un porcentaje de 56,25% seguido del RNM asociado a la inseguridad cuantitativa con una incidencia del 18,75% en la población de estudio. Se observa que ambos están dentro de la categoría de seguridad. En el caso del RNM asociado a la inseguridad no cuantitativa se encontró que la mayoría de este era generado por los antineoplásicos orales que las pacientes consumían.

La presencia del RNM asociado a la inseguridad no cuantitativa se debe principalmente a los efectos adversos que se presentan con el consumo de los medicamentos, característico de los antineoplásicos orales debido a su estrecho margen terapéutico. Por otro lado, factores como la edad y las comorbilidades hace que este tipo de RNM tenga una mayor incidencia en los pacientes. Lo anterior, genera condiciones desfavorables en la salud de estos requiriendo una intervención adecuada y oportuna.

Respecto al RNM asociado a la inseguridad cuantitativa se encontró que los pacientes presentaban efectos adversos debido a la posología del medicamento y hasta el momento no habían tenido una intervención adecuada; por lo cual recurrían a fuentes de información no confiables realizando cambios en la frecuencia y dosis de administración del medicamento, sin la autorización de un profesional idóneo afectando así considerablemente su salud.

Los resultados obtenidos muestran coincidencia con un estudio de SFT realizado en pacientes oncológicos donde la mayor cantidad de RNM que se encontraron estaban dentro de la categoría de seguridad con un porcentaje del 68,3% (Moral, 2012).

Por otro lado, se determinó que la falta de conocimiento acerca de las enfermedades y medicamentos generó el RNM asociado a problemas de salud no tratado en los pacientes al dejar de consumir los medicamentos pues no tenían

información de que las afecciones de salud que presentaban requerían de tratamientos farmacológicos.

En el caso de los RNM asociados a la efectividad del tratamiento se presentaron 2, los cuales no fueron generados por el uso de antineoplásicos orales. No obstante, se considera que todo tipo de medicamentos que las pacientes consuman deben ser efectivos para garantizar una integridad en la salud de estas.

Diferentes autores establecen que los RNM deben ser considerados *per se* cómo un verdadero problema de salud debido al fallo de la farmacoterapia, algo que de por sí necesita la intervención de un profesional, independientemente de que se manifieste o exista un riesgo en manifestarse (Espejo, Fernandez, Machuca, & Faus, 2002).

Diversos estudios manifiestan que la proximidad del químico farmacéutico con el paciente, genera una fácil y rápida detección de RNM. Un estudio de la Universidad de Tokio destaca el importante papel del farmacéutico en cuanto a resultados de seguridad, debido a la información y seguimiento proporcionados al paciente en tratamiento con quimioterapia oral (Diaz, Lazaro, & Horta, 2013).

2.6.4 Evaluación de los factores de riesgo y los eventos (aparición de IF y RNM)

Se realizó el análisis de la aparición de IF y RNM con diversos factores de riesgo tales como la edad, estrato socioeconómico, nivel de educación, polimedicación y comorbilidades a partir del Riesgo Relativo (R.R) y considerando un intervalo de confianza al 80%.

Cuando la razón de Riesgo Relativo es mayor a 1,0 debe interpretarse como que la exposición al factor aumenta el riesgo de desenlace. Cuando la razón de riesgo relativo es igual a 1,0, significa que la exposición no tiene impacto en el desenlace, es decir no hay asociación. Cuando la razón de riesgo relativo es inferior a 1,0 significa que la exposición al factor de riesgo no aumenta la probabilidad de aparición del evento (Hincapie Palacios, 2018). Por otra parte, cuando se evalúa el intervalo de confianza se debe de tener en cuenta que este no contenga al número 1, pues este valor indica que la frecuencia de un determinado factor de riesgo se presentó tanto para el grupo expuesto como en el que no, por lo que el valor de R.R no es estadísticamente significativo.

Las tablas 9 a 13 muestran los diferentes factores de riesgo asociados a las IF donde se logra observar que los valores de R.R asociados a el nivel de educación, comorbilidades, edad y polimedicación son mayores a 1; en el caso de los RNM en las tablas 17 a 21 se establece que la edad, polimedicación y las comorbilidades tienen igualmente valores de R.R mayores a 1. De acuerdo a lo

anterior, se podría decir que estos factores de riesgo presentan una asociación negativa, lo que aumenta la probabilidad de aparición de IF y RNM en la población de estudio, respectivamente. Sin embargo, todos los intervalos de confianza asociados a esos factores de riesgo contienen el número 1, por lo que se establece que los valores de R.R no son estadísticamente significativos y por ende los factores de riesgo se comportarían como factores de protección y no promueven la aparición de estos eventos. Lo anterior, se pudo haber presentado debido a la baja cantidad de pacientes que fueron evaluados.

Sin embargo, se considera que se le debe realizar especial seguimiento a los factores de riesgo mencionados anteriormente pues estos podrían aumentar la probabilidad de aparición tanto de IF como de RNM. En el caso de la edad, autores afirman que se generan cambios a nivel farmacocinético afectando los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. También, se dan cambios farmacodinámicos donde se pierde la capacidad de respuesta del órgano diana. Por otro lado, las comorbilidades generan afección en diversos órganos del cuerpo afectando el correcto funcionamiento de este. Lo anterior, hace que las IF y RNM se den con mayor facilidad en los pacientes (Piera, 2017). Mientras que la polimedicación trae consigo el riesgo inherente a generar ambos eventos.

2.6.5 Estrategias e intervenciones

De acuerdo a los resultados obtenidos se planteó una propuesta de seguimiento farmacoterapéutico como la actividad de atención farmacéutica idónea para manejar todas las IF y RNM encontrados o bien cualquier factor de riesgo que pueda llegar a presentarse y por ende aumentar la aparición de estos eventos. Esta actividad debe ser llevada a cabo por un químico farmacéutico el cual tiene el conocimiento y destreza suficiente para realizar esta función.

Considerando que la población de estudio tiene pacientes ambulatorios el SFT debe basarse en el método Dáder (Anexo 4). Este método se basa en siete etapas (Hernández, Silva, M, & Faus, M, 2007):

- **Oferta del servicio:** En esta etapa se explica de forma clara y concisa el servicio que va a recibir los pacientes donde se explica: qué es, qué pretende y sus principales características. Con esto se busca incorporar al paciente al servicio de SFT.
- **Primera entrevista farmacéutica:** Es la base del SFT en donde el paciente expone su estado y problemas de salud, además de los medicamentos que tiene prescrito y el químico farmacéutico debe de comprender e interpretar la información dada.

- **Estado de situación:** Es un documento que muestra la relación entre los problemas de salud y los medicamentos en una fecha determinada con el fin de tener una visión general sobre el estado de salud del paciente.
- **Fase del estudio:** En esta fase el químico farmacéutico tiene información objetiva sobre los problemas de salud y medicación del paciente a partir de evidencias científicas.
- **Fase de evaluación:** Se identifica los resultados negativos asociados a la medicación (RNM) e IF que presenta el paciente tanto los que manifiesta como las sospechas que existan.
- **Fase de intervención:** El químico farmacéutico realiza las intervenciones necesarias y pertinentes que pretenden mejorar o preservar el estado de salud del paciente.
- **Entrevistas farmacéuticas sucesivas:** Se realiza el seguimiento al paciente con el fin de conocer la respuesta del paciente ante las intervenciones, comprobar la intervención y obtener información sobre el resultado de esta.

Por otro lado, dentro de las actividades necesarias para mejorar los servicios prestados en la institución se sugiere realizar la conciliación medicamentosa de cada paciente considerando tanto el ingreso como la salida de este. De esta forma se conocen todos los medicamentos que este utiliza y consigo los cuidados que se debe de tener.

2.6.6 Limitaciones

En la realización de este problema de investigación se consideraron como limitantes:

1. La captación y aceptación por parte de los pacientes a participar en el estudio.
2. La restricción de identificación de IF mediante la Escala de Probabilidades de Interacciones Farmacológicas, puesto que no se contaban ni con el tiempo ni recursos para llevarlo a cabo en totalidad.
3. El tiempo para la recolección de información pues no fue el suficiente para tener una población de estudio más representativa.

2.7. CONCLUSIONES

1. Se determinó las IF presentes en la población de estudio, a través de la Escala de Probabilidades de Interacciones Farmacológicas, donde se encontró 18 IF significativas las cuales afectan la salud de los pacientes.
2. Se identificó los principales RNM, mediante la clasificación del Tercer Consenso de Granada, donde los RNM asociados a la seguridad de los antineoplásicos orales tuvo una mayor incidencia.
3. Con base a los resultados del Riesgo Relativo y el intervalo de confianza no se estableció ningún factor de riesgo influyente en la aparición de IF y RNM.
4. De acuerdo a la información obtenida, se propuso la implementación de atención farmacéutica en la institución donde se lleve a cabo el seguimiento farmacoterapéutico basado en el método Dáder como estrategia de resolución a las IF y RNM encontrados.

2.8. RECOMENDACIONES

1. Trabajar conjuntamente entre el personal administrativo y el asistencial con el fin de mejorar los servicios prestados a cada uno de los pacientes de la institución.
2. Adecuar e implementar un espacio y el personal idóneo para realizar atención farmacéutica mediante el programa de seguimiento farmacoterapéutico.
3. Realizar investigaciones de este tipo en semilleros de investigación con el fin de potencializar el interés en estas problemáticas generando así soluciones pertinentes que logren preservar la calidad de vida de los pacientes.

4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adrianza, G., & Murillo, C. (2014). Cáncer-Vitaminas-Minerales: Relación compleja. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*.
- Aldaz, A., Arocas, V., Delgado, O., Eyaraiar, T., Gil, G., Girona, L., . . . Lalueza, P. (2013). *Introducción a las Interacciones Farmacológicas*. España.
- Alghamdy, M., Randhawa, M., Al-Wahhas, M., & AlJumaan, M. (Enero de 2015). NCBI. *PubMed*. Obtenido de Admissions for drug-related problems at the Emergency Department of a University Hospital in the Kingdom of Saudi Arabia.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25657611>
- American Cancer Society . (2017). *Etapas del cáncer de seno*. Obtenido de <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/compreension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/etapas-del-cancer-de-seno.html>
- American Cancer Society. (2016). *Terapia hormonal para el cáncer de seno*. Obtenido de <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/tratamiento/terapia-hormonal-para-el-cancer-de-seno.html>
- American Cancer Society. (2018). *American Cancer Society*. Obtenido de Tamoxifeno y raloxifeno para reducir el riesgo de cáncer de seno: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/riesgos-y-prevencion/tamoxifeno-y-raloxifeno-para-la-prevencion-del-cancer-de-seno.html>
- American Society of Clinical Oncology. (2007). *Cáncer de mama: opciones de tratamiento*. Obtenido de Cancer.Net: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/opciones-de-tratamiento>
- American Society of Clinical Oncology. (2017). *Cancer de mama: estadísticas*. Obtenido de Cancer.net: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/estad%C3%ADsticas>
- Asenjo, R. (2009). Intervalo QT prolongado: un factor de riesgo de muerte subita frecuentemente olvidado. *Revista Chilena de Cardiología*.
- Barbara, A., & Juurlink, D. (2004). Drugs and the QT Interval- Caveat Doctor. *The New England Journal of Medicine*, 1053-1056.
- Basilio, B., Baza, M., Bravo, C., Fernandez, A., & Garzon, J. (2015). Polimedición. En *USO PRUDENTE DEL MEDICAMENTO: Abordaje integral de los pacientes polimedificados*.

- Bouche, G. (2013). *Cáncer de mama: una guía para pacientes*. Obtenido de Eueropean Society for Medical Oncology: <https://www.esmo.org/content/download/6594/114963/file/ES-Cancer-de-Mama-Guia-para-Pacientes.pdf>
- Breast Cancer. (2012). *Breast Cancer.org* . Obtenido de Presión arterial elevada: https://www.breastcancer.org/es/tratamiento/efectos_secundarios/presion_arterial_elevada
- Burbano, N. (2017). Nivel de conomiciento de la farmcoterapia empleada en pacientes diagnosticadas con cancer de mama de Unicancer. *Universidad Icesi*.
- Castro, S., Tuneu, L, Calleja, M, & Faus, M. (2008). Situación del seguimiento farmacoterapéutico en la atención hospitalaria. *Pharmaceutical Care*, 171-192.
- Castro, S., Calleja, M, Tuneu, L, Fuentes, C, Gutiérrez, J, & Dader, M. (2004). Seguimiento del tratamiento farmacológico en pacientes ingresados en un servicio de cirugía. *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*, 154-169.
- Castro, S., Tuneu, L, & Faus, M. (2010). Revisión sistemática sobre la implantación y la evaluación del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes hospitalizados. *Elsevier*, 107-109.
- Consejo General de Colegios Oficiales Farmaceuticos. (2014). *Pharmaceutical Care* . Obtenido de Servicio de Seguimiento Farmacoterapeutico en España: http://www.pharmaceutical-care.org/archivos/2377/BBPP_03-SERVICIO-SFT-DEFINITIVO.pdf
- Contreras, P., Pierre, B, Ponce, E. L, & Rodriguez, J. (1999). Reproductive risk factor associated with breats cancer in Columbian women. *Revisda de Saúde Pública*.
- Cortes, H. (s.f). Carcinoma Ductal in Situ de Mama. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecologia*, 52.
- Currea, D., & Rodriguez, P. (2016). Mitos y Verdades del cancer de mama. *Revista Fundacion Valle de Lili*.
- Cuzick, J., Sestak, I., Cawthron, S., Hamed, H., Holli, K., Howell, A., & Forbes, J. (2014). Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention tiral. *Lancet Oncology*, 67-75.

- Diaz, E., Lazaro, A., & Horta, A. (2013). *Scielo*. Obtenido de Analisis de las intervenciones farmaceuticas realizadas en el area de pacientes externo: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432013000400004
- Espejo, J., Fernandez, F., Machuca, M., & Faus, M. (2002). Problemas relacionados con medicamentos: Definicion y propuesta de inclusion en la Clasificacion Internacional de Atencion Primaria. *Pharmaceutical Care España*, 122-127.
- Flores, D., Arce, C, Matus, J, Mayte, C, Lasa, F, Reynoso, N, . . . Mohar, A. (2015). Carcinoma lobulillar de la mama: ¿es una entidad clinica diferente del carcinoma ductal? *Revista Mexicana de Mastologia*, 23-27.
- Granada, G. (2007). Tercer censo de Granada sobre problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). España.
- Granell, L., Piqueres, F., & Martin, A. (2017). Riesgo de interacciones farmacologicas en pacientes polimedicados en tratamiento con inhibidores de la tirosincinasa. *Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy*.
- Healy, B., & Swain, S. (2008). Cardiac Toxicity in Breast Cancer Survivors: Review of Potential Cardiac Problems. *American Association for Cancer Reserch*, clincancerres.aacrjournals.org.
- Hernandez, C., Reyes, J. , Kuri, R, Cuauhtémo, M, & Valencia, N. (2011). Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama. *Revista de evidencia e investigación clínica*.
- Hernández, D., Silva, M, & Faus, M. (2007). *Guia de seguimiento farmacoterapéutico. Programa Dader*. Obtenido de Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Universidad Granada: <http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA%20FINAL%20DADER.pdf>
- Herrera, Y., & Vargas, J. (2015). Eventos adversos a medicamentos por interacciones farmacológicas reportadas al programa distrital de farmacovigilancia de Bogotá D.C 2011-2014. *Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales*.
- Hincapie Palacios, D. (2018). *Universidad Icesi*. Obtenido de Adherencia terapéutica en pacientes ambulatorios diagnosticadas con cáncer de mama de la Fundación Valle del Lili.

- Ibáñez, A., Alcalá, M, García, A, & Puche, E. (2008). Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. *Revista de Farmacia Hospitalaria*.
- Juárez, J. (2010). Interacciones farmacológicas mediadas por el citocromo P-450 en un grupo de pacientes VIH positivos. *Universidad de Barcelona*.
- Knaul, Carrillo, L.L, Ponce, E. L, Dantés, H.G, Romieu, I, & Torres, G. (2009). Cáncer de mama: un reto para la sociedad y los sistemas de salud. *Revista de Salud Pública de México*.
- Krueger, P., Tran, M., Hummer, R., & Chang, V. (2015). *PLOS ONE*. Obtenido de Mortality Attributable to Low Levels of Education in the United States: <https://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131809>
- Linares, A., Milian , P., Jimenez, L., Chala, J., Aleman , H., Betancourt, B., . . . Martin , L. (2002). Interacciones Medicamentosas. *Acta Farmaceutica Bonarense*, 139-148.
- Lluch, A. (s.f). Tratamiento hormonal del cancer de mama metastasico. *Revista de la Sociedad Española de Oncología Medica* , 83-86.
- Loreto, M. (2017). Atención farmacéutica en paciente oncológico ambulatorio. *Revista electrónica científica y académica de Clínica Alemana*, 185-189.
- Machado, J., & Giraldo, C. (2011). Farmacovigilancia de interacciones medicamentosas en pacientes afiliados al sistema de salud de Colombia. *Investigaciones Andina*, 151-161.
- Mejia, A. H. (2017). *Universidad Nacional de Colombia*. Obtenido de Impacto del programa de seguimiento farmacoterapéutico en una institución prestadora de salud en Bogotá: <http://bdigital.unal.edu.co/57281/7/andreshernandomejiassegura.2017.pdf>
- Mirzaei, H., Rakhska, A., Fazlalizadeh, A., Mofid, B., & Hoshiari, M. (2008). Changes in Thyroid Functional Test in Breast Cancer Patients under Tamoxifen Therapy. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 91-93.
- Moral, L. (2012). Paciente oncológico en farmacia comunitaria. Intervención del farmacéutico en pacientes con cáncer que acuden a la farmacia comunitaria. *Revista Farmacéuticos comunitarios*.
- Morales, F., & Estañ, L. (2006). Interacciones medicamentos. Nuevos aspectos. *Elsevier*, 629-275.

- OMS. (2017). *Cáncer*. Obtenido de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
- Osakidetza. (2014). Citostáticos orales: ¿Qué debemos saber? *INFAC*, 44-52.
- Pardo, C. (2005). *Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia 2007-2011*. Obtenido de Instituto Nacional de Cancerología de Colombia: <http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/incidencia1.pdf>
- PDR.Net. (2018). *Prescribers Digital Reference*. Obtenido de <https://www.pdr.net/>
- Piera, J. (2017). *Universidad de Valencia*. Obtenido de Polimedición, Interacciones medicamentosas y prescripción potencialmente inapropiada en personas mayores de 75 años en atención primaria: <https://core.ac.uk/download/pdf/93038084.pdf>
- Ribed, A. (2015). *Programa de seguimiento farmacoterapéutico en tratamiento con antineoplásicos orales*. Obtenido de Universidad Complutense de Madrid : <http://eprints.ucm.es/33042/1/T36335.pdf>
- Sanabria, M., & Mendoza, N. (2013). *Universidad CES*. Obtenido de Perfil epidemiológico de pacientes con cáncer en tratamiento ambulatorio en una IPS de Bogotá: <http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/4478/52737898-2013.pdf?sequence=4&isAllowed=y>
- SERGAS. (2009). *Servicio Gallego de Salud*. Obtenido de Tablas de contingencia: <https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/1933/7-Ayuda%20Tablas%20de%20contingencia.pdf>
- SISPRO. (2016). *ONC Colombia - Observatorio Nacional de Cáncer*. Obtenido de Ministerio de Salud de Colombia: <http://www.sispro.gov.co/Pages/Observatorios/cancer.aspx>
- Smith, J., Seidi, L., & Cluff, L. (1996). Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. V. Clinical factors influencing susceptibility. *PubMed*, 629-640.
- Sólorzano, E. (2008). *Universidad Nacional de La Plata*. Obtenido de Prevalencia de Comorbilidades en el Paciente Oncológico: http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/5445/Documento_completo___.pdf-PDFA.pdf?sequence=1
- UpToDate. (2018). *UpToDate*. Obtenido de <https://nebulosa.icesi.edu.co:2104/contents/search>

5. ANEXOS

Anexo 1. Hoja informativa

HOJA INFORMATIVA PARA LA PARTICIPACIÓN EN PROPUESTA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPEUTICO A PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON CÁNCER DE MAMA DE LA FUNDACIÓN UNIÓN DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER

Nombre del investigador: Ana María Chicué Ríos.

Nombre de la organización: Universidad Icesi.

Propósito: Este estudio hace parte de un Proyecto de Grado como requisito para la obtención del título de Químico Farmacéutico.

1. HOJA INFORMATIVA

Introducción

El presente proyecto consistirá en la propuesta de un programa de seguimiento farmacoterapéutico para disminuir las interacciones medicamentosas y resultados negativos asociados a la medicación en el tratamiento de cáncer de mama con antineoplásicos orales.

Es importante resaltar que este proyecto se encuentra bajo la supervisión del químico farmacéutico y docente de la Universidad Icesi José Antonio García Pretelt y del doctor(a) oncólogo(a) de la Fundación Unicáncer.

En caso de haber términos que usted no entienda por favor pregúnteme y me tomaré el tiempo de explicarle.

Finalidad del estudio

Se espera con este estudio demostrar la importancia de establecer un programa de seguimiento farmacoterapéutico con el fin de reducir las interacciones farmacológicas y los resultados negativos asociados a la medicación mejorando así la seguridad y calidad de vida de los pacientes.

Selección de los participantes

Se invita a participar a los pacientes diagnosticados con cáncer de mama y que estén en tratamiento con antineoplásicos orales en la Fundación Unión de Lucha Contra el Cáncer.

Participación voluntaria

Su participación en el estudio es completamente voluntaria. Usted escoge participar o no en el estudio. Si usted escoge o no participar, todos los servicios que usted recibe en este centro de atención continuarán con normalidad y no cambiarán.

Desarrollo del estudio

Se le hará una encuesta una vez usted firme el consentimiento informado mediante la cual se harán unas preguntas acerca de la presencia de resultados negativos asociados a la medicación **Duración del estudio**

Tiempo que se tarde en realizar la encuesta y la intervención por parte de la investigadora.

Riesgos

No hay ningún riesgo asociado a la participación del estudio.

Beneficios

Las intervenciones que se le hagan tienen como fin mejorar

Confidencialidad

La información que usted suministre para este proyecto será confidencial, no será divulgada ni utilizada para otros fines. Tendrá un código en lugar de su nombre. Sólo yo conoceré su número y como se mencionó, será una guía para mi estudio. No se compartirá la información con otras personas, exceptuando al director del proyecto y a otros químicos farmacéuticos de la clínica o a sus médicos.

Anexo 2. Cuestionario de seguimiento farmacoterapéutico adaptado para la determinación de resultados negativos asociados a la medicación. Tomado y adaptado de (Castro, y otros, 2004)

**SEGUIMIENTO FARMACOTERAPEUTICO A PACIENTES
DIAGNOSTICADOS CON CÁNCER DE MAMA DE LA FUNDACIÓN UNIÓN DE
LUCHA CONTRA EL CÁNCER**

Nombre del paciente: _____

A. Datos sociodemográficos, educativos y económicos.

1. Escolaridad: Ninguna _____ Primaria _____ Bachillerato _____ Técnico
_____ Tecnológico _____ Universitario _____

2. Estrato: 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____

3. Régimen de salud: Subsidiado _____ Contributivo _____ Especial _____

B. Información relacionada con el tratamiento para el cáncer de mama.

1. ¿Se encuentra usted recibiendo tratamiento con antineoplásicos orales?
(Tamoxifeno, Capecitabina, Anastrozol, Letrozol, Exemestano o Lapatinib)

Si _____ ¿Cuál? _____ No _____

2. ¿Se encuentra usted recibiendo tratamiento de quimioterapia
endovenosa/subcutánea?

Si _____ ¿Cuál? _____ No _____

C. Acerca de los problemas de salud que presenta en esta fecha.

¿Cuáles son sus problemas de salud?	¿Desde hace cuánto presenta los problemas de salud?	Molestia de la enfermedad (Alta-media-baja)

D. Acerca de los medicamentos que consume para los problemas de salud

Medicamentos	Indicación	¿El medicamento fue prescrito por el médico?	Dosis - frecuencia de administración	El medicamento mitiga la enfermedad (Si – No)	Si la respuesta anterior fue no. ¿Se ha realizado un cambio de dosis y ha tenido un efecto positivo?	El medicamento le ha generado algún efecto adverso (Si – No)	Si la respuesta anterior fue sí. ¿Tiene relación con la dosis en la que se administra el medicamento?

Anexo 3. Escala de Probabilidades de Interacciones Farmacológicas (EPIF) o Algoritmo de Horn. Tomado y adaptado de (Juárez, 2010)

Pregunta 1: ¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos? Realizar una revisión bibliográfica haciendo uso de base de datos.

Pregunta 2: ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FP? Evaluar si el FP se comporta como inhibidor o inductor enzimático y si la interacción farmacológica corresponde a estos efectos.

Pregunta 3: ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FO? Indagar las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas y determinar si el efecto presentado corresponde con propiedades farmacológicas.

Pregunta 4: ¿Existe una relación temporal entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)? Identificar la relación entre el efecto generado (efecto adverso, incremento o disminución de la concentración plasmática) sobre el FO y la administración del FP.

Pregunta 5: ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el FP sin cambiar el FO? Evaluar si la interacción se interrumpió cuando se dejó de administrar el FP

Pregunta 6: ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto? Evaluar la reaparición de la interacción.

Pregunta 7: ¿Puede haber otras causas alternativas del evento que sean responsable? Evaluar si hay otras posibles causas que generen el evento sobre el FO independientemente de la presencia del FP.

Pregunta 8: ¿Se detectó el FO en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta? Verificar si se han realizado mediciones para determinar estos parámetros.

Pregunta 9: ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia consistente con los efectos farmacológicos? Revisar mediante evidencia efectiva cambios significantes en el FO diferentes a la alteración de la concentración plástica.

Pregunta 10: ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del FP o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco? Evaluar la asociación entre la IF y la dosis del FP.

Anexo 4. Sistemática de decisión del servicio de seguimiento farmacoterapéutico basado en el método Dáder

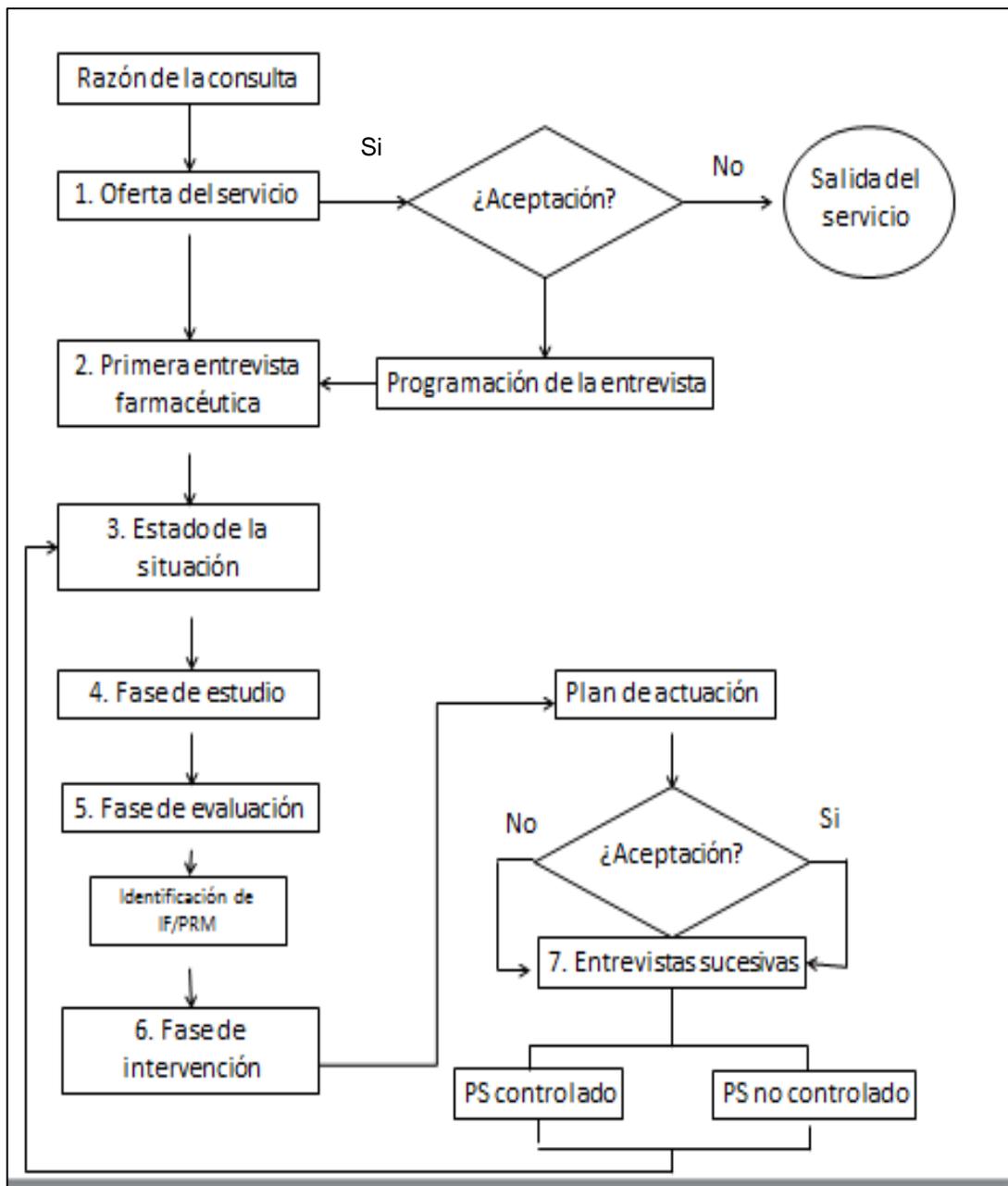


Figura 2. Sistemática de decisión de SFT. Tomado y adaptado de (Hernández, Silva, M, & Faus, M, 2007)