



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**SEGUIMIENTO FARMACOLÓGICO EN  
PACIENTES CON CÁNCER TRATADOS CON  
ANTINEOPLÁSICO ORALES: SEGURIDAD Y  
ADHERENCIA.**

Autor: Sonia Porcar Serrador

D.N.I.: 17457688 K

Tutor: Cristina Bravo Lázaro

Convocatoria: Junio 2016

## ÍNDICE

Resumen.....	3
Introducción.....	3
1. Cáncer.....	3
2. Tratamiento con antineoplásicos orales (ANEOS)....	4
2.1 Toxicidad de los ANEOs.....	5
2.2 Interacciones.....	6
2.3 Adherencia al tratamiento.....	7
2.4 Papel del farmacéutico.....	8
Objetivos.....	9
Material y métodos.....	9
Resultados.....	11
Conclusiones.....	12
Bibliografía.....	13
Anexos .....	15

## **RESUMEN**

El cáncer es actualmente uno de los problemas más importantes en la mayoría de los países occidentales con gran incidencia y mortalidad. En las últimas décadas se han introducido gran cantidad de antineoplásicos orales para su tratamiento.

Los antineoplásicos orales (ANEOS) son fármacos que presentan ventajas para el paciente y sus cuidadores, aunque su uso domiciliario puede provocar errores a la hora de la administración pudiendo incrementar la incidencia de efectos adversos e interacciones.

Para conseguir un buen resultado en el tratamiento es importante la detección de las interacciones, las reacciones adversas y que la adherencia al tratamiento sea la adecuada, para ello desde el servicio de farmacia se lleva a cabo un seguimiento farmacológico que permitirá detectar las incidencias y poder resolverlas para optimizar la efectividad del tratamiento.

## **INTRODUCCIÓN**

### **1. CÁNCER**

Un cáncer es la proliferación continua e incontrolada de las células cancerosas, las cuales crecen y se dividen de manera incontrolada invadiendo tejidos y órganos sanos, y finalmente, se diseminan por todo el cuerpo (metástasis).

El cáncer se puede producir por la proliferación anormal de cualquiera de los diferentes tipos de células del cuerpo, por tanto pueden existir más de 200 tipos de cáncer.

En la patología de un cáncer es importante distinguir entre tumores benignos y malignos. Un tumor benigno, permanece confinado en su localización original, sin invadir el tejido sano adyacente ni propagarse a lugares distantes del cuerpo. Sin embargo, un tumor maligno es capaz de invadir el tejido normal adyacente y de propagarse por el cuerpo mediante los sistemas circulatorio o linfático.

Tanto los tumores malignos como benignos se clasifican de acuerdo al tipo de células del que proceden: los carcinomas son alteraciones de las células epiteliales, los sarcomas, son tumores sólidos de tejidos conectivos, como el músculo, hueso, cartílago y tejido fibroso y las leucemias y los linfomas surgen a partir de células hematopoyéticas y de las células del sistema inmune, respectivamente.

Las sustancias que provocan cáncer se les denomina carcinógenos. Estos carcinógenos se han identificado mediante estudios en animales de experimentación y mediante análisis epidemiológicos. El desarrollo del cáncer maligno es un proceso multietapa y por tanto no podemos decir que se debe a una única causa. De todas maneras, se han encontrado muchos agentes, entre los que se incluye radiación, productos químicos y virus que actúan dañando el ADN e inducen mutaciones. Otros carcinógenos estimulan la proliferación de células, a estos se les conoce como promotores tumorales.<sup>1</sup>

## **2. TRATAMIENTO DEL CÁNCER CON ANTINEOPLÁSICO ORALES**

Como se ha mencionado anteriormente, hay cerca de 200 tipos diferentes de cáncer que afectan a cuatro de cada diez personas en algún momento de su vida, por lo que no es fácil hallar un tratamiento eficaz para el cáncer de una persona en particular. La quimioterapia antineoplásica agrupa diversos fármacos que actúan sobre las células tumorales de forma característica inhibiendo el crecimiento celular, pudiendo actuar sobre una o varias fases del ciclo celular o sobre los mecanismo de control de proliferación celular.<sup>2</sup>

Tradicionalmente, la quimioterapia se ha administrado por vía intravenosa en el ámbito hospitalario, sin embargo, en la última década se han desarrollado nuevos fármacos diana más eficaces, precisos y con muchos menos efectos secundarios, lo que permite personalizar los tratamientos, y ofrecer el más adecuado según el tipo de tumor que se padezca.

Actualmente, entre el 30 y el 50% del conjunto de los tratamientos del cáncer se administran por vía oral<sup>3,4</sup>. Los antineoplásicos orales (ANEOs) son fármacos que reconocen las características específicas de las células tumorales, actuando directamente sobre proteínas o mecanismo implicados en la proliferación y crecimiento de las células tumorales. Se consideran antineoplásicos orales aquellos fármacos de administración oral que tienen actividad antitumoral directa como capecitabina, ciclofosfamida, etopósido; aquellos que actúan dirigidos contra un receptor específico como imatinib, nilotinib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, sunitinib, sorafenib y everolimus; y determinados inmunomoduladores como talidomida y lenalidomida entre otros<sup>5</sup>.

## 2.1 Toxicidad de los ANEOs

Según el Real Decreto 577/2013 del 26 de Julio, una reacción adversa es cualquier respuesta nociva o no intencionada de un medicamento<sup>7</sup>. La aparición de los efectos adversos en el paciente onco-hematológico depende de factores relacionados con los fármacos y factores relacionados con el paciente, que van a afectar a su calidad de vida y a la continuidad del tratamiento antineoplásico<sup>8</sup>.

Cuando los nuevos ANEOs se comparan con la quimioterapia tradicional, se observa una menor toxicidad debido a que tienen una mayor selectividad por el tejido tumoral, pero a pesar de ello, siguen apareciendo efectos adversos. Esta toxicidad debe evaluarse a corto y a largo plazo, siendo el sistema más utilizado la clasificación Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE; *Tabla 1*)<sup>6</sup>.

GRADO	DEFINICIÓN
1	Síntomas menores que no requieren tratamiento
2	Síntomas moderados que precisan tratamiento conservador, no invasivo
3	Síntomas severos que tienen un impacto significativo negativo en la actividad diaria y que requieren tratamiento agresivo (hospitalización o prolongación de la misma)
4	Daño funcional irreversible que precisa una intervención urgente mayor terapéutica
5	Muerte del paciente

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

*Tabla 1. Grados de toxicidad según la clasificación CTCAE<sup>6</sup>.*

La mayoría de las reacciones adversas (R.A.) de los ANEOs van a aparecer en las primeras semanas de tratamiento<sup>9</sup>. (Ver Anexo 1: *Tablas 2, 3 y 4. Reacciones adversas de los diferentes ANEOs*).

Para la evaluación de la causalidad entre la aparición del efecto adverso y el fármaco prescrito se puede usar el Algoritmo de Karl-Lasagna Modificado que consta de una serie de preguntas que sumarán o restarán puntos obteniéndose una puntuación global. Esta puntuación clasifica la reacción adversa en: definitiva, probable, posible o dudosa. (Ver anexo 3: *Tabla 6*).

## 2.2 Interacciones de los ANEOs con tratamientos concomitantes

Las interacciones se definen como modificaciones o alteraciones cuantitativas o cualitativas del efecto de un fármaco causadas por la administración simultánea o sucesiva de otro fármaco, que se traduce en una variabilidad del efecto habitual o la aparición de un efecto distinto<sup>11</sup>. Los pacientes con cáncer son especialmente susceptibles de sufrir interacciones debido a que son pacientes habitualmente polimedicados y con edad superior a 65 años<sup>12</sup>. Los tipos de interacciones los podemos clasificar en:

### 2.2.1 Interacciones Medicamento - Medicamento

Son muchos fármacos los que interaccionan con los ANEOs, principalmente a través el CYP3A4, ya que son principalmente metabolizados por esta vía<sup>13</sup>.

Erlotinib, imatinib, dasatinib, nilotinib y everolimus son metabolizados principalmente por el CYP3A4. Los **inhibidores de la vía CYP3A4** (agonistas de los canales de calcio, azoles, macrólidos, fluoroquinolonas o inhibidores de la bomba de protones) disminuyen su metabolismo y pueden aumentar su efecto farmacológico, por lo que se recomiendan reducciones de dosis. Los **inductores de la vía CYP3A4** (barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, glucocorticoides, anticonvulsivantes) disminuyen las concentraciones plasmáticas o el efecto farmacológico, considerándose en casos determinados un aumento de la dosis.

Pacientes en tratamiento con dasatinib o nilotinib deben evitar fármacos que aumenten el intervalo QT debido al riesgo de arritmias.

Por otro lado, el sorafenib, inhibe la glucuronización mediada por UGT1A1 y UGT1A9, por tanto fármacos que sean metabolizados por esta vía verán aumentados sus niveles sistémicos.

Respecto a talidomida y lenalidomida, el potencial de interacciones es bajo, aunque sí se han visto aumentos en la concentración de digoxina si se administran de forma conjunta<sup>14</sup>.

Las interacciones descritas anteriormente, se pueden generalizar en las siguientes:

- Los inductores de CYP3A4 disminuyen la concentración de los ANEOs
- Los inhibidores de CYP3A4 aumentan las concentraciones de los ANEOs.
- Otros medicamentos que podrían interacciones y que se deben vigilar son: fármacos que aumenten el intervalo QT, anticoagulantes, antidepresivos y antiinflamatorios.

Según la FDA, podemos clasificar las interacciones según la evaluación de su riesgo. La evaluación del riesgo es un indicador rápido sobre cómo responder ante una interacción de dos sustancias. Cada interacción tiene una asignación según su riesgo: A, B, C, D o X, siendo A la de menor riesgo y X la de mayor. En general las interacciones A y B no tienen interés clínico, sin embargo las interacciones C, D y X requieren especial atención. La definición de cada interacción se muestra en el Anexo 2 (*Tabla 5*).

### 2.2.2 Interacciones Medicamento-Alimento

La mayoría de los ANEOs se pueden administrar con alimentos, lo que mejora la tolerancia gastrointestinal. Sin embargo, la exposición y solubilidad de algunos ANEOs puede verse alterada con los alimentos, al modificar su biodisponibilidad. La mayoría de ANEOs se pueden tomar con o sin alimentos, ya que se ha visto que no afecta su biodisponibilidad en la práctica clínica, por ejemplo: enzalutamida.

Erlotinib, nilotinib y sorafenib deben ser administrados en ayunas, es decir, al menos una hora antes o después de la ingestión de comidas.

Otros deben administrarse con alimento pues mejoran la tolerancia gastrointestinal de los mismo, por ejemplo imatinib o capeticabina.

### 2.3 Adherencia al tratamiento con ANEOs

A diferencia de la quimioterapia convencional, la quimioterapia oral se administra en el domicilio del paciente, sin supervisión directa de ningún profesional sanitario y surge la cuestión de la adherencia, definida como la medida en que el paciente asume las normas o consejos dados por el médico u otro profesional sanitario, tanto desde el punto de vista de estilo de vida recomendados como del propio tratamiento farmacológico prescrito<sup>15</sup>.

La adherencia a tratamientos crónicos, como son actualmente algunos ANEOs, disminuye a lo largo del tiempo, lo cual repercute directamente en la efectividad de los tratamientos<sup>16</sup>.

La adherencia a un tratamiento se puede medir mediante varios métodos o cuestionarios realizados al paciente, entre ellos:

- Registro de dispensaciones: se relaciona el número de formas farmacéuticas dispensadas y las previstas según el intervalo de tiempo transcurridos entre las dispensaciones.

- Test de Haynes-Sackett: consiste en realizar al paciente la siguiente pregunta: “La mayoría de la gente tiene dificultad de tomar los comprimidos, ¿tiene usted dificultad en tomar los suyos?”. Si la respuesta es afirmativa se pregunta al paciente el número medio de comprimidos olvidados en un periodo de tiempo y se determina el porcentaje con respecto al número de comprimidos indicados<sup>17</sup>.
- Test de Morisky-Green: considera adherente a aquel paciente que responde de forma satisfactoria a cuatro preguntas, entremezcladas de forma cordial durante una conversación sobre su enfermedad. El paciente no es adherente al tratamiento si contesta NO a una o más preguntas<sup>18</sup>.(Ver anexo 4: *Tabla 7* )

#### 2.4 Papel del farmacéutico

Una función importante del farmacéutico es conocer los efectos secundarios asociados a cada antineoplásico oral, para así prevenir o detectar la aparición de toxicidad y tener un buen control sintomático. Además la explicación de los efectos adversos y su manejo ha demostrado aumentar la calidad de vida y la adherencia al tratamiento<sup>10</sup>.

Otra función es detectar las posibles interacciones que haya entre el ANEO que toma cada paciente y el tratamiento concomitante y comunicarlas a otros servicios de salud para que se lleve a cabo la monitorización de la efectividad. Además, el farmacéutico se encargará de evaluar la adherencia, conocer las causas del incumplimiento terapéutico y realizar intervenciones farmacéuticas para mejorarla<sup>20</sup>.

Para poder detectar reacciones adversas, interacciones y evaluar la adherencia al tratamiento, el farmacéutico realizará un seguimiento farmacoterapéutico. En España, el Ministerio de Sanidad y Consumo publicó en el año 2001 un documento sobre atención farmacéutica, en el que se define el seguimiento farmacoterapéutico como “la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección, prevención y resolución de problemas relacionados con los medicamentos, 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”<sup>21</sup>.



## OBJETIVOS

1. Detectar y describir posibles reacciones adversas relacionadas con los antineoplásicos orales prescritos y evaluar la causalidad entre el fármaco y la reacción adversa.
2. Detectar y clasificar las interacciones que aparezcan entre el antineoplásico oral y otros tratamientos concomitantes.
3. Evaluar la adherencia al tratamiento con este tipo de fármacos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

1. Revisión bibliográfica realizada durante los meses de Marzo y Abril de 2016.

Se efectuó una revisión bibliográfica seleccionando documentación relevante que diese respuesta a los objetivos planteados en el trabajo. Para ello se consultaron fundamentalmente fuentes de información terciarias tales como bases de datos de medicina basada en la evidencia (UptoDate, LexiComp) y fichas técnicas de los antineoplásicos orales.

2. Diseño del estudio.

Este estudio se trata de un estudio retrospectivo llevado a cabo durante dos meses y medio (Marzo 2016-Mayo 2016) en un hospital general de segundo nivel.

3. Población de estudio.

- a) Criterios de inclusión:

Pacientes en tratamiento de cáncer con ANEOs que acudieron a la consulta de pacientes externos de la farmacia oncológica del Hospital Universitario de Fuenlabrada y que fueron atendidos por el farmacéutico responsable del área.

- b) Criterios de exclusión:

- Pacientes que acudían por las tardes al servicio de farmacia a recoger la medicación.
- Pacientes que acudían al servicio a recoger una medicación que no fueran ANEOs.
- Pacientes no programados en la agenda (imprevisto, son cita previa)

#### 4. Registro de datos

Se elaboró una hoja de recogida de datos en formato Excel donde se registraron:

- Variables demográficas (sexo y fecha de nacimiento).
- Variables relacionadas con la enfermedad (tipo de cáncer, tratamiento prescrito, reacciones adversas, interacciones, adherencia).
- Variables relacionadas con el paciente (alergias y comorbilidades).

#### 5. Variables principales del estudio.

##### a) Reacciones adversas:

Para la detección de reacciones adversas se realizó una entrevista al paciente sobre el tratamiento y si había notado algún cambio desde la última consulta, en caso de aparecer alguna reacción, se analizaba la causalidad de la reacción adversa con el tratamiento prescrito. Para evaluar la relación de causalidad se utilizó el algoritmo de Karl-Lasagna modificado, pudiendo clasificar la reacción adversa en:

- Definitiva: cuando la puntuación es mayor o igual a 9 puntos.
- Probable: cuando la puntuación está entre 5 y 8 puntos.
- Posible: cuando la puntuación está entre 1 y 4 puntos.
- Dudosa: cuando la puntuación es 0.

##### b) Interacciones:

Para la clasificación de las interacciones fármaco-fármaco se utilizó la clasificación de la FDA según las cuales las interacciones se dividen en 5 categorías dependiendo de la clasificación del riesgo: A, B, C, D, X.

La fuente de datos utilizada para la detección de interacciones fue la aplicación online Lexi-Interact<sup>TM</sup>.

##### c) Evaluación de la adherencia:

La adherencia se evaluó durante la entrevista utilizando los cuestionarios de Morisky-Green, registro de dispensaciones y la evaluación combinada de ambos métodos indirectos (Morisky-Green + registro de dispensaciones). Se consideró un paciente adherente cuando:

- 1) La adherencia era superior o igual al 95% en el registro de dispensaciones
- 2) El paciente contesta de forma afirmativa a todas las preguntas del cuestionario de Morisky-Green.

## 6. Fuentes de información

Las fuentes de información fueron:

- Historia clínica electrónica (Selene).
- Módulo de Atención al paciente Externo (Farmatools).
- Bases de datos empleadas para la búsqueda bibliográfica (LexiComp, UptoDate).
- Fichas técnicas.

## RESULTADOS

Acudieron a la consulta de farmacia oncológica un total de 52 pacientes distintos durante el periodo de estudio, de los cuales 14 fueron inicios de tratamiento y 38 acudieron a visitas de seguimiento farmacoterapéutico. De los pacientes que acudían a estas visitas 15 fueron mujeres y 23 hombres, siendo la patología más frecuente la leucemia mieloide crónica.

De los 38 pacientes en seguimiento farmacoterapéutico un 21% presentaba alergias y un 78% tenía alguna comorbilidad. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión, dislipemia y diabetes mellitus.

1. **Reacciones adversas:** un 58% (22 pacientes) de los pacientes presentó reacciones adversas, de las cuales se calculó la causalidad con respecto al fármaco prescrito para cada tipo de cáncer. Se recogieron un total de 34 reacciones adversas: un 9% (3 R.A.) fueron definitivas, es decir la reacción adversa se debe al tratamiento prescrito. Un 68% (23 R.A.) fueron probables y un 23% (8 R.A.) de las reacciones totales fueron posibles. Las reacciones más frecuentes fueron astenia, diarrea y edemas.
2. **Interacciones:** un 45% (17 pacientes) presentaron interacciones entre el fármaco prescrito y otro fármaco de tratamiento crónico, algunos pacientes presentaron más de una interacción, recogándose un total de 19; un 63% (12 interacciones) fueron interacciones de grado C, para las cuales se aconsejó al médico la monitorización de la eficacia del tratamiento. Un 26% (5 interacciones) fueron interacciones de grado D, siendo la más común la interacción de paracetamol-imatinib para la cual se aconseja al paciente no tomar más de 2 g de paracetamol al día. Por último se detectaron 2 interacciones (11%) de grado X, se recomienda suspender el tratamiento del

fármaco que da esta interacción y administrar uno similar que no tenga interacciones.

3. **Adherencia:** para todos los test (Morisky-Green, registro de dispensación y combinado) se obtuvo un 99% de pacientes cumplidores. Solo un 1% fueron no cumplidores para los test Morisky-Green y combinada, si siendo cumplidores para el registro de dispensaciones.

## CONCLUSIONES

Los tratamientos con ANEOs es una nueva alternativa terapéutica para el tratamiento del cáncer bien tolerada en general por el paciente a pesar de tener reacciones adversas e interacciones.

Las reacciones adversas que se presentan, en su mayoría, no son un riesgo vital para el paciente debido a que la intensidad suele ser leve o moderada y la mayoría de estas reacciones no conllevan a acontecimientos graves ni suponen la suspensión o la reducción de dosis del antineoplásico oral.

Las interacciones tampoco son un riesgo para el paciente, ya que la mayoría son interacciones de un bajo grado que se controlan con la monitorización de la efectividad del tratamiento, no obstante una adecuada monitorización es capaz de detectar las interacciones que sí suponen un riesgo y son clínicamente relevantes para poder actuar y evitar posibles problemas de medicación derivados.

Podemos decir que los pacientes son conscientes de la importancia de tomarse los medicamentos prescritos para la enfermedad que padecen porque todos tienen elevada adherencia al tratamiento.

Con el seguimiento farmacoterapéutico desde el servicio de farmacia se consigue la detección de interacciones y reacciones adversas, además de una concienciación del paciente sobre la importancia de la correcta administración del fármaco, los inconvenientes de no hacerlo y las ventajas de sí hacerlo. Por tanto, la integración del farmacéutico en la atención al paciente y la realización de seguimiento farmacoterapéutico es un buen método para lograr la efectividad deseada de este tipo de tratamiento, minimizar reacciones adversas, proporcionar prevención sobre estas y detectar interacciones con fármacos domiciliarios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. M.COOPER, Geoffrey. E. Hausman, Robert. La Célula; Dra. N. Wright (trad). 5ª Edición. Madrid, España. Marbán, S.L. 2011; 18: 725-730.
2. Barnes KR, Lippard SJ. Cisplatin and related anticancer drugs: recent advances and insights. *Met Ions Biol Syst.* 2004;42:143-77
3. Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias. IMOMA. Oncología Traslacional y Medicina Molecular. *Medicina Asturiana.* 2010 Segundo Trimestre.
4. Lluch A, Pérez-Fidalgo JA. Nuevos retos en el tratamiento y la investigación del cáncer. *Eidon: revista de la fundación de ciencias de la salud.* 2010 Marzo – Junio
5. Oakley C, Crowe M, Johnson M. Introducing the United Kingdom oncology nursing Society (UKONS) position statement on oral chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2010;19:1-4.
6. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0. Bethesda, Md: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, 2010.
7. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. *BOE* 179 de 27/07/2013: 55066-92.
8. Lullmann H, Mohr K, Hein L, Bieger D. *Color atlas of pharmacology.* 3er Ed.Thieme. New York. 2005.
9. Toxicidad de los tratamientos antineoplásicos. Ana Blasco Cordellat, Cristina Caballero, Carlos Camps Herrero. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia. 2012.
10. Cornelison M, Jabbour EJ, Welch MA. Managing side effects of tyrosine kinase inhibitor therapy to optimize adherence in patients with chronic cyeloidlLeukemia: the role of the midlevelpPractitioner. *J Support Oncol.* 2012;10(1):14-24.
11. Moody M, Jackowski J. Are patients on oral chemotherapy in your practice setting safe? *Clin J Oncol Nurs.* 2010;14:339-46
12. Liu YT, Hao HT, Liu CX, Wang GJ, Xie HG. Drugs as CYP 3A4 probes, inducers and, inhibitors. *Drug Metb Rev.* 2007;39(4):699-721
13. Gonzalez-Carrascosa T, Sierra Sánchez JF, Martínez Bautista MJ, Manzano Martín MV, Gallego Muñoz C, Rodríguez Camacho JM, et al. Conciliación en el paciente oncológico. *Guía de interacciones.* 1a Ed. Junta de Andalucía. 2014.
14. Van Ieeuwen RW, Swart EL, Boven E, Boom FA, Schuitenmaker MG,

- Hugtenburg JG. Potential drug interactions in cancer therapy; a prevalence study using an advanced screening method. *Ann Oncol.* 2011;22(10):2334-41.
15. Williams A, Manias E, Walker R. Interventions to improve medication adherence in people with multiple chronic conditions: a systematic review. *J Adv Nurs.* 2008;63(2):132-43
16. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol.* 2010;28:2381–8.
17. Sackett DL, Haynes RB, Fuyatt GH, Tungwell P. Ayudar a los pacientes a cumplir los tratamientos. *Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica.* 2ed. Madrid: Médica Panamericana, SA; 1994; 249-
18. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medication compliance. *Med Care.* 1986; 24(1):67-74
19. Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions. A critical review. *JAMA* 1975; 234(12):1236-41.
20. World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. 2003. [Acceso en junio 2013]. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>
21. Ministerio de Sanidad y Consumo. Grupo de Consenso. Documento de Consenso en Atención Farmacéutica.. *Ars Pharm.* 2001;42:223-43

**ANEXOS****ANEXO 1**

<b>ANEOS CON ACTIVIDAD ANTITUMORAL DIRECTA</b>	
<b>FÁRMACO</b>	<b>EFEECTO ADVERSO</b>
CAPECITABINA	Cardiotoxicidad Diarrea, vómitos, náuseas Estomatitis Enfermedad del sistema nervioso central o periférico
CICLOFOSFAMIDA	Nauseas y vómitos Alopecia Erupción cutánea Leucopenia, trombopenia Cistitis hemorrágica aguda
ETOPÓSIDO	Nauseas y vómitos Alopecia Hipertensión/hipotensión

Tabla 2: Reacciones adversas de los fármacos con actividad antitumoral directa<sup>9</sup>

<b>ANEOS DIRIGIDOS A UN RECEPTOR ESPECÍFICO</b>	
<b>FÁRMACO</b>	<b>EFEECTO ADVERSO</b>
IMATINIB	Cardiotoxicidad Neutropenia, trombopenia, anemia Nauseas, vómitos, diarrea, dispepsia Edemas
NILOTINIB	Cardiotoxicidad Hiperbilirrubinemia Rash Prolongación del intervalo QT
DASATINIB	Edemas Derrame pleural Prolongación del intervalo QT Diarrea
ERLOTINIB	Rash, erupciones cutáneas, acné y prurito Patología pulmonar intersticial Diarrea, nauseas y vómitos
SUNITINIB	Cardiotoxicidad Hemorragias

	Astenia, anorexia Trastornos gastrointestinales Hipotiroidismo
SORAFENIB	Cardiotoxicidad Rash Hemorragias y alteraciones digestivas Síndromes coronarios
EVEROLIMUS	Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia Trombopenia, leucopenia y anemia

Tabla 3: Reacciones adversas de los fármacos con actividad dirigida a un receptor específico<sup>9</sup>

ANEOS INMUNOMODULADORES	
FÁRMACO	EFEECTO ADVERSO
TALIDOMIDA	Teratogenia Neuropatía Neutropenia
LENALIDOMIDA	Neuropatía Neutropenia

Tabla 4: Reacciones adversas de los fármacos inmunomoduladores<sup>9</sup>

## ANEXO 2

Interacción	Acción	Descripción
A	No intervención	No se ha demostrado ninguna interacción farmacodinámica o farmacocinética entre dos compuestos específicos.
B	No necesaria la intervención	Se ha demostrado que algunas sustancias pueden interactuar con otras, pero hay poca evidencia científica sobre los resultados de su uso conjunto.
C	Monitorización de la terapia	Se ha demostrado que ciertas sustancias pueden interactuar con otras de manera significativa. Los beneficios del uso de dos sustancias, normalmente



		son mayores que los riesgos. Una buena monitorización debe ser capaz de detectar los posibles riesgos.
D	Considerar el cambio de tratamiento	Se ha demostrado que dos sustancias pueden interaccionar de forma significativa. Las acciones que se lleven a cabo tienen que tener como objetivo minimizar la toxicidad del uso de las dos sustancias. Estas acciones puede incluir una monitorización exhaustiva, cambios de dosis o elección de otras sustancias.
X	Contraindicación	Se ha demostrado que las sustancias interaccionan de manera significativa. Los riesgos de tomar ambas sustancias son mayores que los beneficios, por lo general, están contraindicadas.

Tabla 5: Descripción de las interacciones según la FDA

**ANEXO 3**

ALGORITMO	SÍ	NO	SE DESCONOCE
1. ¿Existen evidencias previas o concluyentes sobre la reacción?	+1	0	0
2. ¿La RAM apareció después de administrar el medicamento sospechoso?	+2	-1	0
3. ¿La RAM mejoró al suspender el medicamento o al administrar un antagonista específico?	+1	0	0
4. ¿La RAM reapareció al readministrar el medicamento?	+2	-1	0
5. ¿Existen causas alternativas, diferentes del medicamento, que puedan explicar la RAM?	-1	+2	0
6. ¿Se presentó la RAM después de administrar un placebo?	-1	+1	0
7. ¿Se determinó la presencia del fármaco en sangre u otros líquidos biológicos en concentraciones tóxicas?	+1	0	0
8. ¿La RAM fue más intensa al aumentar la dosis o menos intensa al disminuir la dosis?	+1	0	0
9. ¿El paciente ha tenido reacciones similares al medicamento sospechoso o a medicamentos similares?	+1	0	0
10. ¿Se confirmó la RAM mediante alguna evidencia objetiva?	+1	0	0
<b>PUNTUACIÓN TOTAL:</b> DEFINITIVA: 9 (mayor o igual a), PROBABLE: 5-8, POSIBLE: 1-4, DUDOSA: 0			

Tabla 6: Algoritmo de Karl-Lasagna modificado<sup>18</sup>

**ANEXO 4**

PREGUNTAS	SÍ	NO
¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos?		
¿Toma los medicamentos a la hora indicada?		
Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomarlos?		
Si alguna vez se siente mal, ¿deja de tomar la medicación?		

Tabla 7: Test de Morisky-Green<sup>19</sup>