

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

**Atención farmacéutica en el paciente oncológico: estudio de
las interacciones con antineoplásicos orales y adecuación
multidisciplinar del tratamiento**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Lara Martín Rizo

Directoras

M^a Pilar Gómez-Serranillos Cuadrado
Irene Iglesias Peinado

Madrid

© Lara Martín Rizo, 2021

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA.



TESIS DOCTORAL

Atención farmacéutica en el paciente oncológico: Estudio de las interacciones con antineoplásicos orales y adecuación multidisciplinar del tratamiento.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Lara Martín Rizo.

DIRECTOR

Dra. M^a Pilar Gómez-Serranillos Cuadrado.

Dra. Irene Iglesias Peinado.

UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE

MADRID



FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA, FARMACOGNOSIA Y BOTÁNICA

ATENCIÓN FARMACÉUTICA
EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO:
ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES CON
ANTINEOPLÁSICOS ORALES Y ADECUACIÓN
MULTIDISCIPLINAR DEL TRATAMIENTO.

TESIS DOCTORAL

Lara Martín Rizo

MADRID, 2021

AGRADECIMIENTOS

A mis directoras de tesis: La Dra. M^a Pilar Gómez-Serranillos Cuadrado y la Dra. Irene Iglesias Peinado.

A la Dra. María Pilar Gómez Serranillos, por animarme a realizar esta aventura y por confiar en esta tesis más que yo misma. Gracias por alentarme a buscar siempre lo máximo.

Al Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres, en especial al Servicio de Farmacia por acogerme y ayudarme en mi formación. Gracias a todo el personal por compartir conmigo tantos buenos momentos en estos cuatro años.

A mis resis pequeñas por ser mi familia y lo mejor que he conocido en estos años. Sari, gracias por ser el complemento perfecto; Palomi, gracias por llenarnos de alegría sevillana, y Cris, gracias por ser así. Sois únicas y cada día me acuerdo de vosotras cuando estoy trabajando. ¡Os echo de menos!

A Andrea, mi oncóloga favorita, por esas conversaciones en el pasillo y por buscar siempre el objetivo común de ayudar a los pacientes. Gracias por ese proyecto maravilloso que siempre nos unirá.

Al Servicio de Farmacia del Hospital Universitario HM Sanchinarro por darme la oportunidad de seguir aprendiendo y realizando el trabajo que más me gusta. Gracias a Miriam por confiar en mí, a Noemí por seguirme en todas mis locuras y a Laura por alegrarme las mañanas con sus tarareos de canciones y tus comentarios. A mis técnico de tarde (Evis, Laurita, Ali, Cuca, Cris...) por hacer que mi trabajo sea mucho más fácil... y a Peco por ayudarme siempre con mis “medicamentos raros” con una sonrisa.

A Sole, María, Ana y Marcelo por ser un claro ejemplo del adjunto en el que me quiero convertir. Gracias por compartir conmigo todo lo que sabéis, de farmacia y de todo en general.

A mis talaveranas favoritas, Irene y Carol, gracias por estar siempre conmigo aunque a veces sea en la distancia y a través del móvil. Siempre estáis cuando os necesito. Os quiero mucho.

A María, mi compañera de paseos durante tantos años. Gracias por obligarme a salir cuando más lo necesitaba y por estar siempre a mi lado.

A Elena, porque esta tesis no hubiera salido adelante sin tu ayuda. Gracias por todos estos años compartidos, por esos recuerdos imborrables que todavía me hacen sonreír, por ser mi amiga y ¡por darme un sobrino maravilloso!

A Miguel Angel gracias por tu cariño y por decidir formar parte de esta familia. A todas las personas que se preocupan por mí y me han acompañado en estos años: Susana, Helena, Ainhoa, Montaña, Macarena, María Mijares, Ruth, Elena y Victor... ¡Gracias!

A Fabiola, por ser el espejo en el que mirarme cada día. Gracias por tu amor incondicional, por tu objetividad y por acompañarme en todos mis proyectos. A Paco, por ser tú, por tener la palabra adecuada en el momento más oportuno, por luchar y quedarte conmigo. Gracias a los dos por ser la luz cuando sólo veo oscuridad. Espero que os sintáis orgullosos, esto es tan

vuestro como mío.

A mi abuelo Juan, por ser esa persona especial que se fue demasiado pronto, pero que me guía cada día. A mi abuela Paqui porque, sin saberlo, hiciste mucho por mí. Y a mi abuela Adela, porque no hay día que no te recuerde, por ser esa persona especial que todo el mundo debería tener en su vida.

Y sin duda, gracias infinitas a todos los pacientes porque son lo protagonistas reales de todo esto. Por ser la fuerza que me impulsa cada día para dar lo mejor de mí.

ABREVIATURAS

| | |
|------------------|---|
| ADN | Ácido desoxirribonucleico |
| AEM | Agencia Europea del Medicamento |
| AINES | Antiinflamatorios No Esteroideos |
| ALK | Gen del receptor de tirosina quinasa del linfoma anaplásico |
| ALT | Alanina-aminotransferasa |
| AM | Anticuerpo Monoclonal |
| ATC | Sistema de clasificación Anatómica-Terapéutica-Química |
| BCG | Bacilo Calmette-Guérin |
| Bcr-Abl | Mutación somática de la LMC |
| BCRP | Proteína Resistente al Cáncer de Mama |
| BRAF | Protooncogen B-Raf |
| BRCA | Breast cancer |
| CAR | Constitutive Andostrane Receptor |
| CDK | Quinasas dependientes de ciclinas |
| Cp | Concentración plasmática |
| CPM | Cáncer de Pulmón Microcítico |
| CPNM | Cáncer de Pulmón No Microcítico |
| CTCAE | Common Terminolgy Criteria for Adverse Events |
| CYP | Citocromo P |
| DCIS | Carcinoma in situ ductal |
| DPD | Dihidropirimidina deshidrogenasa |
| EVA | Escala Visual Analógica |
| EGFR | Receptor del factor de crecimiento epidérmico |
| ErbB | Proto-oncogen del virus de la eritroblastosis aviaria |
| ESS | Edmonton Staging System |
| FC | Farmacocinética |
| FD | Farmacodinámica |
| FDA | Food and Drug Administration |
| GEDEFO | Grupo de farmacia oncológica de la SEFH |
| GIST | Tumor del Estroma Gastrointestinal |
| GLOBOCAN | Global Cancer Observatory |
| Gp-P | Glicoproteína P |
| GST | Glutación S-transferasa |
| GTPasa | Gluanosina Trifosfatasa |
| HER 1 y 2 | Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano |
| HNF-4 | Factor nuclear hepático 4 alfa. |
| IBP | Inhibidor de la bomba de protones |
| IF | Interacción farmacológica |

| | |
|----------------|--|
| INSALUD | Instituto Nacional de Salud |
| ITK | Inhibidor de Tirosina Kinasa |
| LCIS | Carcinoma in situ lobulillar |
| LLC | Leucemia Linfocítica Crónica |
| LMC | Leucemia Mieloide Crónica |
| MRP | Proteína asociada resistencia múltiples fármacos |
| mTOR | Mammalian target of rapamicin |
| NKI | Receptor Neurokinina 1 |
| OATP | Polipéptido transportador de aniones orgánicos |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| OCT | Transportador cationes orgánicos |
| PARP | Poli-ADP-ribosa polimerasa |
| PDGFR | Receptor del Factor de crecimiento de plaquetas |
| PXP | Receptor nuclear tipo pregnane X |
| Qt | Quimioterapia |
| REDECAN | Red Española de Registro del Cáncer |
| RET | Rearranged during transfection |
| ROS | V-ros avian UR2 sarcoma virus oncogene homolog |
| Rt | Radioterapia |
| RTU | Resección transuretral |
| SCV | Sistema Cardio-Vascular |
| SEFH | Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria |
| SEOM | Sociedad Española de Oncología Médica |
| SN-38 | Metabolito activo Irinotecan |
| SNC | Sistema Nervioso Central |
| SNP | Sistema Nervioso Periférico |
| SOLT | Sulfotransferasa |
| UCI | Unidad Cuidados Intensivos |
| UCRI | Unidad Cuidados Respiratorios Intensivos |
| UGT | UDP glucuronil transferasa |
| VDR | Receptor vitamina D3 |
| VEGF | Factor de crecimiento del endotelio vascular |
| VI | Vía intravenosa |
| VO | Vía oral |
| 5-Fu | 5-Fluorouracilo |
| 5-HT3 | Receptor 5-hidroxitriptamina |

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| I. RESUMEN | 15 |
| II. SUMMARY | 19 |
| III. INTRODUCCIÓN | 23 |
| IV. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA | 27 |
| IV.1.- Cáncer | 29 |
| IV.1.1. Incidencia, supervivencia prevalencia y mortalidad | 29 |
| IV.1.1.1. Incidencia | 30 |
| IV.1.1.2. Supervivencia | 32 |
| IV.1.1.3. Prevalencia | 34 |
| IV.1.1.4. Mortalidad | 34 |
| IV.1.2. Tipos de cáncer | 37 |
| IV.1.2.1. Carcinomas | 38 |
| Cáncer de mama | 38 |
| Cáncer de colon | 38 |
| Cáncer de pulmón | 39 |
| Cáncer de ovario | 40 |
| Cáncer gástrico | 40 |
| Cáncer de vejiga | 40 |
| Cáncer de próstata | 40 |
| Cáncer de páncreas | 41 |
| Hepatocarcinoma | 41 |
| Melanoma | 41 |
| Tumores cerebrales | 41 |
| IV.1.2.2. Leucemias | 42 |
| Leucemia Mieloide Aguda | 42 |
| Leucemia Linfocítica Aguda | 42 |
| Leucemia Mieloide Crónica | 42 |
| Leucemia Linfoide Crónica | 42 |
| IV.1.2.3. Linfomas | 42 |
| Linfoma No Hodgkin | 42 |
| Linfoma Hodgkin | 42 |
| IV.1.3. Paciente oncológico | 43 |
| IV.1.3.1. Dolor | 43 |
| IV.1.3.2. Cansancio o astenia | 44 |
| IV.1.3.3. Síntomas gastrointestinales | 44 |
| IV.1.3.4. Disnea/tos | 46 |
| IV.1.3.5. Fiebre | 46 |
| IV.1.3.6. Toxicidad cutánea | 47 |
| IV.1.3.7. Síntomas psicológicos | 47 |
| IV.2. Tratamiento | 48 |

| | |
|--|----|
| IV.2.1 Agentes quimioterápicos clásicos | 49 |
| IV.2.1.1 Agentes alquilantes | 49 |
| IV.2.1.2 Derivados de platino | 50 |
| IV.2.1.3 Antimetabolitos | 50 |
| IV.2.1.4 Agentes que interaccionan con topoisomerasas | 50 |
| IV.2.1.5 Agentes que interaccionan con microtúbulos | 51 |
| IV.2.1.6 Misceláneas | 51 |
| IV.2.2 Nuevos antineoplásicos | 51 |
| IV.3 Adherencia y posibles interacciones | 55 |
| IV.3.1 Adherencia | 55 |
| IV.3.1.1 Factores que afectan a la adherencia | 55 |
| IV.3.1.2 Métodos para determinar la adherencia | 56 |
| IV.3.1.3. Adherencia en el paciente onco-hematológico | 57 |
| IV.3.2 Interacciones | 58 |
| IV. 3.2.1 Interacciones con los antineoplásicos orales | 61 |
| IV.4 Toxicidad de los antineoplásicos orales | 68 |
| IV.5. Justificación del proyecto multidisciplinar..... | 72 |

V. OBJETIVOS 75

VI. MATERIAL Y MÉTODO 79

| | |
|--|-----|
| VI.1.- Entorno asistencial | 81 |
| VI.1.1- Área de estudio | 81 |
| VI.1.2.- El Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres | 81 |
| VI.2.- Población de estudio | 82 |
| VI.2.1.- Criterios de inclusión | 82 |
| VI.2.2.- Criterios de exclusión | 82 |
| VI.2.3.- Tipos de tumores | 82 |
| VI.2.3.1. Tumores digestivos | 82 |
| VI.2.3.2. Tumores ginecológicos | 84 |
| VI.2.3.3. Tumores del aparato genitourinario | 85 |
| VI.2.3.4. Tumores cerebrales | 86 |
| VI.2.3.5. Tumores de piel | 86 |
| VI.2.3.6. Tumores de vías respiratorias | 86 |
| VI.3.- Diseño del estudio | 87 |
| VI.3.1. Tipo de estudio | 87 |
| VI.3.2. Fármacos incluidos en el estudio | 87 |
| VI.4. Desarrollo | 91 |
| VI.4.1 Ámbito temporal | 91 |
| VI.4.2. Bases de datos utilizadas | 91 |
| VI.4.2.1. Medinteract® | 91 |
| VI.4.2.2. Lexi-Interact online® | 95 |
| VI.4.2.3. Botplus® | 97 |
| VI.4.3 Variables del estudio | 99 |
| VI.4.3.1. Relacionadas con el paciente | 99 |
| VI.4.3.2 Relacionadas con la enfermedad | 99 |
| VI.4.3.3. Relacionadas con el fármaco | 100 |

| | |
|--|------------|
| VI.4.3.4. Relacionadas con las interacciones | 100 |
| VI.5. Interacciones | 100 |
| VI.5.1. Descripción de las interacciones | 100 |
| VI.5.1.1. Farmacocinéticas | 100 |
| VI.5.1.2. Farmacodinámicas | 100 |
| VI.5.1.3. Farmacéuticas | 100 |
| VI.5.2. Potenciales interacciones con los fármacos del estudio | 101 |
| VI.6. Proyecto de intervención farmacéutica mediante equipo multidisciplinar.... | 103 |
| VI.6.1. Descripción del proyecto | 103 |
| VI.6.2. Puesta en marcha del proyecto..... | 105 |
| VII. RESULTADOS | 107 |
| VII.1. Población general | 109 |
| VII.1.1. Descripción general | 109 |
| VII.1.2. Descripción de la población respecto de la enfermedad | 109 |
| VII.2. Fármacos | 111 |
| VII.2.1. Agentes antineoplásicos orales | 111 |
| VII.2.2. Fármacos no antineoplásicos prescritos en el tratamiento domiciliario... | 116 |
| VII.3. Interacciones | 118 |
| VII.3.1. Estudio global de interacciones | 118 |
| VII.3.1.1. Agentes antineoplásicos orales | 118 |
| VII.3.1.2. Tratamiento domiciliario | 127 |
| VII.3.1.3. Tipo de interacciones | 130 |
| VII.3.1.4. Descripción de las interacciones detectadas | 131 |
| VII.3.2. Estudio de las interacciones según la base de datos utilizada | 171 |
| VII.3.2.1. Medinteract® | 171 |
| VII.3.2.2. Botplus® | 175 |
| VII.3.2.3. Lexi-interact online® | 178 |
| VII.3.3. Pacientes en seguimiento y posterior intervención respecto a las interacciones detectadas..... | 188 |
| VII.3.3.1. Características generales | 188 |
| VII.3.3.2. Agentes antineoplásicos orales | 188 |
| VII.3.3.3. Tratamiento domiciliario | 189 |
| VII.3.3.4. Interacciones | 191 |
| VIII. DISCUSIÓN | 197 |
| IX. CONCLUSIONES | 207 |
| X. BIBLIOGRAFÍA | 211 |
| XI. ANEXOS | 223 |

I. RESUMEN

I. RESUMEN

Objetivos: Las enfermedades oncológicas suponen la primera o segunda causa de muerte en el primer mundo. En los últimos años se han desarrollado múltiples líneas de investigación que han promovido un crecimiento exponencial de la terapia oral frente a la intravenosa. La administración de antineoplásicos orales supone una alternativa muy atractiva para los pacientes oncológicos, pero no se debe olvidar que trae consigo diferentes retos que los profesionales sanitarios deben abordar. Uno de ellos es la aparición de interacciones con la medicación concomitante, utilizada para el tratamiento de comorbilidades o como tratamiento de soporte indicado para paliar los efectos adversos de los citostáticos.

El objetivo principal de esta tesis es realizar un estudio de las potenciales interacciones que se detectan entre los antineoplásicos y la medicación concomitante de los pacientes oncológicos que acuden a la consulta de atención farmacéutica a recoger su tratamiento. De forma más detallada, se ha realizado una intervención farmacéutica sobre las potenciales interacciones detectadas en un grupo de pacientes más reducido para analizar como influye la detección precoz de las interacciones en el tratamiento antineoplásico de los pacientes.

Material y método: Estudio observacional de pacientes diagnosticados de tumor sólido, tratados con antineoplásicos orales y que recogían el tratamiento en la consulta de atención farmacéutica del Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres entre 2016-2018. Además, los pacientes debían tener prescrito al menos un fármaco sin contar el antineoplásico y su historia clínica debía estar disponible en papel o informatizada. Para el análisis de las interacciones se consultaron y compararon 3 bases de datos (Lexi-Interact Online®, Medinteract® y BotPLUS®). De cada potencial interacción detectada se identificó el tipo de interacción, la gravedad y el fármaco implicado.

En una segunda etapa se llevó a cabo un estudio sobre el impacto de la intervención farmacéutica al detectar una potencial interacción entre el antineoplásico y la medicación concomitante. Participaron un grupo de pacientes seleccionados que cumplían los criterios mencionados anteriormente y que formaron parte del proyecto de consulta multidisciplinar puesto en marcha por los servicios de oncología médica y farmacia hospitalaria de este hospital

Resultados: La población de estudio fue inicialmente de 467 pacientes, resultando excluidos 61. Por lo que el número final fue de 406 pacientes. La mayor parte de los pacientes tenían prescrito un análogo de pirimidinas (58,2%) seguido de los ITK (25,9%). Respecto a la medicación concomitante, la mayoría de los tratamientos pertenecían a los grupos terapéuticos N (sistema nervioso), C (sistema cardiovascular) y A (tracto alimentario y metabolismo) según la clasificación ATC. En el análisis global realizado, se identificaron 315 interacciones en 222 tratamientos de los 406 analizados. La media de interacciones por paciente fue de 1,4. Los antineoplásicos enzalutamida, pazopanib o dabrafenib fueron los antineoplásicos que inducían una potencial interacción casi en el 100% de los pacientes que tenían prescritos dichos tratamientos; les seguía la capecitabina que producía una potencial interacción en un 70% de los pacientes. La mayoría de las interacciones detectadas fueron de tipo farmacocinético (71,1%).

Se analizaron las interacciones detectadas al utilizar las distintas bases de datos, evaluándose las diferencias encontradas. De manera general, Lexi-Interact Online® detectó un total de 281 interacciones mientras que BotPLUS® detectó 205 y la base de datos Medinteract® sólo detectó 97.

Del grupo total de 406 pacientes, se reclutaron 17 pacientes en los que se llevó a cabo un plan

de seguimiento e intervención sobre las interacciones detectadas dentro de un proyecto piloto de consulta multidisciplinar entre oncólogos y farmacéuticos.

En este grupo de pacientes se detectaron 6 interacciones sobre las cuales se realizó una intervención farmacéutica con el fin de evitar el desarrollo de efectos adversos ocasionados por dicha interacción.

Discusión: Se observa que los pacientes oncológicos son un grupo muy susceptible de sufrir interacciones farmacológicas. En este grupo de pacientes, se detectó alguna interacción en el 54,6% de la población. La mayor parte de las interacciones son de tipo farmacocinético y los antineoplásicos que intervienen en las mismas son fármacos ampliamente utilizados como la enzalutamida, capecitabina o algunos ITK.

La intervención farmacéutica permitió resolver que es fundamental la colaboración entre oncólogos y farmacéuticos a través de proyectos de consulta multidisciplinar para conseguir un abordaje conjunto y un mayor seguimiento que redunde en la mejora del tratamiento de los pacientes.

II. SUMMARY

II. SUMMARY

Objetivo: Cancer is the universal name for a large group of disease, defined as an uncontrolled proliferation of abnormal cells, and invasion of the body by spreading to nearby or distant organs or tissues. Chemotherapy is the main treatment for cancer and benefits patients in the form of decreased relapse and metastasis and longer overall survival.

The expansion of oral chemotherapy has grown exponentially. The oral administration introduces the possibility of interactions related to absorption and improper co-administration with other drugs, issues that are not critical when using intravenous chemotherapy.

For patients, using such agents is attractive partly because of perceived greater convenience. However, the use of many of these agents presents multiple challenges, including novel toxicity profiles, increases risk for drug interactions, high cost, and potential challenges with treatment adherence.

Knowledge and the proper management of drug interactions can improve the safety and effectiveness of treatments. The studies carried out present disparate methodologies, so the incidence of interactions, their severity and risk reduction strategies are poorly defined. Pharmacy services are essential in preventing adverse effects and potential interactions in cancer patients.

The principal objective is to describe the potential interactions, pharmacokinetic and pharmacodynamic, between oral antineoplastic agents and concomitant medication.

The second objective is to carry out a pharmaceutical intervention on the potential interactions detected to analyze the influence of the early detection of interactions.

Material and method: Observational study of potential drug interactions between oral antineoplastic agents and concomitant medication during the medical treatment of oncological inpatients. The study included all patient >18 years diagnosed solid tumor treatment oral antineoplastic agents between 2016-2018. Exclusion criteria were: Patients without concomitant medication, patients without information electronic medical history or patient with hematological diseases.

The electronic medical history (JARA®) and the electronic medical record (Farmatools®) were used to collect demographic and clinical data.

In the second stage, a study was carried out on the impact of the pharmaceutical intervention when detecting a potential interaction between the antineoplastic and the concomitant medication.

Result: A total of 467 patients were initially identified as eligible; of these, 61 were excluded because they had not prescribed concomitant medication.

Of the 406 patients analyzed, 184 did not involve DDI. Of the remaining 222 patients (55%), there were 315 potential DDI. The median number of DDI per patients relative to the total was 1,4.

Most of the patients had prescribed pyrimidine analog (58,2%) or ITK (25,9%). The oral antineoplastic agents most commonly involved in DDI were capecitabine (59,6%), enzalutamide (11,5%), pazopanib (5,4%) and dabrafenib (5%). No interactions were recorded in the case of alectinib, axitinib, nintedanib, topotecan or trametinib.

The main mechanisms of interaction were pharmacokinetic factors (71,1%) followed by pharmacodynamic factors (28,9%). Of the pharmacokinetic interactions, 50,8% occurred at absorption level while 20,8% were metabolic.

DDI were analyzed using three different databases. Depending on the database between 97 or 281 interactions are detected. The three databases show agreement regarding the antineoplastic agents involved in the interactions. However, the concomitant medication involved in the interactions are more variable.

Of the 406 patients, 17 were selected to carry out an intervention on the interactions detected. In these 17 patients, six interactions were detected. Pharmaceutical interventions were carried out to avoid adverse effects.

Conclusions: The oral anticancer medications have an increased risk for drug-drug interactions. The sensitivity observed when detecting an interaction is different between the databases consulted. It thus highlights the importance of determining the clinical relevance of oral chemotherapy drug-drug interactions. For this, multidisciplinary teams participation is essential.

III. INTRODUCCIÓN

III. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades oncológicas suponen la primera o segunda causa de muerte en el primer mundo. El envejecimiento de la población, la exposición a carcinógenos y los métodos de diagnóstico explican el aumento de su incidencia (Lamas Díaz et al, 2010).

En los últimos años se han establecido diferentes líneas de investigación por la necesidad de encontrar moléculas más específicas que ataquen al tumor sin ejercer un daño sobre las células sanas (Carreras et al, 2012). Esto ha llevado a un crecimiento exponencial de la terapia oral, que sigue ganando territorio a la parenteral. En 2014 más del 25% de los pacientes ya eran tratados con medicamentos orales (Almenar et al, 2015).

Dicha terapia, a pesar de suponer una alternativa de tratamiento muy atractiva, está asociado a nuevos retos que pueden limitar su uso. Uno de los principales retos a los que se enfrentan los profesionales sanitarios es la detección y control de las interacciones, ya que suelen ser fármacos de estrecho margen terapéutico que se administran con otros agentes de características similares (Liñara et al, 2018).

Los pacientes oncológicos son muy susceptibles de sufrir interacciones farmacológicas ya que reciben antineoplásicos asociados a tratamientos de soporte y a otros fármacos para el tratamiento de las comorbilidades. Además, suelen recibir medicamentos de estrecho margen terapéutico que, sumado al deterioro orgánico y la farmacocinética alterada, repercute en los procesos de metabolización y excreción renal de los fármacos (Díaz Carrasco et al, 2018). Alrededor del 33% de los pacientes oncológicos que reciben tratamiento con quimioterapia tienen mayor riesgo de desarrollar toxicidad o patologías relacionadas con las interacciones. Además, entre el 20-30% de los efectos adversos que se notifican están relacionados con una interacción entre el citostático y la medicación domiciliaria (Singh et al, 2017).

Riechelmann et al. concluyen que el 67% de los pacientes oncológicos hospitalizados se encuentran en riesgo de presentar una interacción farmacológica, ya sea por el número de fármacos implicados en el tratamiento, el empleo frecuente de medicinas alternativas, las comorbilidades asociadas, el deterioro orgánico que repercute en el proceso de metabolización y excreción renal o el hecho de que un gran número de citostáticos de reciente comercialización no han sido sometidos a estudios amplios pre-comercialización que permitan conocer su potencialidad de interactuar con otros fármacos. De los más de 100 pacientes analizados en este estudio, se detectaron 180 potenciales interacciones. De todas ellas, el 75% fueron clasificadas como graves o moderadas y, aproximadamente el 25% fueron mayores o probables con respecto a la evidencia científica (Riechelmann et al, 2005).

Estudios más específicos con antineoplásicos orales como el realizado por Liñara et al. con inhibidores de tirosinasa (ITK), registraron 50 interacciones significativas en una población de 28 pacientes. Los tratamientos domiciliarios más prescritos fueron analgésicos, sedantes y antihipertensivos seguidos de cerca por ansiolíticos, inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antidiabéticos. Del total de las interacciones (50) entre los ITK y la medicación domiciliaria, el 72% fueron interacciones potenciales (categoría C) donde no fue necesario el ajuste de dosis pero sí la monitorización; el 15% eran de nivel D requiriendo modificación de la terapia y el 12% se clasificaron como X donde se recomendaba evitar dicha asociación (Liñara et al, 2018).

Con estos estudios, se ha conseguido demostrar que los antineoplásicos orales requieren intervenciones farmacéuticas destinadas a prevenir y/o minimizar el riesgo de toxicidad o a evitar la disminución de su eficacia, consecuencia de una interacción.

Los Servicios de Farmacia son fundamentales a la hora de prevenir los efectos adversos que pueden desencadenar las potenciales interacciones en pacientes oncológicos. Se ha demostrado que, mediante la intervención farmacéutica, se reduce el riesgo absoluto de padecer un acontecimiento adverso causado por una interacción farmacológica en un 25,9% (Sánchez Gómez et al, 2014).

IV. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

IV. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

IV.1 Cáncer

IV.1.1: Incidencia, supervivencia, prevalencia y mortalidad del cáncer

Las enfermedades oncológicas suponen la primera o segunda causa de muerte en el primer mundo. El envejecimiento de la población, la exposición a carcinógenos y el avance en los métodos diagnósticos explican el aumento de la incidencia de estas enfermedades, llegando a estimar que, en el 2015, una de cada tres personas pasaría a lo largo de su vida al menos por un proceso oncológico (Lamas Díaz et al. 2010).

Una neoplasia es una masa anormal de tejido cuyo crecimiento es excesivo y está descoordinado con el del resto de tejidos normales del organismo, y que persiste de la misma manera excesiva una vez que ha cesado el estímulo que lo ha originado. Toda célula cancerosa se caracteriza por: clonalidad, autonomía, anaplasia y metástasis (Cajaraville et al. 2002).

Los estudios epidemiológicos de las enfermedades neoplásicas permiten no sólo determinar la incidencia y mortalidad de cada tipo de cáncer sino también su distribución y las causas o factores de riesgo de cada uno de ellos (Cajaraville et al. 2002).

Se ha estimado, a nivel mundial, que el cáncer aumentó a 18,1 millones de nuevos casos y a 9,6 millones de muertes en 2018. Uno de cada 5 hombres y una de cada 7 mujeres en todo el mundo desarrollan cáncer durante su vida, y uno de cada 8 hombres y una de cada 11 mujeres mueren a causa del cáncer. El aumento de la carga del cáncer se debe a varios factores como el crecimiento y el envejecimiento de la población o la prevalencia cambiante de ciertas causas del cáncer. Europa representa el 23,4% de los casos de cáncer en el mundo y el 20,3% de las muertes por cáncer, aunque solo tiene el 9% de la población mundial (International Agency for Research on Cancer, 2018).

Según los últimos datos disponibles dentro del proyecto GLOBOCAN, el número de tumores continúa creciendo, habiendo aumentado desde los 14 millones de casos en el mundo estimados en 2012 a los 18,1 millones en 2018. Las estimaciones poblacionales indican que el número de casos nuevos aumentará en las dos próximas décadas, alcanzando los 295 millones en 2040 (SEOM, 2018).

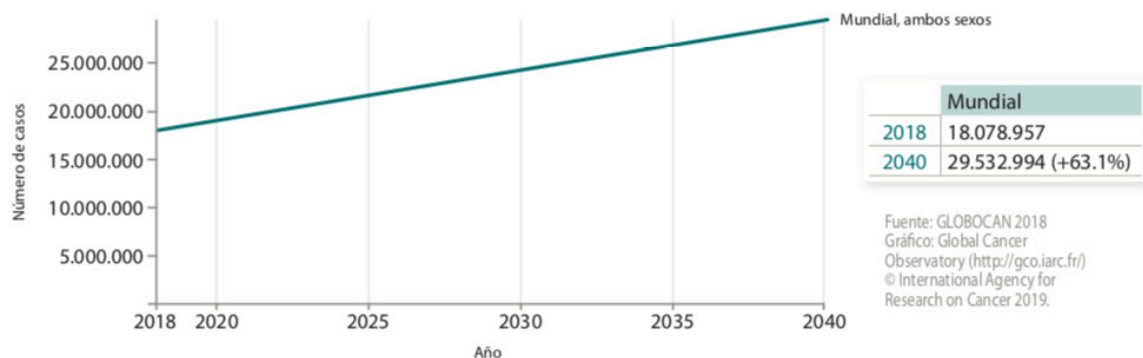


Figura 1: Estimación de la incidencia del cáncer a nivel mundial para 2018 en ambos sexos (SEOM, 2018).

Los tumores más frecuentes diagnosticados en el mundo en 2018 fueron pulmón, mama, colon y recto, próstata y estómago (SEOM, 2018).

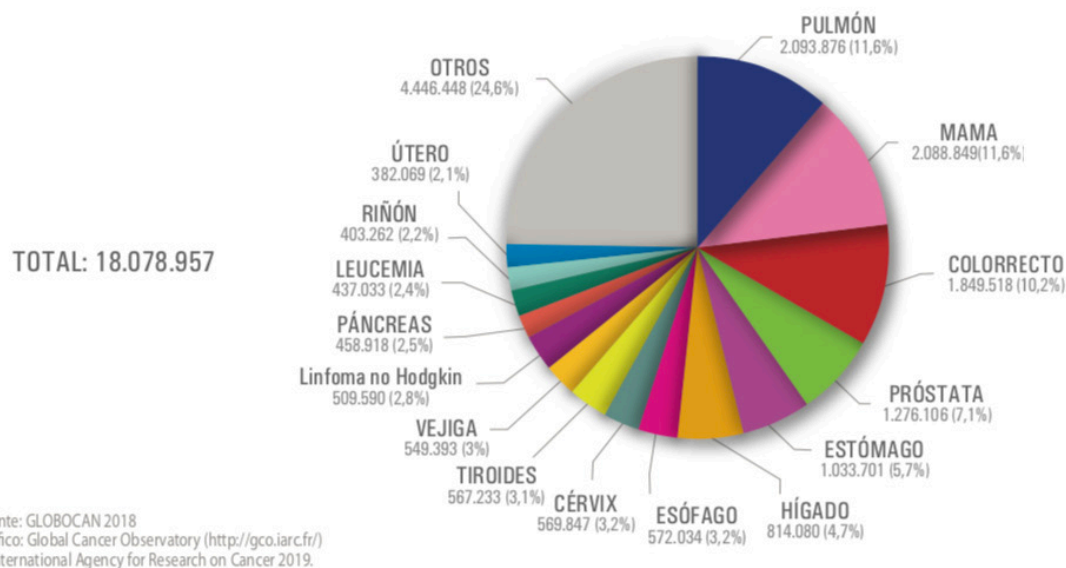


Figura 2: Tumores más frecuentes diagnosticados a nivel mundial en el 2018 en ambos sexos (SEOM, 2018).

En España, desde hace ya muchos años, el cáncer es uno de los grupos de enfermedades de mayor importancia en salud pública. Las tendencias de la incidencia y de la mortalidad de algunos tipos de cáncer han empezado a mostrar una estabilidad en algunos casos o una disminución en otros, lo que sugiere un grado de efectividad en las mejoras terapéuticas y en las políticas de prevención tanto primaria como secundaria (REDECAN, 2019).

IV.1.1.1. Incidencia

La incidencia del cáncer en una población definida geográficamente se puede conocer gracias a la existencia de registros poblacionales cuyo principal objetivo es identificar y contabilizar todos los casos incidentes (nuevos casos) que se diagnostican entre los residentes en esa área geográfica (REDECAN, 2020).

A partir de los datos de incidencia de las provincias con registros de cáncer de población y los datos de mortalidad en todas las provincias, se ha podido estimar la incidencia del cáncer en España en 2020.

En las tablas 1 y 2 se muestran las estimaciones de incidencia de cáncer en España para el año 2020 por tipo tumoral y sexo presentándose el número de casos nuevos anuales, la tasa bruta, la tasa ajustada a la población estándar mundial, la tasa ajustada a la población estándar europea de 1976 y la tasa ajustada a la nueva población estándar europea de 2013, todas ellas por cada 100.000 habitantes (hombres y mujeres) (REDECAN, 2020).

El número total de casos incidentes estimado para 2020 es de 277.394 de los que 160.198 son en hombres y 117.196 en mujeres. En el conjunto de la población, el tumor más frecuente es el de colon y recto con un total de 44.231 nuevos casos (30.068 de colon y 14.163 de recto). Le siguen el cáncer de próstata con 35.126 nuevos casos, el de mama femenina con 32.953 nuevos casos y el de pulmón con 29.638 nuevos casos.

Por sexos, los cánceres más frecuentes son:

- En el hombre: Próstata (35.126 casos), colon y recto (26.044 casos), pulmón (21.847 casos) y vejiga urinaria (18.071 casos).
- En la mujer: Mama (32.957 casos), colon y recto (18.187 casos), pulmón (7.791 casos) y cuerpo uterino (6.804 casos).

| TIPO TUMORAL | N | IC95% (N) | TB | IC95% (TB) | TAm | IC95% (TAm) | TAe | IC95% (TAe) | TAne | IC95% (TAne) |
|-----------------------------------|----------------|--------------------------|--------------|------------------------|--------------|----------------------|--------------|----------------------|--------------|------------------------|
| Cavidad Oral y Faringe | 6.049 | (4679 - 7644) | 26,2 | (20,3 - 33,1) | 13,1 | (10,1 - 16,7) | 18,9 | (14,5 - 24) | 26,6 | (20,5 - 33,6) |
| Esófago | 1.908 | (1695 - 2144) | 8,3 | (7,3 - 9,3) | 4,1 | (3,6 - 4,6) | 5,9 | (5,2 - 6,6) | 8,4 | (7,5 - 9,5) |
| Estómago | 4.703 | (4253 - 5184) | 20,4 | (18,4 - 22,4) | 9,0 | (8,2 - 10) | 13,5 | (12,2 - 14,9) | 21,3 | (19,2 - 23,5) |
| Colon | 17.433 | (14847 - 20442) | 75,5 | (64,3 - 88,5) | 32,7 | (27,9 - 38,4) | 49,6 | (42,3 - 58,1) | 79,7 | (67,8 - 93,5) |
| Recto | 8.611 | (7519 - 9788) | 37,3 | (32,6 - 42,4) | 17,4 | (15,2 - 19,9) | 25,7 | (22,4 - 29,2) | 38,5 | (33,6 - 43,9) |
| Colorrectal | 26.044 | (23237 - 29275) | 112,8 | (100,6 - 126,8) | 50,2 | (44,8 - 56,3) | 75,3 | (67,2 - 84,5) | 118,2 | (105,3 - 133) |
| Hígado | 4.971 | (4275 - 5733) | 21,5 | (18,5 - 24,8) | 10,6 | (9 - 12,2) | 15,3 | (13,1 - 17,7) | 22,1 | (19 - 25,5) |
| Vesícula y vías biliares | 1.521 | (1196 - 1890) | 6,6 | (5,2 - 8,2) | 2,7 | (2,1 - 3,3) | 4,1 | (3,3 - 5,1) | 7,0 | (5,5 - 8,8) |
| Páncreas | 4.384 | (3897 - 4914) | 19,0 | (16,9 - 21,3) | 8,5 | (7,5 - 9,5) | 12,7 | (11,3 - 14,2) | 19,9 | (17,6 - 22,3) |
| Laringe | 2.825 | (2419 - 3272) | 12,2 | (10,5 - 14,2) | 6,4 | (5,4 - 7,4) | 9,1 | (7,7 - 10,5) | 12,3 | (10,5 - 14,2) |
| Pulmón | 21.847 | (20009 - 23799) | 94,6 | (86,6 - 103) | 43,8 | (40 - 47,8) | 64,9 | (59,4 - 70,8) | 98,8 | (90,3 - 107,7) |
| Melanoma de piel | 2.507 | (2034 - 3049) | 10,9 | (8,8 - 13,2) | 5,6 | (4,6 - 6,8) | 7,8 | (6,4 - 9,5) | 11,0 | (8,9 - 13,4) |
| Próstata | 35.126 | (28419 - 42492) | 152,1 | (123,1 - 184) | 67,7 | (53,9 - 82,8) | 101,5 | (81,5 - 123,4) | 163,3 | (131,7 - 198) |
| Testículo | 1.310 | (1192 - 1436) | 5,7 | (5,2 - 6,2) | 6,0 | (5,4 - 6,6) | 6,2 | (5,6 - 6,8) | 5,8 | (5,3 - 6,4) |
| Riñón (sin pelvis) | 5.109 | (4464 - 5817) | 22,1 | (19,3 - 25,2) | 11,2 | (9,8 - 12,8) | 16,0 | (14 - 18,3) | 22,4 | (19,5 - 25,5) |
| Vejiga urinaria | 18.071 | (16092 - 20202) | 78,2 | (69,7 - 87,5) | 34,1 | (30,3 - 38,2) | 51,6 | (46 - 57,7) | 82,2 | (73,1 - 92,1) |
| Encéfalo y sistema nervioso | 2.263 | (1996 - 2556) | 9,8 | (8,6 - 11,1) | 5,8 | (5,1 - 6,5) | 7,5 | (6,6 - 8,5) | 10,0 | (8,8 - 11,3) |
| Tiroides | 1.124 | (1009 - 1250) | 4,9 | (4,4 - 5,4) | 3,3 | (3 - 3,7) | 4,1 | (3,7 - 4,6) | 4,8 | (4,3 - 5,3) |
| Linfoma de Hodgkin | 854 | (751 - 965) | 3,7 | (3,3 - 4,2) | 3,2 | (2,8 - 3,6) | 3,5 | (3,1 - 4) | 3,7 | (3,3 - 4,2) |
| Linfomas no hodgkinianos | 4.932 | (4275 - 5658) | 21,4 | (18,5 - 24,5) | 11,5 | (10 - 13,2) | 15,7 | (13,6 - 18) | 21,7 | (18,8 - 25) |
| Mieloma | 1.861 | (1552 - 2209) | 8,1 | (6,7 - 9,6) | 3,5 | (2,9 - 4,1) | 5,3 | (4,4 - 6,2) | 8,5 | (7 - 10,1) |
| Leucemias | 3.575 | (3016 - 4213) | 15,5 | (13,1 - 18,2) | 8,3 | (7,1 - 9,7) | 11,0 | (9,4 - 12,9) | 16,2 | (13,7 - 19,2) |
| Otros | 9.215 | (8250 - 10254) | 39,9 | (35,7 - 44,4) | 19,0 | (17,1 - 21,1) | 27,2 | (24,5 - 30,2) | 41,5 | (37,1 - 46,2) |
| Todos excepto piel no mel. | 160.198 | (152087 - 169150) | 693,7 | (658,6 - 732,5) | 327,6 | (311 - 345,9) | 477,1 | (453 - 503,7) | 725,5 | (687,7 - 767,3) |

TB: Tasa bruta. TAm: Tasa ajustada a la población estándar mundial. TAE: Tasa ajustada a la población estándar europea. TAne: Tasa ajustada a la nueva población estándar europea.
 IC95%: Intervalo de credibilidad o de confianza al 95%
 Todas las tasas están expresadas por 100.000 habitantes y año.

Tabla 1: Estimación de la incidencia de cáncer en España para el año 2020 en hombres (REDECAN, 2020).

| TIPO TUMORAL | N | IC95% (N) | TB | IC95% (TB) | TAm | IC95% (TAm) | TAe | IC95% (TAe) | TAne | IC95% (TAne) |
|-----------------------------------|----------------|--------------------------|--------------|------------------------|--------------|------------------------|--------------|------------------------|--------------|------------------------|
| Cavidad Oral y Faringe | 2.555 | (2225 - 2906) | 10,6 | (9,2 - 12,1) | 4,6 | (4 - 5,3) | 6,6 | (5,8 - 7,6) | 9,4 | (8,2 - 10,7) |
| Esófago | 475 | (398 - 559) | 2,0 | (1,7 - 2,3) | 0,8 | (0,7 - 1) | 1,2 | (1 - 1,4) | 1,7 | (1,5 - 2,1) |
| Estómago | 2.874 | (2621 - 3140) | 11,9 | (10,9 - 13) | 4,5 | (4,1 - 4,9) | 6,6 | (6 - 7,2) | 10,2 | (9,3 - 11,1) |
| Colon | 12.635 | (10446 - 15218) | 52,4 | (43,4 - 63,2) | 19,9 | (16,5 - 24) | 29,6 | (24,5 - 35,5) | 45,4 | (37,6 - 54,6) |
| Recto | 5.552 | (4754 - 6430) | 23,0 | (19,7 - 26,7) | 9,8 | (8,4 - 11,4) | 14,2 | (12,1 - 16,4) | 20,3 | (17,4 - 23,5) |
| Colorrectal | 18.187 | (15857 - 20915) | 75,5 | (65,8 - 86,8) | 29,8 | (26 - 34,1) | 43,7 | (38,3 - 50,1) | 65,7 | (57,4 - 75,4) |
| Hígado | 1.624 | (1395 - 1878) | 6,7 | (5,8 - 7,8) | 2,4 | (2 - 2,7) | 3,6 | (3,1 - 4,1) | 5,8 | (5 - 6,7) |
| Vesícula y vías biliares | 1.454 | (1247 - 1679) | 6,0 | (5,2 - 7) | 1,8 | (1,6 - 2,1) | 2,8 | (2,5 - 3,3) | 5,0 | (4,3 - 5,7) |
| Páncreas | 3.954 | (3551 - 4387) | 16,4 | (14,7 - 18,2) | 5,7 | (5,1 - 6,3) | 8,6 | (7,8 - 9,5) | 14,0 | (12,6 - 15,5) |
| Laringe | 386 | (322 - 459) | 1,6 | (1,3 - 1,9) | 0,9 | (0,7 - 1,1) | 1,2 | (1 - 1,4) | 1,5 | (1,2 - 1,8) |
| Pulmón | 7.791 | (7164 - 8476) | 32,3 | (29,7 - 35,2) | 15,4 | (14,1 - 16,9) | 21,8 | (20 - 23,8) | 29,5 | (27,1 - 32,2) |
| Melanoma de piel | 3.672 | (3018 - 4402) | 15,2 | (12,5 - 18,3) | 8,6 | (7 - 10,3) | 11,3 | (9,2 - 13,6) | 13,9 | (11,5 - 16,7) |
| Mama | 32.953 | (27883 - 38550) | 136,8 | (115,8 - 160) | 72,9 | (60,9 - 86) | 98,9 | (82,9 - 116,5) | 123,5 | (104,5 - 144,5) |
| Cérvix Uterino | 1.972 | (1616 - 2374) | 8,2 | (6,7 - 9,9) | 5,2 | (4,2 - 6,4) | 6,7 | (5,4 - 8,1) | 7,6 | (6,2 - 9,1) |
| Cuerpo Uterino | 6.804 | (5720 - 8008) | 28,2 | (23,7 - 33,2) | 13,6 | (11,3 - 16,2) | 19,2 | (16 - 22,7) | 25,9 | (21,7 - 30,6) |
| Ovario | 3.645 | (3206 - 4124) | 15,1 | (13,3 - 17,1) | 7,6 | (6,7 - 8,7) | 10,6 | (9,2 - 12) | 13,7 | (12 - 15,5) |
| Riñón (sin pelvis) | 2.191 | (1846 - 2574) | 9,1 | (7,7 - 10,7) | 4,4 | (3,7 - 5,2) | 6,0 | (5,1 - 7,1) | 8,2 | (6,9 - 9,6) |
| Vejiga urinaria | 4.279 | (3180 - 5733) | 17,8 | (13,2 - 23,8) | 7,2 | (5,3 - 9,7) | 10,5 | (7,8 - 14,1) | 15,5 | (11,6 - 20,8) |
| Encéfalo y sistema nervioso | 2.152 | (1885 - 2443) | 8,9 | (7,8 - 10,1) | 4,9 | (4,3 - 5,6) | 6,3 | (5,5 - 7,2) | 8,2 | (7,2 - 9,4) |
| Tiroides | 4.180 | (3943 - 4429) | 17,4 | (16,4 - 18,4) | 12,2 | (11,5 - 12,9) | 15,0 | (14,1 - 15,9) | 16,6 | (15,7 - 17,6) |
| Linfoma de Hodgkin | 652 | (568 - 744) | 2,7 | (2,4 - 3,1) | 2,8 | (2,4 - 3,2) | 2,8 | (2,4 - 3,2) | 2,8 | (2,4 - 3,2) |
| Linfomas no hodgkinianos | 4.256 | (3824 - 4722) | 17,7 | (15,9 - 19,6) | 8,4 | (7,6 - 9,3) | 11,5 | (10,4 - 12,8) | 15,9 | (14,2 - 17,6) |
| Mieloma | 1.337 | (1096 - 1609) | 5,6 | (4,5 - 6,7) | 2,0 | (1,6 - 2,4) | 3,0 | (2,5 - 3,6) | 4,8 | (4 - 5,8) |
| Leucemias | 2.667 | (2193 - 3213) | 11,1 | (9,1 - 13,3) | 5,6 | (4,7 - 6,7) | 7,1 | (5,9 - 8,5) | 9,8 | (8,1 - 11,7) |
| Otros | 7.136 | (6401 - 7921) | 29,6 | (26,6 - 32,9) | 11,7 | (10,7 - 12,9) | 16,6 | (15 - 18,2) | 24,9 | (22,5 - 27,5) |
| Todos excepto piel no mel. | 117.196 | (111165 - 123959) | 486,5 | (461,5 - 514,6) | 233,0 | (219,7 - 247,8) | 321,6 | (303,6 - 341,7) | 434,0 | (411,6 - 459,1) |

TB: Tasa bruta. TAm: Tasa ajustada a la población estándar mundial. TAE: Tasa ajustada a la población estándar europea. TAne: Tasa ajustada a la nueva población estándar europea.
 IC95%: Intervalo de credibilidad o de confianza al 95%
 Todas las tasas están expresadas por 100.000 habitantes y año.

Tabla 2: Estimación de la incidencia de cáncer en España para el año 2020 en mujeres (REDECAN, 2020).

IV.1.1.2. Supervivencia

La supervivencia es el principal indicador de la efectividad del sistema asistencial en el control del cáncer. Se presenta como la proporción de casos, en porcentaje, que sobrevive cinco años desde el momento del diagnóstico pero, en muchos casos, también resulta útil conocer la supervivencia a uno y tres años, sobre todo en los de alta letalidad.

Los datos de supervivencia que se presentan son de base poblacional por lo que evitan los sesgos de selección de series asistenciales.

Las estimaciones de supervivencia para España en el estudio de supervivencia del período más reciente corresponden a las del proyecto EUROCARE-5 donde, en el caso de España, participaron nueve registros de cáncer de base poblacional que aportaron datos de 157.149 casos incidentes del período 2000-2007.

En las tablas 3 y 4 se presentan las tasas estimadas de supervivencia de los pacientes diagnosticados de cáncer en el período 2000-2007 en España por tipo de cáncer y por sexo. Se presentan las tasas de supervivencia observada a 5 años y las tasas de supervivencia relativa (ajustadas por otras causas de muerte) a 1, 3 y 5 años del diagnóstico con sus intervalos de confianza del 95%.

En hombres, la tasa de supervivencia observadas a 5 años para el total de cánceres excepto piel no melanoma fue del 41,2% mientras que la supervivencia relativa, es decir, eliminando el efecto de las otras causas de muerte, fue de 49,0%.

En mujeres los valores fueron más elevados; la supervivencia observada fue de 54% y la relativa de 59,4%.

La principal causa de la diferencia de supervivencia entre sexos es la diferente distribución de los casos incidentes por tipo tumoral (REDECAN, 2014).

| HOMBRES (15-99 años) | Casos | S. observada | | Supervivencia relativa | | | | | |
|----------------------------------|---------------|--------------|--------------|------------------------|--------------|------------------------|--------------|------------------------|--------|
| | | 5 Años | | 1 Año | | 3 Años | | 5 Años | |
| | | % | % | % | IC 95% | % | IC 95% | % | IC 95% |
| Cavidad oral y Faringe | 3.201 | 32,65 | 71,71 | (70,11 - 73,33) | 43,94 | (42,17 - 45,79) | 35,71 | (33,93 - 37,58) | |
| Esófago | 1.505 | 8,24 | 39,29 | (36,85 - 41,90) | 12,97 | (11,30 - 14,90) | 9,26 | (7,77 - 11,04) | |
| Estómago | 4.038 | 19,29 | 46,43 | (44,86 - 48,06) | 27,71 | (26,26 - 29,25) | 23,06 | (21,61 - 24,60) | |
| Colon | 8.295 | 45,09 | 75,62 | (74,63 - 76,63) | 61,61 | (60,41 - 62,83) | 55,05 | (53,72 - 56,42) | |
| Recto | 5.047 | 46,68 | 80,66 | (79,48 - 81,86) | 64,26 | (62,76 - 65,81) | 55,91 | (54,24 - 57,64) | |
| Colorectal | 13.230 | 45,66 | 77,42 | (76,65 - 78,20) | 62,49 | (61,55 - 63,45) | 55,32 | (54,26 - 56,39) | |
| Higado | 2.493 | 11,88 | 39,59 | (37,66 - 41,61) | 20,56 | (18,94 - 22,33) | 13,77 | (12,32 - 15,40) | |
| Vesícula y vías biliares | 815 | 15,07 | 42,03 | (38,64 - 45,72) | 24,00 | (21,00 - 27,43) | 18,49 | (15,62 - 21,91) | |
| Páncreas | 1.870 | 4,04 | 21,81 | (19,97 - 23,81) | 7,04 | (5,91 - 8,38) | 4,62 | (3,67 - 5,82) | |
| Laringe | 3.085 | 54,81 | 85,57 | (84,25 - 86,92) | 68,23 | (66,43 - 70,08) | 61,50 | (59,52 - 63,55) | |
| Pulmón | 14.759 | 8,62 | 36,73 | (35,94 - 37,54) | 14,00 | (13,42 - 14,6) | 9,97 | (9,44 - 10,53) | |
| Melanoma cutáneo | 1.344 | 68,59 | 94,11 | (92,60 - 95,65) | 84,34 | (81,95 - 86,8) | 78,18 | (75,28 - 81,19) | |
| Próstata | 18.418 | 68,63 | 94,82 | (94,39 - 95,25) | 88,57 | (87,90 - 89,25) | 84,48 | (83,62 - 85,35) | |
| Testículo | 694 | 94,02 | 98,05 | (96,97 - 99,14) | 95,12 | (93,42 - 96,86) | 94,99 | (93,19 - 96,83) | |
| Riñón | 2.788 | 50,93 | 75,43 | (73,75 - 77,14) | 63,77 | (61,80 - 65,80) | 58,66 | (56,50 - 60,90) | |
| Vejiga urinaria | 9.735 | 56,45 | 85,89 | (85,11 - 86,67) | 74,30 | (73,24 - 75,37) | 68,51 | (67,28 - 69,76) | |
| Encéfalo y SNC | 1.278 | 12,01 | 32,44 | (29,93 - 35,16) | 16,21 | (14,25 - 18,44) | 12,70 | (10,90 - 14,80) | |
| Tiroides | 365 | 78,27 | 90,14 | (86,95 - 93,45) | 86,41 | (82,57 - 90,42) | 82,46 | (78,00 - 87,18) | |
| Linfoma de Hodgkin | 528 | 80,45 | 90,92 | (88,39 - 93,52) | 85,82 | (82,68 - 89,07) | 82,88 | (79,40 - 86,52) | |
| Linfomas no hodgkinianos | 3.257 | 51,96 | 76,75 | (75,22 - 78,32) | 65,91 | (64,09 - 67,78) | 59,93 | (57,92 - 62,00) | |
| Mieloma | 902 | 26,55 | 69,41 | (66,28 - 72,69) | 45,79 | (42,30 - 49,56) | 31,70 | (28,32 - 35,49) | |
| Leucemia linfática crónica (LCL) | 837 | 59,43 | 90,12 | (87,74 - 92,55) | 80,18 | (76,79 - 83,73) | 71,98 | (67,95 - 76,26) | |
| Leucemia linfática aguda (LLA) | 138 | 31,76 | 53,12 | (45,28 - 62,33) | 36,05 | (28,65 - 45,37) | 33,63 | (26,19 - 43,19) | |
| Leucemia mielóide crónica (LMC) | 177 | 54,49 | 84,14 | (78,52 - 90,17) | 64,64 | (57,28 - 72,95) | 61,01 | (53,12 - 70,09) | |
| Leucemia mielóide aguda (LMA) | 583 | 17,12 | 36,00 | (32,21 - 40,24) | 20,47 | (17,30 - 24,22) | 18,99 | (15,84 - 22,75) | |
| Todos | 85.099 | 41,24 | 68,72 | (68,39 - 69,05) | 54,17 | (53,80 - 54,55) | 48,98 | (48,58 - 49,39) | |

Casos: Número de casos a riesgo. S.Observada: Tasas de supervivencia observadas a 5 años. Supervivencia relativa: Tasas de supervivencia relativa a 1, 3 y 5 años ajustadas por edad e intervalos de confianza al 95%
Fuente: Proyecto EUROCARE-5

Tabla 3: Supervivencia de cáncer en España por tipo de cáncer 2000-2007 en hombres (REDECAN, 2014).

| MUJERES (15-99 años) | Casos | Supervivencia relativa | | | | | | | |
|----------------------------------|--------|------------------------|-------|-----------------|-------|-----------------|-------|-----------------|--|
| | | S. observada | | 1 Año | | 3 Años | | 5 Años | |
| | | 5 Años | % | IC 95% | % | IC 95% | % | IC 95% | |
| Cavidad oral y Faringe | 701 | 48,56 | 77,53 | (74,35 - 80,85) | 59,79 | (56,00 - 63,85) | 53,56 | (49,53 - 57,91) | |
| Esófago | 225 | 11,02 | 40,73 | (34,64 - 47,9) | 15,08 | (10,84 - 20,98) | 12,16 | (8,20 - 18,04) | |
| Estómago | 2.266 | 21,91 | 47,37 | (45,29 - 49,55) | 29,43 | (27,48 - 31,51) | 25,42 | (23,47 - 27,53) | |
| Colon | 5.934 | 47,89 | 74,96 | (73,79 - 76,14) | 61,35 | (59,98 - 62,75) | 55,52 | (54,02 - 57,06) | |
| Recto | 2.852 | 47,30 | 78,62 | (77,03 - 80,25) | 61,99 | (60,04 - 64,01) | 54,24 | (52,12 - 56,46) | |
| Colorectal | 8.768 | 47,62 | 76,02 | (75,08 - 76,98) | 61,45 | (60,32 - 62,60) | 55,01 | (53,78 - 56,27) | |
| Hígado | 923 | 9,54 | 32,18 | (29,23 - 35,43) | 16,83 | (14,48 - 19,56) | 10,61 | (8,65 - 13,03) | |
| Vesícula y vías biliares | 1.148 | 9,69 | 28,02 | (25,46 - 30,83) | 14,15 | (12,13 - 16,50) | 11,70 | (9,77 - 14,02) | |
| Páncreas | 1.623 | 4,67 | 20,03 | (18,13 - 22,12) | 7,49 | (6,25 - 8,98) | 5,39 | (4,29 - 6,77) | |
| Laringe | 127 | 69,27 | 88,01 | (82,37 - 94,05) | 78,48 | (71,30 - 86,37) | 71,79 | (63,8 - 80,77) | |
| Pulmón | 1.997 | 14,18 | 43,06 | (40,90 - 45,33) | 20,80 | (19,03 - 22,74) | 15,29 | (13,66 - 17,11) | |
| Melanoma cutáneo | 1.766 | 82,68 | 97,24 | (96,30 - 98,20) | 92,08 | (90,51 - 93,67) | 88,68 | (86,74 - 90,66) | |
| Mama | 18.474 | 78,85 | 96,28 | (95,95 - 96,61) | 90,27 | (89,74 - 90,79) | 85,18 | (84,52 - 85,84) | |
| Cuello uterino | 1.347 | 63,42 | 86,81 | (84,95 - 88,71) | 72,04 | (69,55 - 74,61) | 66,06 | (63,35 - 68,88) | |
| Cuerpo uterino | 3.733 | 70,15 | 89,86 | (88,82 - 90,91) | 79,95 | (78,52 - 81,41) | 76,05 | (74,43 - 77,7) | |
| Ovario | 2.211 | 40,23 | 73,90 | (72,03 - 75,81) | 51,45 | (49,31 - 53,67) | 42,57 | (40,4 - 44,86) | |
| Riñón | 1.232 | 52,11 | 74,08 | (71,56 - 76,69) | 63,48 | (60,62 - 66,48) | 57,83 | (54,74 - 61,09) | |
| Vejiga urinaria | 1.618 | 55,90 | 81,88 | (79,83 - 83,99) | 70,62 | (68,04 - 73,3) | 66,83 | (63,91 - 69,89) | |
| Encéfalo y SNC | 1.110 | 11,30 | 30,68 | (28,06 - 33,56) | 15,86 | (13,81 - 18,21) | 11,69 | (9,86 - 13,86) | |
| Tiroides | 1.369 | 89,91 | 95,6 | (94,44 - 96,77) | 94,07 | (92,64 - 95,51) | 92,52 | (90,85 - 94,23) | |
| Linfoma de Hodgkin | 348 | 86,24 | 95,90 | (93,71 - 98,14) | 90,71 | (87,49 - 94,04) | 88,09 | (84,38 - 91,96) | |
| Linfomas no hodgkinianos | 2.663 | 56,18 | 77,53 | (75,87 - 79,21) | 67,16 | (65,22 - 69,15) | 62,37 | (60,25 - 64,56) | |
| Mieloma | 839 | 28,67 | 70,49 | (67,32 - 73,8) | 44,60 | (41,10 - 48,40) | 32,71 | (29,25 - 36,57) | |
| Leucemia linfática crónica (LLC) | 560 | 61,70 | 91,83 | (89,16 - 94,58) | 81,12 | (77,14 - 85,3) | 72,94 | (68,19 - 78,01) | |
| Leucemia linfática aguda (LLA) | 111 | 24,32 | 42,84 | (34,48 - 53,23) | 30,39 | (22,81 - 40,5) | 25,27 | (18,05 - 35,38) | |
| Leucemia mieloide crónica (LMC) | 140 | 61,52 | 80,35 | (73,70 - 87,62) | 70,68 | (63,04 - 79,24) | 65,19 | (56,94 - 74,64) | |
| Leucemia mieloide aguda (LMA) | 445 | 23,20 | 39,29 | (34,93 - 44,19) | 26,32 | (22,41 - 30,91) | 24,56 | (20,69 - 29,16) | |
| Todos | 56.296 | 53,97 | 75,77 | (75,40 - 76,14) | 64,42 | (63,99 - 64,85) | 59,42 | (58,95 - 59,88) | |

Casos: Número de casos a riesgo. S.Observada: Tasas de supervivencia observadas a 5 años. Supervivencia relativa: Tasas de supervivencia relativas a 1, 3 y 5 años en intervalos de confianza al 95%
Fuente: Proyecto EUROCARE-5

Tabla 4: Supervivencia de cáncer en España por tipo de cáncer 2000-2007 en mujeres (REDECAN, 2014).

Los datos elaborados por REDECAN, correspondientes a 2008-2013 indican que la supervivencia neta a 5 años de los pacientes diagnosticados en este periodo en España fue de 55,3% en los hombres y de 61,7% en las mujeres. Esta diferencia se debe probablemente a que determinados tumores son más frecuentes en un sexo que en otro, ya que las diferencias más importantes en supervivencia se deben al tipo tumoral.

En los hombres, la supervivencia neta estandarizada por edad fue del 90% en los cánceres de próstata y de testículo y de 86% en el de tiroides, mientras que fue del 7% en el cáncer de páncreas, del 13% en el de pulmón y en el de esófago y del 18% en el de hígado.

En las mujeres, el cáncer de tiroides tuvo una supervivencia neta de 93%, el melanoma cutáneo del 89% y el de mama del 86%, mientras que en el cáncer de páncreas fue del 10%, en los de hígado y esófago del 16% y en el de pulmón del 18%.

Todos estos datos se recogen en la tabla 5.

| TIPO DE CÁNCER | HOMBRES | | MUJERES | |
|--------------------------------|--------------|---------|--------------|---------|
| | S. OBSERVADA | S. NETA | S. OBSERVADA | S. NETA |
| Cavidad oral y faringe | 34,0 | 38,2 | 52,8 | 57,2 |
| Esófago | 11,8 | 13,1 | 15,0 | 15,7 |
| Estómago | 23,3 | 26,0 | 28,4 | 30,3 |
| Colon | 55,5 | 63,1 | 58,8 | 63,9 |
| Recto | 53,3 | 60,4 | 58,1 | 62,7 |
| Hígado | 16,4 | 17,9 | 15,5 | 16,2 |
| Vesícula y vías biliares | 15,4 | 21,8 | 14,0 | 18,8 |
| Páncreas | 6,7 | 7,2 | 9,6 | 10,0 |
| Laringe | 52,5 | 60,0 | 60,5 | 66,1 |
| Bronquios y pulmón | 11,6 | 12,7 | 16,8 | 17,6 |
| Melanoma cutáneo | 75,8 | 82,3 | 84,6 | 88,9 |
| Mama | | | 78,4 | 85,5 |
| Cuello uterino | | | 63,4 | 65,5 |
| Cuerpo uterino | | | 68,9 | 74,0 |
| Ovario y anejos | | | 38,9 | 40,9 |
| Próstata | 78,9 | 89,8 | | |
| Testículo | 86,0 | 89,2 | | |
| Riñón | 57,6 | 64,8 | 61,6 | 65,8 |
| Vejiga urinaria | 64,9 | 73,8 | 69,4 | 75,9 |
| Encéfalo | 20,5 | 20,8 | 24,0 | 24,2 |
| Tiroides | 80,9 | 86,1 | 89,6 | 93,1 |
| Linfoma de Hodgkin | 77,5 | 80,6 | 81,5 | 82,6 |
| Linfomas no hodgkinianos | 55,5 | 62,4 | 64,2 | 68,4 |
| Mieloma múltiple | 40,4 | 44,8 | 48,2 | 51,2 |
| Leucemia linfóide crónica | 68,3 | 77,7 | 74,1 | 80,7 |
| Leucemia mieloide aguda | 18,3 | 19,2 | 24,3 | 24,9 |
| Todos excepto piel no melanoma | 48,9 | 55,3 | 57,4 | 61,7 |

Fuente: Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).

Tabla 5: Supervivencia observada y neta a cinco años de los tumores más frecuentes en España (SEOM, 2020).

La supervivencia de los pacientes con cáncer en España es similar a la de los países de nuestro entorno. Se estima que se ha duplicado en los últimos 40 años y es probable que, aunque lentamente, continúe aumentando en los próximos años (SEOM, 2020).

IV.1.1.3. Prevalencia

La prevalencia es la proporción de la población que está sujeta a esta enfermedad en un período o en un momento determinado e incluye a todas las personas que, habiendo sido diagnosticadas de esta enfermedad, están vivas ya sea en estado de curación o no.

Se encuentra determinada por la supervivencia por lo que, será más elevada en los tumores con mayor supervivencia.

En las figuras 3 y 4 se representa la estimación de la prevalencia en España para el año 2018 diferenciada por sexos.

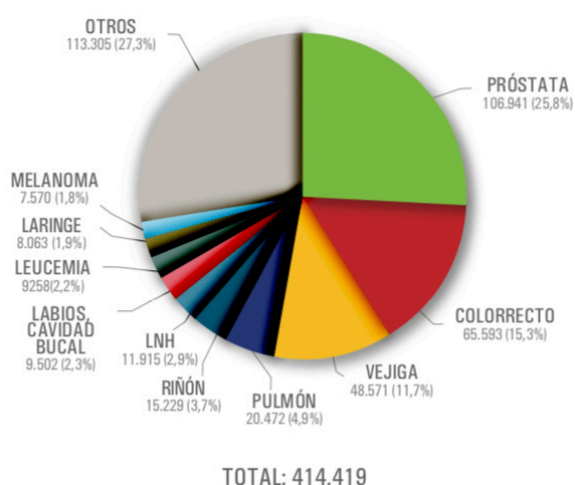


Figura 3: Prevalencia a 5 años de tumores en hombres en España para 2018 (SEOM, 2020).

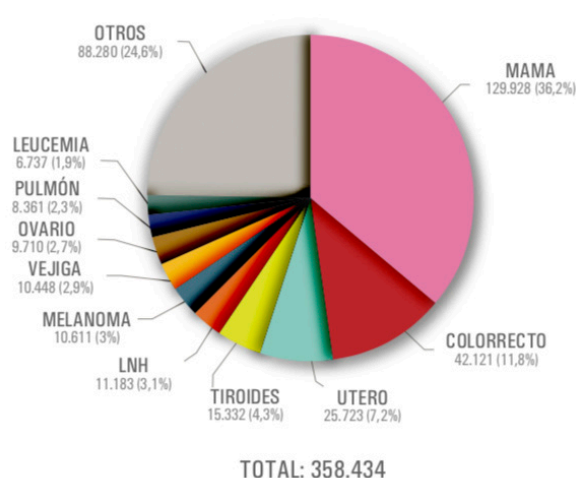


Figura 4: Prevalencia a 5 años de tumores en mujeres en España para 2018 (SEOM, 2020).

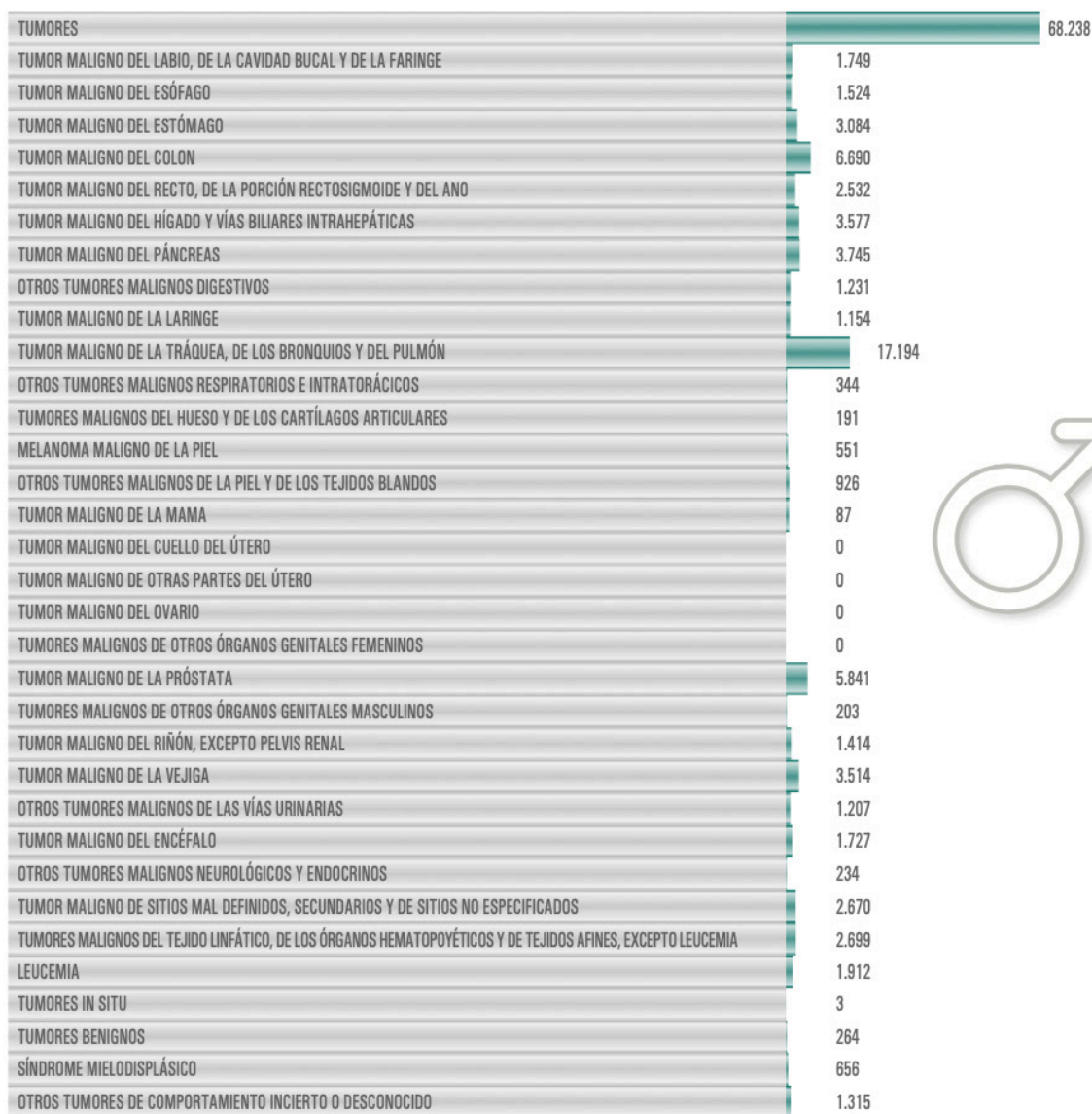
IV.1.1.4. Mortalidad

La mortalidad hace referencia al número de fallecimientos por cáncer en un período de tiempo determinado (generalmente un año) en un número determinado de habitantes (REDECAN, 2014).

De acuerdo con la última información proporcionada por el Instituto Nacional de Estadística en diciembre de 2019, los tumores constituyen la segunda causa de muerte en España (26,4% de los fallecidos) por detrás de las enfermedades del sistema circulatorio. Los fallecimientos por tumores disminuyeron un 1,3% en 2018.

El cáncer de pulmón fue el tumor responsable del mayor número de muertes y el cáncer colorrectal fue el segundo.

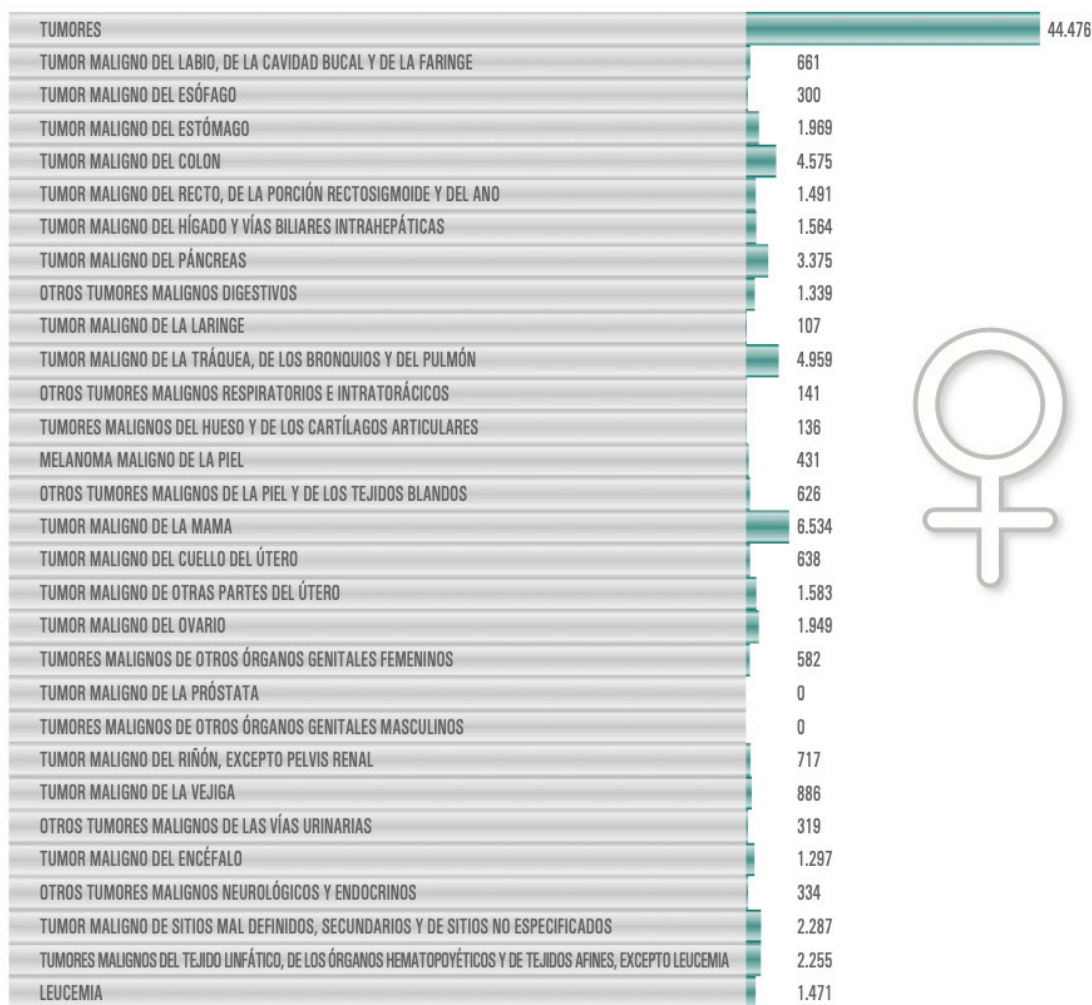
Entre los hombres, los responsables del mayor número de fallecimientos fueron el cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal como se observa en la figura 5.



Fuente INE.

Figura 5: Fallecimientos por tumores en hombres en España en 2018. (SEOM, 2020).

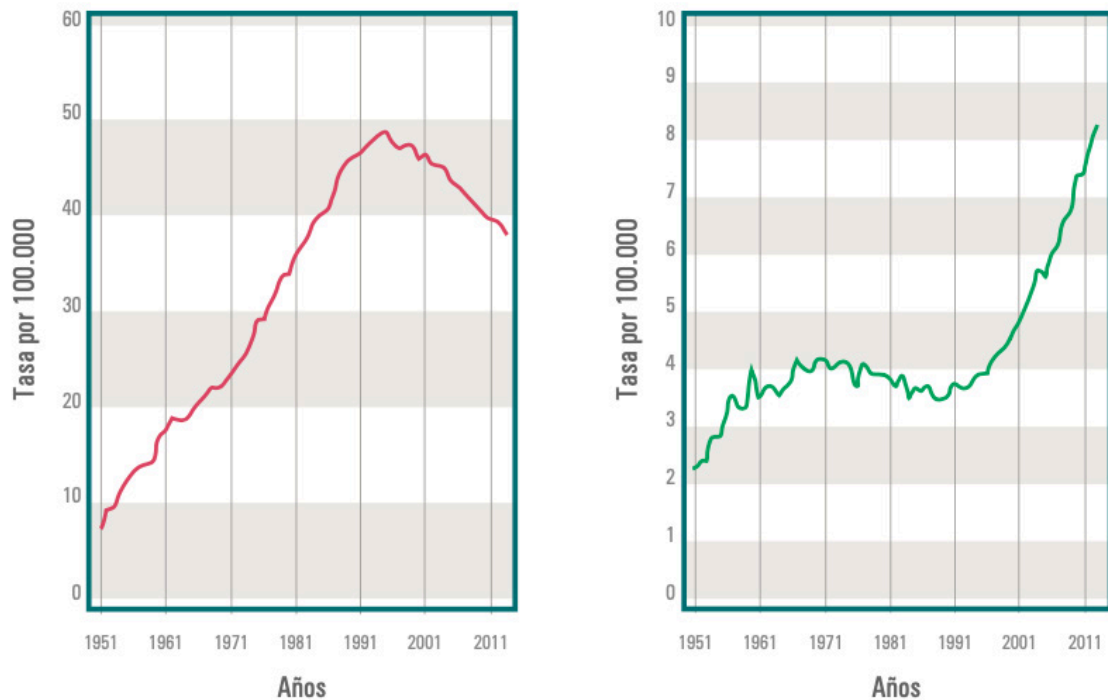
En mujeres, los tumores responsables del mayor número de muertes en España fueron los de mama y pulmón. Se identifican los efectos de la incorporación de la mujer al hábito tabáquico ya que el cáncer de pulmón con 4.959 muertes continúa aumentando (+2,2%) y por segundo año consecutivo desplazó al cáncer de colon (4.575; -5,3%) como la segunda causa de muerte por tumores en mujeres. Todo esto se puede observar en la figura 6.



Fuente INE.

Figura 6: Fallecimientos por tumores en mujeres en España en 2018 (SEOM, 2020).

De forma general, la mortalidad del cáncer en España ha experimentado un fuerte descenso en las últimas décadas; lo que refleja la mejora de la supervivencia gracias a las actividades preventivas, campañas de diagnóstico precoz o los avances terapéuticos. Sin embargo, este descenso no es uniforme ya que, por ejemplo, la mortalidad en mujeres por cáncer de pulmón ha experimentado un aumento en los últimos años debido a la incorporación más tardía de la mujer al hábito tabáquico; mientras que la mortalidad por cáncer de páncreas se ha incrementado, tanto en hombres como en mujeres, debido al aumento de su incidencia.



Fuente: IARC. 19.01.2019.

Figura 7: Mortalidad por edad en cáncer de pulmón en España. Hombres (izquierda) y Mujeres (derecha) (SEOM, 2020).

IV.1.2. Tipos de Cáncer

A través del término “cáncer” se engloban un gran número de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales, que se dividen y crecen sin control en cualquier parte del cuerpo. Esta multiplicación incontrolada provoca unas masas conocidas como tumores o neoplasias.

El tipo de cáncer se define, entre otras cosas, por el tejido u órgano en el que se formó. Así, desde una perspectiva estricta podríamos establecer tantos tipos de cáncer como enfermos ya que, cada uno presentará sus alteraciones moleculares y celulares específicas.

En rasgos generales, los podemos agrupar en:

- **Carcinomas:** Se originan a partir de células epiteliales (células que tapizan la superficie de órganos, glándulas o estructuras corporales) y representan el 80% del total. Dentro de este grupo encontramos el cáncer de pulmón, mama, colon, próstata, páncreas o estómago, entre otros.
- **Sarcomas:** Se forman a partir del llamado tejido conectivo o conjuntivo, del que derivan los músculos, los huesos, los cartílagos o el tejido graso. Los más frecuentes son los sarcomas óseos.
- **Leucemias:** Se originan en la médula ósea, que es el tejido encargado de mantener la producción de glóbulos rojos, blancos y plaquetas. Las alteraciones en estas células pueden producir anemia, infecciones y alteraciones de la coagulación.
- **Linfomas:** Se desarrollan a partir de tejido linfático como el que encontramos en ganglios y órganos linfáticos.

El cáncer se extiende a los tejidos u órganos vecinos a través de un proceso de “invasión local”. Además, pueden invadir los vasos sanguíneos y linfáticos, y viajar a través de ellos hasta otros órganos o tejidos distantes en los que puede implantarse. Estos nuevos focos se conocen como “metástasis” en contraposición al foco inicial del tumor llamado “primario” (Puente et al. 2017).

IV.1.2.1. Carcinomas

CÁNCER DE MAMA

Aparece en mujeres y hombres, si bien más del 99% de los casos ocurren en mujeres. La edad de mayor incidencia se encuentra por encima de los 50 aunque un 10% se diagnostica en menores de 40 años.

Las causas no están muy definidas pero se han identificado numerosos factores de riesgo, la mayoría relacionados con los antecedentes reproductivos que modulan la exposición hormonal durante la vida (aparición temprana de la primera regla, menopausia tardía o el uso de terapia hormonal sustitutiva después de la menopausia).

El principal objetivo en los últimos años ha sido intentar conseguir un diagnóstico precoz ya que el pronóstico de esta patología depende de la extensión de la enfermedad en el momento de la detección (Santaballa, 2017).

Dentro de la fisiopatología, diferenciamos:

- Carcinomas in situ o no invasivos:
 - Ductal (DCIS) que es una lesión precancerosa que puede evolucionar hacia un tumor infiltrante.
 - Lobulillar (LCIS) que no se trata de una lesión premaligna sino de un marcador de riesgo para la aparición de un carcinoma infiltrante.
- Carcinomas invasivos:
 - Ductales: Carcinoma ductal infiltrante (70%), que presenta un peor pronóstico; Carcinoma ductal tubular, mucinoso, papilar o el medular que presenta mejor pronóstico.
 - Lobulillares: Carcinoma lobulillar infiltrante que es el segundo tumor de mama más común.

En cuanto al tratamiento, depende del estadio de la enfermedad (tamaño tumoral, afectación ganglionar, presencia de metástasis) y de las características histológicas del tumor como la presencia o ausencia de receptores hormonales o el índice de proliferación del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2) (Alcalá Sanz et al. 2014).

CÁNCER DE COLON Y RECTO

Los tumores malignos colorrectales pueden originarse en cada una de las tres capas: mucosa, muscular y serosa. El adenocarcinoma es el cáncer colorrectal más frecuente y se origina en las glándulas.

Predomina en personas mayores, siendo la edad media de presentación los 70-71 años; la mayor parte de los pacientes tienen más de 50 años en el momento del diagnóstico. Sin embargo, puede aparecer en personas jóvenes afectando por igual a hombres y a mujeres.

No están definidas las causas de su aparición aunque se han descrito factores de riesgo que predisponen o aumentan las probabilidades de sufrir esta patología.

Las alteraciones del ritmo intestinal, dolor abdominal y rectorragia o hematoquecia (sangre mezclada con las heces) son síntomas que pueden hacer sospechar la presencia de un cáncer colorrectal.

El patrón de crecimiento comienza con una extensión local en la que el cáncer se desarrolla en todas direcciones. Continúa una infiltración linfática debido a la capacidad de las células para emigrar hacia los ganglios a través de los vasos linfáticos. Si estas células cancerígenas alcanzan el torrente circulatorio, pueden depositarse en otros órganos dando lugar a una diseminación hematológica. En otras ocasiones, las células cancerígenas pueden descamarse del tumor y depositarse en la superficie de otros órganos dando lugar a las siembras peritoneales (Grávalos et al. 2017).

Según el estadiaje se establece la siguiente clasificación:

- Estadio I: Alteración local sin invasión de la mucosa muscular.
- Estadio II: Invasión de la mucosa muscular, sin propagación extra-colónica.
- Estadio III: Implicación de algún nódulo linfático.
- Estadio IV: Desarrollo de metástasis en diversas localizaciones. Las más frecuentes son hígado, pulmón y óseas (Acuña Vega et al. 2014).

Los tres tipos de tratamiento serán la cirugía, quimioterapia estándar asociado a los anticuerpos monoclonales (AM) e ITK y la radioterapia (RT). En los casos de mal pronóstico suele recurrirse a combinaciones de los tres tratamiento anteriores (Grávalos et al. 2017).

CÁNCER DE PULMÓN

Al igual que las otras neoplasias, el cáncer de pulmón comienza con la transformación de las células normales en tumorales a nivel del epitelio que reviste todo el árbol respiratorio, desde la tráquea hasta el bronquiolo terminal. Este tipo de cáncer siempre es tratable, independientemente del tamaño, la localización y el grado de diseminación. Sin embargo, el resultado a largo plazo no es muy favorable cuando el estado del cáncer es más avanzado.

Los factores de riesgo más relacionados son: Tabaco (la mayoría de los cánceres de pulmón se producen en personas que fuman), asbestos (cristales que se originan en muchos tipos de rocas y que se utilizan como aislantes o como material de construcción a prueba de incendios) y el radón (gas invisible e inodoro que está presente de forma natural en ciertos suelos y rocas).

Suele caracterizarse por la aparición de sintomatología y la producción de líquidos que se acumulan en el pulmón o en el espacio alrededor del mismo. La presencia del tumor impide el intercambio de oxígeno y anhídrido carbónico, obstaculizando el flujo de aire y provocando cansancio, tos seca con flema o sangre, dificultad para respirar o dolor (Cobos, 2017).

Se diferencia dos grandes grupos según las características histológicas, curso clínico y respuesta al tratamiento.

- Carcinoma de pulmón de células no pequeñas o no microcítico (CPNM): Representa el 85% del total del cáncer de pulmón siendo un grupo muy heterogéneo. Se puede diferenciar el carcinoma de células escamosas o epidermoide y el carcinoma no escamoso no epidermoide que se divide en adenocarcinoma y carcinoma de células grandes.
- Carcinoma de pulmón de células pequeñas o microcítico (CPM): Representa el 15% del cáncer de pulmón y, en su mayoría, se diagnostican como carcinoma indiferenciado de células pequeñas presentando una histología mixta entre el carcinoma microcítico y el no microcítico (López Vallejo et al. 2014).

CÁNCER DE OVARIO

Se pueden diferenciar tres tipos de cáncer de ovario: epitelial, de células germinales y del estroma. El cáncer epitelial es la segunda neoplasia dentro del aparato genital femenino tras el cáncer de endometrio.

Presenta una elevada mortalidad debido a la ausencia de síntomas específicos al inicio y de métodos de detección precoz. A diferencia de otros tumores, el estadiaje de este tumor se realiza de forma quirúrgica para visualizar de forma directa toda la cavidad abdominal.

Para el tratamiento se requiere una combinación de cirugía y quimioterapia. Normalmente se realiza una extirpación quirúrgica de todo el tumor visible y posteriormente se plantea el resto del tratamiento en base a las conclusiones de la cirugía (Campo, 2017).

CÁNCER GÁSTRICO

Se produce como consecuencia de un crecimiento incontrolado de las células del estómago. Pueden originarse en las tres capas: mucosa, muscular y serosa. El más frecuente es el adenocarcinoma que se origina en las glándulas. Hay otros tipos menos frecuentes como el tumor del estroma gastrointestinal (GIST) cuyo diagnóstico y tratamiento son diferentes. En general, pueden no aparecer síntomas hasta estadios avanzados de la enfermedad y, si aparecen, suele ser muy generales como pérdida de peso, dolor abdominal o cambios en el ritmo intestinal.

Para la elección del tratamiento se deben tener en cuenta factores dependientes del paciente, del tumor y del tratamiento. Como en la mayoría de los tumores, los pilares del tratamiento se basan en cirugía, quimioterapia y Rt, requiriendo en muchos casos el enfoque multidisciplinar (Grávalo et al. 2017).

CÁNCER DE VEJIGA

Es un tumor mucho más frecuente de lo que se puede llegar a mostrar en las estadísticas. Esto puede deberse a que la mayoría de los casos se detectan de forma precoz pudiendo curarse con cirugías más o menos extensas. Sin embargo, cuando el tumor se encuentra más avanzado la curación puede ser mucho más compleja. La hematuria suele ser el síntoma más importante junto con otra sintomatología relacionada con molestias urinarias.

El tratamiento varía mucho en función del estadio tumoral. En estadios precoces se realiza la extirpación del tumor por cistoscopia o RTU. En el caso de estadios más avanzados puede recurrirse a cirugías más radicales o tratamientos conservadores mediante el uso de quimioterapia (Rodríguez Moreno, 2017).

CÁNCER DE PRÓSTATA

La próstata es una glándula del sistema reproductor masculino localizada debajo de la vejiga. El cáncer de próstata se desarrolla de forma mayoritaria en hombres de edad avanzada, debido al aumento de tamaño de la próstata que puede causar un bloqueo de la uretra o la vejiga. El problema se conoce como hiperplasia benigna de próstata y cursa con sintomatología similar a las primeras fases del cáncer de próstata.

En caso de una localización concreta del tumor, el tratamiento suele realizarse con cirugía y Rt, ésta última pudiendo acompañarse de hormonoterapia. Cuando el tumor se encuentra en estadios más avanzados, el tratamiento suele estar relacionado con tratamientos hormonales o quimioterapia (González del Alba et al. 2017).

CÁNCER DE PÁNCREAS

Suele originarse en la cabeza del páncreas en el 60% de los casos. El síntoma más frecuente es la ictericia acompañada de alteraciones en las cifras de glucosa en sangre. Es fundamental establecer las características resecables del tumor ya que, aquellos tumores resecables presentan un crecimiento local y permiten una extirpación completa del mismo. Por el contrario, los tumores avanzados o metastásicos son aquellos que se diagnostican cuando ya invade vasos sanguíneos u órganos, haciendo imposible la extirpación total del tumor mediante cirugía.

El tratamiento básico del cáncer de páncreas es la cirugía. La quimioterapia se puede utilizar como tratamiento complementario a la resección o si el tumor es metastásico y la cirugía no consigue controlar su avance. Esto mismo ocurre con el uso de la Rt (Macarulla, 2017).

HEPATOCARCINOMA

Se localiza en el hígado y su mecanismo fundamental de diseminación es mediante las venas portas y hepáticas. La mayor parte de los hepatocarcinomas se relacionan con procesos de cirrosis donde las células dañadas del hígado son reemplazadas por tejido cicatricial. Así, las infecciones crónicas por el virus de la hepatitis B y C son dos factores asociados de forma frecuente al hepatocarcinoma.

El tratamiento es objeto de estudio mediante el desarrollo de ensayos clínicos. Las recomendaciones se determinan en función de la extensión tumoral, el estado general del paciente o el grado de alteración de la función hepática.

En estadios precoces se recurre a la cirugía y al tratamiento percutáneo con finalidad curativa. En casos más avanzados se recurre a quimioterapia con fines paliativos (Gallego, 2017).

MELANOMA

Se trata de un tumor maligno originado en los melanocitos. La mayoría se localizan en la piel aunque también se pueden encontrar en mucosas, retina o meninges. El diagnóstico precoz es fundamental para conseguir la curación del tumor.

El tratamiento se basa en tres opciones principales: cirugía, tratamiento adyuvante y tratamiento del proceso metastásico.

Cuando el tumor está limitado a la zona de la epidermis, el tratamiento más eficaz es la extirpación quirúrgica. Dependiendo del pronóstico establecido después de la cirugía y de la posibilidad de recaídas, se establecerá el tratamiento adyuvante.

Cuando el melanoma se encuentra en fase metastásica se llevará a cabo el tratamiento con AM o con inmunoterapia en base al estado mutacional del protooncogen B-Raf (BRAF) u otros genes que se han relacionado con la presencia de melanoma metastásico (Martínez Jáñez 2017).

TUMORES CEREBRALES

Se trata de una masa que crece dentro del cerebro. Se puede originar en el propio cerebro o puede ser consecuencia de metástasis de tumores originados en otro órganos. Debido a la poca capacidad de expansión del cerebro, la sintomatología de un tumor cerebral se presenta de forma rápida y brusca. Relacionándose de forma directa con la zona del cerebro en el que se encuentra la masa tumoral, existen diferentes tipos histológicos como los astrocitomas, glioblastomas, meningiomas...

El tratamiento específico consistirá en cirugía con o sin Rt, Rt si no es posible la cirugía y, en algunos casos también puede estar indicada la quimioterapia (Pérez Segura 2017).

IV.1.2.2. Leucemias

El término leucemia hace referencia a un tipo de neoplasia en el que existe una proliferación maligna de los leucocitos. Podemos diferenciar las mielocíticas y las linfocíticas y, ambas, pueden ser agudas o crónicas.

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Neoplasia de células mieloides que se produce por transformación y proliferación clonal de progenitores inmaduros que desplazan e inhiben el crecimiento de la hematopoyesis normal. Se manifiesta con signos y síntomas relacionados con la ineficacia de la hematopoyesis (infección, hemorragia y alteraciones en el transporte de oxígeno) y generales como dolor óseo, cansancio o fatiga. El tratamiento se basa en poliquimioterapia dividido en dos fases: Inducción a la remisión y post-remisión.

LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA

Proliferación neoplásica clonal de células linfoides inmaduras del sistema hematopoyético. Es similar a la anterior, pero se caracteriza por la infiltración en diferentes tejidos, la invasión del SNC, masa mediastínica o líquido pleural y la implicación testicular. Es una enfermedad básicamente infantil que se trata con cuatro fases: Inducción, intensificación (consolidación), mantenimiento y profilaxis del SNC.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Síndrome mieloproliferativo caracterizado por una proliferación monoclonal mieloide que involucra a la “stem cell” provocando una marcada leucocitosis y una afectación de otras líneas celulares. Se caracteriza por presentar tres fases: crónica, acelerada y blástica. El objetivo del tratamiento es conseguir un control de la enfermedad, intentando mejorar la calidad de vida y la supervivencia.

LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA

Síndrome linfoproliferativo que cursa con una proliferación y acumulación de linfocitos B de aspecto maduro pero biológicamente inmaduro. Dependiendo de la acumulación de linfocitos B en médula, ganglios y otros tejidos aparecen unas manifestaciones clínicas u otras. No existe un tratamiento curativo por lo que el objetivo terapéutico será la paliación de los síntomas y la prolongación de la supervivencia (Sala et al 2002).

IV.1.2.3. Linfomas

LINFOMA NO HODGKIN

Grupo heterogéneo de neoplasias linfoides, en su mayoría desconocidas, con una clasificación compleja en función de las células B o T afectadas establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se diferencian los linfomas indolentes caracterizados por el largo período de tiempo que transcurren desde la aparición del tumor hasta su diagnóstico y los linfomas agresivos que presentan una alta sensibilidad a los citostáticos existiendo un alto porcentaje de curación. El tratamiento de elección depende de la histología del tumor, su grado de extensión, el estado general, la edad y otros factores pronóstico.

LINFOMA HODGKIN

Se caracteriza por unas células conocidas como células de sternberg que se originan a partir de los linfocitos B de los ganglios linfáticos. El objetivo de la terapia es la curación que se puede conseguir con varias estrategias (Sala et al. 2002).

IV.1.3.- Paciente oncológico.

La curación del proceso neoplásico no siempre es posible, por lo que en los últimos años se busca mejorar el conocimiento del cáncer para permitir una mayor supervivencia. Ante la incapacidad de los tratamientos en prolongar la supervivencia de forma significativa, han cobrado importancia aquellos parámetros relacionados con el bienestar físico y mental del paciente.

Para poder actuar sobre estos parámetros, es fundamental saber la complejidad de este tipo de pacientes ya que se une el diagnóstico de la patología asociado a unos síntomas físicos y psíquicos con los efectos adversos que puede ocasionar el inicio del tratamiento quimioterápico (Ferriols et al. 1995).

Entre la sintomatología más frecuente se describen:

IV.1.3.1. Dolor

Se define como “una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a daño tisular real o potencial, o bien descrita en términos de tal daño”. Esta definición confiere una visión multidimensional al dolor, entendiéndolo no solo como una sensación debida a la estimulación de los nociceptores sino que también se implica la existencia de un factor emocional.

La presencia del dolor dentro del proceso oncológico es muy variable y depende del tipo y de la extensión de la enfermedad; además de la tolerancia individual al dolor de cada persona. Se calcula que el dolor es el síntoma principal en el 40% de los pacientes oncológicos en tratamiento y el 75% en enfermedad avanzada. El dolor oncológico, desde el punto de vista fisiopatológico, se clasifica en:

- Dolor somático: Producido por la afectación de órganos densos (huesos, músculos y tejidos celulares subcutáneos). Se caracteriza por estar localizado en la zona afectada y responder de forma adecuada a los analgésicos no opioides y opioides. Un ejemplo sería el dolor producido por una metástasis ósea.
- Dolor visceral: Provocado por infiltración, compresión, distensión, tracción o isquemia de víscera. Se expresa como dolor continuo o cólico que se localiza en una zona cutánea amplia. Responde a antiinflamatorios no esteroideos (AINES), opioides y fármacos espasmolíticos cuando hay un componente cólico.
- Dolor neuropático: Se produce por daño neural sobre el SNC o SNP por compresión, infiltración tumoral, traumatismo o lesiones químicas. Va acompañado de disestesias, hiperalgesia y dificultad para dormir.
- Mixto: coexistencia de varios mecanismos anteriormente expuestos en un mismo paciente.

El tratamiento farmacológico del dolor oncológico se basa en la utilización de la escalera analgésica de la OMS recogida en la tabla 6.

| Primer Escalón | Segundo escalón | Tercer escalón | Cuarto escalón |
|--|---|---|--------------------------------------|
| Fármacos no opioides Paracetamol AINES | Opioides menores Codeína Dihidrocodeína Tramadol | Opioides mayores Morfina Fentanilo Oxicodona Metadona | Técnicas analgésicas invasivas |
| Dolor Leve Eva<4 | Dolor moderado Eva<7 | Dolor intenso EVA>7 | Dolor no controlado |

AINE: antiinflamatorio no esteroideos. EVA: Escala visual analgésica.

Tabla 6: Escala analgésica proporcionada por la OMS (López Dolán et al. 2014).

Como norma general, debemos considerar que:

- El aumento a un escalón posterior depende del fallo en el escalón anterior.
- Si hay fallo en un fármaco de un determinado escalón, no se conseguirá mejoría cambiando a otro fármaco del mismo escalón (salvo en el caso de los opiáceos).
- Cuando se sube de escalón debe mantenerse siempre el co-analgésico.

A la hora de establecer el tratamiento farmacológico en un paciente oncológico es fundamental la valoración clínica del dolor tanto al inicio como durante el proceso y tras la aparición de nuevos signos y síntomas. Los elementos que integran esta valoración son:

- Localización del dolor.
- Intensidad actual, mínima y máxima y promedio de los últimos dos días.
- Promedio del número de crisis de dolor al día en los últimos dos días.
- Interferencia con la actividad y el dormir.
- Factores pronóstico de control: Según la Edmonton Staging System (ESS), existen factores según el dolor se encuentre en el estadio I o II (Alarcón-Payer et al. 2014).

IV.1.3.2. Cansancio o astenia

Se define como la sensación de agotamiento físico, emocional y mental persistente pudiendo estar producido por la propia enfermedad o por sus tratamientos. Los pacientes lo consideran uno de los efectos secundarios más molestos ya que tiene un importante perfil psicológico que lleva a la falta de motivación, desgana, irritabilidad o abandono de las relaciones sociales.

Puede aparecer hasta en el 90% de los pacientes y persiste durante meses o años tras finalizar el tratamiento.

El tratamiento se puede enfocar desde varios puntos de vistas: Medidas farmacológicas, ejercicio que permite aumentar la actividad física y conseguir una reducción real del cansancio (es recomendable la realización de ejercicios suaves de forma diaria como caminar, bicicleta estática o natación), control nutricional adecuado y medidas psicosociales (Blasco et al. 2013).

IV.1.3.3. Síntomas gastrointestinales

Son uno de los síntomas más comunes presentando diferentes formas de manifestación:

- Náuseas y vómitos: suelen aparecer en la mayoría de los pacientes y se debe comprobar si existe un desencadenante único. Afecta a la calidad de vida y puede llevar a un abandono de la terapia oncológica. Aunque se han realizado numerosos estudios sobre su fisiología, su origen es desconocido. Son desencadenados por estímulos en el tubo digestivo (activación de receptores de serotonina, neurokinina 1 y colecistoquinina), en el tronco cerebral (5-hidroxitriptamina, neurokinina-1 y dopamina) y en el SNC. Se han descrito diferentes tipos de vómitos en función de la fase en la que se producen:

Vómitos agudos: pocas horas después de administrarse la quimioterapia. Alcanzan su máxima expresión a las 4-6 horas, desapareciendo a las 24 horas.

Vómitos retardados o diferidos: se producen después de la fase aguda y llegan al máximo en 2-3 días. Son de menor intensidad pero suelen tener una mayor duración y son más difíciles de controlar.

Vómitos de anticipación: producidos antes de administrarse la quimioterapia, con-

secuencia de una respuesta condicionada asociada a una mala experiencia previa en el control de las náuseas y vómitos.

Emesis irruptiva: Vómitos que ocurren a pesar del tratamiento preventivo y obligan al rescate con antieméticos.

Vómitos refractarios: Presencia de náuseas o vómitos durante la quimioterapia a pesar de recibir una profilaxis y un tratamiento de rescate adecuados.

Es importante tener en cuenta esta toxicidad a la hora de establecer un esquema de quimioterapia. Para calcular el potencial emetógeno de una combinación de fármacos debe identificar el agente que, administrado en monoterapia, tiene mayor poder emetógeno y, posteriormente, valorar la contribución del resto de citostáticos al potencial emetógeno del esquema.

El tratamiento se basa en el control neuroquímico de los vómitos, bloqueando los receptores de dopamina, serotonina y neurocinina a nivel periférico y central (Cortiñas Villazón et al. 2014).

En la tabla 7 se hace referencia a las terapias más utilizadas en función de la fase aguda o retardada del vómito.

| RIESGO EMÉTICO | FASE AGUDA | FASE RETARDADA |
|----------------|---|---|
| Alto | Día 1: Antagonista 5-HT ₃ + Dexametasona + Antagonista NK1. Dexametasona: 12mg VO/VI Antagonista NK1: Aprepitant 125mg VO. Fosaprepitant 115mg VI/150mg VO | Días 2-4: Dexametasona días 2-4 + Antagonista NK1 días 2-3. Dexametasona: - 8mg VO días 2-4 si aprepitant 125mg/fosaprepitant 115mg VI antes QT - 8mg VO día 2 y 8mg/12h días 3-4 si fosaprepitant 150mg VO antes QT. Antagonistas NK1: Aprepitant 80mg/día |
| Moderado | Día 1: Antagonista 5-HT ₃ + dexametasona 12mg VO/VI | Días 2-3: dexametasona 8mg VO/VI |
| Bajo | Dexametasona dosis única 12 mg VO/VI + metoclopramida | Ninguna |
| Muy bajo | Ninguna | Ninguna |

Receptor 5-HT₃: Receptor 5-hidroxitriptamina.
VO: Vía oral
Qt: Quimioterapia.

Receptor NK1: Receptor Neurokinina 1.
VI: Vía intravenosa

Tabla 7: Terapia antiemética en la fase aguda y retardada en función del potencial emetógeno (Cortiñas Villazón et al.2014).

- Anorexia: el 80% de los pacientes sufren desnutrición severa dando lugar a procesos de anorexia o caquexia. La falta de apetito puede ser debida a los vómitos, alteraciones del hiato, estreñimiento o alteraciones de la boca. Se recomienda una dieta fraccionada en 6-7 tomas al día con flexibilidad horaria y alimentaria según la demanda del enfermo. La nutrición intensa está recomendada cuando se conoce el motivo de la pérdida de peso o se requiere mejorar el estado de salud global del paciente para someterle a una intervención.

Como ayuda farmacológica, se puede recurrir al acetato de megesterol (200-800mg/día) o la dexametasona (0,75mg/6horas), ambos con un mecanismo de acción desconocido (Cortiñas Villazón et al. 2014).

- Diarrea y/o estreñimiento: la **diarrea** es debida al daño que se produce en las células epiteliales del tracto gastrointestinal, consecuencia del uso de citostáticos como 5-Fluorouracilo (5-FU), metotrexato, citarabina o irinotecán.

Se requieren medidas generales como una buena hidratación o una dieta astringente. En caso necesario, se puede recurrir a tratamiento farmacológico con loperamida (2mg/4horas).

En el caso de diarrea producida por un agente quimioterápico como el irinoteca, se puede administrar atropina como preventivo a dosis de 0,25-1mg por vía intravenosa.

El **estreñimiento** es un efecto muy común entre los pacientes oncológicos debido a múltiples factores como la malnutrición, el descenso de la actividad o la administración de fármacos como alcaloides de la vinca u opioides.

Se debe intentar regular el tránsito intestinal mediante alimentos ricos en fibra y actividad física. En caso necesario se pueden utilizar laxantes de tipo osmótico o emolientes (Cortiñas Villazón et al. 2014)..

- Mucositis: afectación de la cavidad oral extensiva a todo el tubo digestivo. Aparece a los 5-7 días de la administración de QT/Rt y se resuelve a las 2-3 semanas. Su severidad oscila desde un eritema hasta una ulceración con dolor. Los citostáticos más relacionados con su aparición son: 5-FU, metotrexato, antraciclinas o etopósido.

Se recomienda una higiene bucal y enjuagues con suero fisiológico o bicarbonato sódico (Cortiñas Villazón et al. 2014).

- Xerostomía: Toxicidad derivada del uso de Rt de cabeza y cuello consistente en un déficit de producción de saliva que genera una mayor incidencia de caries, alteraciones del gusto y disminución de la ingesta motivada por dolor y por problemas de deglución. Para su prevención, se puede utilizar amifostina, fármaco que protege frente a la xerostomía aguda y tardía en cáncer de cabeza y cuello (Cortiñas Villazón et al. 2014).

IV.1.3.4. Disnea/tos

La **tos** es un problema frecuente en los pacientes con cáncer de pulmón que suele estar relacionada con el propio tumor o con el tratamiento. Es importante tratar la causa que produce la tos. Si esto no es posible se puede recurrir a métodos para aliviarlo como abandonar el hábito tabáquico en caso de estar presente, preparados con miel, fisioterapia respiratoria o el uso de humidificadores.

La **disnea** es la sensación subjetiva de falta de aire o dificultad para respirar. Suele producirse por trastornos en el funcionamiento de los pulmones, del corazón o de la sangre. Es un síntoma que causa mucha angustia en el paciente. El control de la disnea debe incluir el tratamiento de todas las causas reversibles como anemia, infección o insuficiencia cardíaca. Se debe valorar la conveniencia de pautas de oxígeno y, en caso de disneas refractaria asociada al sufrimiento del paciente por un cáncer muy evolucionado, se puede recurrir a una sedación que logre el confort del paciente (Carmona Bayonas et al. 2013).

IV.1.3.5. Fiebre

Puede aparecer como un efecto directo de los fármacos administrados o asociado a una infección consecuencia del descenso de neutrófilos debido a la quimioterapia. Este último

tipo suele ser el más frecuente y aparece a las 48 horas de la administración del fármaco permaneciendo durante varios días. Suele tratarse de forma empírica con antibióticos y el uso de factores estimulantes de colonias para aumentar la producción de neutrófilos (Blasco et al. 2013).

IV.1.3.6. Toxicidad cutánea

Tiene varias formas de manifestación:

- **Local:** las **flebitis** son inflamaciones de la pared interna de las venas y cursa con dolor localizado, hinchazón y aumento de temperatura en la zona. Aunque suele mejorar de forma rápida, pueden pasar varias semanas hasta que desaparecen las irregularidades de las venas y el dolor. Las **extravasaciones** son consecuencia del contacto del quimioterápico con los tejidos circulantes durante la infusión venosa. La gravedad depende del fármaco y de la concentración.
- **Dermatitis:** fotosensibilización, descamación, hiperpigmentación y dermatitis palmo-plantar.
- **Eritrodisestesia palmoplantar:** alteraciones sensitivas y hormigueo en palmas y plantas que suele continuar con edema y eritema. Suele aparecer tras 2-3 ciclos de tratamiento y, para su desaparición suele recurrirse a interrupciones o disminución de la dosis del fármaco.
- **Toxicidad ungueal:** puede ocasionar alteraciones del color o de la forma, destrucción de las uñas o la aparición de áreas de pigmentación en líneas o bandas.
- **Alteraciones del cabello:** alopecia, afectación de la cantidad o calidad del cabello o fragilidad (Blasco et al. 2013).

IV.1.3.7. Síntomas psicológicos

Existe un porcentaje muy importante de los pacientes que experimentan fenómenos psíquicos, físicos y socio-laborales que alteran, de forma objetiva, su calidad de vida. Es fundamental una buena asistencia médica en el plano psicológico con un adecuado soporte emocional y apoyo social (SEOM 2013).

IV.2 Tratamiento

El abordaje terapéutico del cáncer se puede llevar a cabo a través de distintas estrategias: tratamiento loco-regional (cirugía, Rt) y/o terapia sistémica (quimioterapia, terapia biológica y hormonoterapia). La selección de la forma de tratamiento depende de la extensión del tumor, de los objetivos del tratamiento y del estado general del paciente, así como de su edad y comorbilidades.

Aunque la cirugía y la Rt son tratamientos muy efectivos para tumores localizados, tienen sus limitaciones en los diseminados o sistémicos. En estos casos, los tratamientos estándar son la quimioterapia con o sin biológicos.

El hecho de que las células de un tumor no sean homogéneas se traduce en diferencias en la sensibilidad a la acción de los agentes citostático. Cada célula se puede encontrar en una fase distinta del ciclo celular y por esto, se recomienda asociar diferentes fármacos que actúen en diferentes fases del ciclo celular o que tengan mecanismos de acción diferentes.

Para entender los diferentes tratamientos que se han ido desarrollando es fundamental entender el ciclo celular que siguen las células del organismo.

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

Durante la etapa de la mitosis la célula se divide en dos células hijas. Las células que no se encuentran en el proceso de división están en fase G0.

El proceso de muerte celular programada recibe el nombre de **apoptosis** e implica la activación de mecanismos específicos que conducen a la muerte de la célula; así durante el ciclo celular el gen p53 produce apoptosis de la célula cuando el ADN que se genera o el que se está replicando presenta alteraciones, impidiendo la generación de células anormales.

Las células cancerosas siguen el mismo ciclo que una célula normal; la diferencia se encuentra en que una célula normal se divide en dos células con el mismo contenido genético que la célula madre pero, en el caso de las células cancerosas, éstas no siempre siguen esta regla (Cortiñas Villazón et al. 2014).

El término **quimioterapia** se reserva para aquellos fármacos empleados en el tratamiento de enfermedades neoplásicas o cancerígenas que tiene como función impedir la reproducción de las células cancerosas.

En la década de los 60 y 70 se tendía a identificar todo tratamiento médico del cáncer como quimioterapia. El tratamiento hormonal u hormonoterapia sólo se limitaba a algunos cánceres con células sensibles a hormonas, como el cáncer de mama y el de próstata. En cuanto a la inmunoterapia, también ocupaba un lugar propio entre las clasificaciones de los fármacos antineoplásicos y, aunque los resultados iniciales fueron desalentadores, actualmente presentan grandes perspectivas gracias al desarrollo de los anticuerpos monoclonales.

A partir de los 90 el desarrollo de fármacos diseñados contra dianas moleculares específicas, anticuerpos moleculares específicos y pequeñas moléculas con acción intracelular, modificó el concepto de tratamiento del cáncer a lo que es actualmente.

Podemos diferenciar más de 50 fármacos antineoplásicos que se pueden emplear solos o

en combinación. La elección de un tratamiento u otro dependerá del tipo de tumor, de su localización, del estado general del paciente o de los tratamientos que se hayan administrado previamente.

Ya en el año 1600 antes de Cristo (a.C) se trataba a los pacientes con cáncer según se recoge en un papiro egipcio donde se referencia la cirugía del cáncer de mama. La palabra quimioterapia se la debemos a Erlich, que concibió la idea de tratar el cáncer con moléculas de estructura conocida. Sin embargo, la quimioterapia no se empleó inicialmente con fines médicos sino como un arma militar. Fue el caso del gas mostaza en la primera guerra mundial. Tras varios años, se observó que los niveles de glóbulos blancos eran más bajos en los militares que estuvieron expuestos a este tipo de sustancias y de ello se dedujo que dicho producto podría tener capacidad para matar células. Así, la mostaza nitrogenada fue el primer fármaco en mostrar regresiones tumorales en pacientes con linfoma de hodgkin y el primer quimioterápico aprobado por la agencia reguladora de medicamentos de Estados Unidos conocida como Food and Drug Administration (FDA) para uso humano.

Desde la década de los cuarenta hasta nuestros días, el desarrollo de los agentes citostáticos ha sido espectacular. Varios cánceres se pueden curar con combinaciones de quimioterapia y dado el éxito de estas aproximaciones, la quimioterapia se ha integrado en programas de tratamiento multimodal con cirugía y radioterapia.

Sin embargo la quimioterapia presenta dos grandes obstáculos: Su escasa especificidad provocando un efecto sobre células de tejidos normales del organismo, sobre todo aquellas que se encuentran en división activa; y la aparición de resistencias a los agentes quimioterápicos ya sean de novo o adquiridas.

Se pueden llevar a cabo múltiples clasificaciones de estos fármacos en función del modo o la vía de administración, la finalidad que se busca con el tratamiento o el mecanismo de acción. Las principales categorías que se encuentran son: Agentes alquilantes, derivados de platino, antimetabolitos, agentes que interaccionan con las topoisomerasas o agentes que interaccionan con los microtúbulos (Guillén Ponce et al. 2015).

IV.2.1 Agentes quimioterápicos clásicos

IV.2.1.1 Agentes alquilantes

Fármacos que actúan de forma directa sobre el ADN al incorporar grupos alquilo que permiten la formación de puentes inter o intracatenarios responsables de la alteración funcional del ADN provocando la muerte celular.

Se emplean en leucemias crónicas, cáncer de pulmón, linfomas de hodgkin y no hodgkin, mieloma múltiple y cáncer de ovario, entre otros (Guillén Ponce et al. 2015).

| GRUPOS DE FÁRMACOS | FÁRMACOS |
|---------------------------------|---|
| Nitrosoureas | Carmustina, lomustina, fotemustina |
| Derivados de tiazidas | Dacarbacina, procarbocina, temozolomida |
| Agentes alquilantes no clásicos | Altretamina |
| Alquilsulfonatos | Bulsulfan |
| Aziridinas | Tiotepa |
| Otros | Mitomicina C, mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan, clorambucilo |

Tabla 8: Fármacos que forman parte de los agentes alquilantes.

IV.2.1.2 Derivados de platino

Son moléculas que forman enlaces covalentes con la guanina y la adenina del ADN. Son fármacos ampliamente utilizados para el tratamiento de múltiples tumores como cáncer de pulmón, vejiga, tumores germinales, ovario, cabeza y cuello, esófago o cáncer de estómago. Dentro de este grupo se encuentran: Cisplatino, carboplatino, oxaliplatino (Guillén Ponce et al. 2015).

IV.2.1.3 Antimetabolitos

Estos fármacos se encargan de inhibir la acción de enzimas relacionadas con la síntesis de purinas y pirimidinas, provocando una depleción celular de estos componentes y una alteración de la síntesis de ácidos nucleicos.

Se utilizan en el tratamiento del cáncer de mama, cabeza y cuello, osteosarcoma, leucemias, linfomas, cáncer colorrectal, enfermedad trofoblástica gestacional, CPNM, mesotelioma, cáncer de páncreas, vejiga u ovario.

En la tabla 9 se recogen los diferentes fármacos que forman parte de este grupo (Guillén Ponce et al. 2015).

| GRUPOS DE FÁRMACOS | FÁRMACOS |
|-------------------------|---|
| Antifolatos | Metotrexato, raltitrexed, pemetrexed |
| Análogos de purinas | 6-mercaptopurina, tioguanina |
| Análogos de pirimidinas | 5-FU, fluoropirimidinas orales, citosina, gemcitabina |
| Análogos de adenosina | Fludarabina, pentostatina, cladribina |

Tabla 9: Fármacos que forman parte del grupo de antimetabolitos.

IV.2.1.4 Agentes que interaccionan con las topoisomerasas

Las topoisomerasas son enzimas que llevan a cabo un importante papel en la replicación, transcripción y reparación del ADN, modificando la estructura terciaria de la doble hélice sin alterar la secuencia de nucleótidos.

Con este mecanismo de acción se incluyen varios grupos de fármacos, recogidos en la tabla 10, que son ampliamente utilizados en el tratamiento de múltiples tumores (Guillén Ponce et al. 2015).

| GRUPOS DE FÁRMACOS | FÁRMACOS |
|---------------------------|---|
| Antraciclina | Adriamicina, daunorrubicina, doxorrubicina, idarrubicina, epirubicina, mixantrona, pixantrona |
| Derivados de camptotecina | Irinotecan, topotecan |
| Epipodofilotoxinas | Etopósido, tenipósido |
| Otros | Actinomicina D, amsacrina |

Tabla 10: Fármacos que actúan mediante interacción con las topoisomerasas.

IV.2.1.5 Agentes que interaccionan con los microtúbulos

Los microtúbulos son polímeros proteicos presentes en el citoplasma de las células. Son fundamentales para la formación del huso mitótico y permiten la migración de los cromosomas durante la mitosis (Guillén Ponce et al. 2015).

| GRUPOS DE FÁRMACOS | FÁRMACOS |
|------------------------|--|
| Alcaloides de la vinca | Vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina |
| Taxanos | Paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel |

Tabla 11: Fármacos que actúan mediante interacción con las microtúbulos.

IV.2.1.6 Misceláneas

Aquí encontramos diferentes fármacos como son:

- Bleomicina:** antibiótico con propiedades citostáticas ya que provoca la formación de radicales libres que rompen el ADN. Se utilizan en combinación con otros fármacos para el tratamiento de linfomas, tumores germinales, cáncer de cabeza y cuello o piel.
- L-Asparaginasa:** enzima natural presente en plantas y microorganismos que reduce los niveles de L-asparagina, aminoácido esencial para la síntesis de proteínas y la viabilidad celular. Se utiliza en la leucemia linfática aguda en niños.
- Hidroxiurea:** fármaco que actúa inhibiendo la enzima ribonucleótido reductasa, que interviene en la conversión de ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos. Es ampliamente utilizado en las neoplasias hematológicas (Guillén Ponce et al. 2015).

IV.2.2 Nuevos antineoplásicos

La necesidad de encontrar moléculas más específicas que ataquen a las células tumorales sin ejercer un daño sobre el resto de células sanas ha llevado a desarrollar diferentes líneas de investigación en los últimos años:

- Nuevos agentes antineoplásicos, bien sean nuevas moléculas originales o bien moléculas análogas a las ya existentes.
- Nueva modalidad terapéutica de administración que persigue aumentar la eficacia antitumoral y/o disminuir la toxicidad.
- Moduladores bioquímicos: Fármacos que, sin poseer actividad antitumoral propia, intentan reducir o contrarrestar los mecanismos de resistencia a los antineoplásicos, o aumentar su efecto citotóxico.
- Modificación de la intensidad de dosis: Dosis altas que intentan mejorar la eficacia del tratamiento antitumoral y cuya toxicidad se intenta evitar gracias a técnicas aplicadas sobre los distintos órganos.
- Terapia biológica: Estrategias terapéuticas sobre oncogenes, terapia antiangiogénica, anticuerpos monoclonales e inmunoconjugados, terapia génica y vacunas tumorales (Carreras et al. 2012).

La terapia biológica, o bioterapia, se entiende como una modificación de la respuesta biológica o inmunoterapia y pretende potenciar las defensas naturales y la respuesta inmune del paciente frente al tumor. A través de estas investigaciones se están desarrollando múltiples moléculas

entre las que diferenciamos:

- **Citoquinas:** Proteínas solubles producidas por células mononucleares del sistema inmune. Se conocen más de 20 y algunas tienen aplicación en el tratamiento del cáncer obtenidas mediante tecnología del ADN recombinante. Son los interferones, interleucinas, factor de necrosis tumoral o los factores estimuladores de colonias.

- **Anticuerpos monoclonales:** Considerados como inmunoterapia pasiva, tienen el objetivo de dirigir selectivamente el tratamiento antitumoral hacia antígenos presentes específicamente en las células tumorales. Se evita la exposición de las células no tumorales al agente citotóxico y no presentan tanta toxicidad. Se pueden utilizar solos o asociados a otros agentes antitumorales para aumentar la eficacia. Se pueden utilizar con tres finalidades:

- 1.- Estimulación de la respuesta inmune del huésped frente a las células tumorales.
- 2.- Interferencia del crecimiento y diferenciación de las células tumorales mediante bloqueo de factores de crecimiento y sus receptores.
- 3.- Formación de inmunokonjugados con mayor actividad antitumoral mediante la unión a agentes citotóxicos, radioisótopos o toxinas.

- **Inmunokonjugados:** Combina los anticuerpos monoclonales con sustancias que incrementan la eficacia citotóxica frente a las células tumorales como fármacos citotóxicos, radioisótopos o toxinas de plantas o bacterias.

- **Estrategias terapéuticas sobre oncogenes:** Codifican proteínas clave en la regulación del crecimiento y la diferenciación celular, tales como factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento o proteínas que intervienen en la transducción de señales. Entre ellas, encontramos:

1.- **ITK:** Los receptores de factores de crecimiento que se localizan en la superficie celular suelen ser receptores con actividad tirosina cinasa.

2.- **Inhibidores de la vía de activación del oncogen Ras:** Las proteínas Ras son GTPasas implicadas en la transducción de señales intracelulares.

Estos inhibidores han sufrido un gran desarrollo en los últimos años llevando a la inclusión de un gran número de moléculas en el arsenal terapéutico. En la tabla 12 se pueden encontrar las moléculas aprobadas por la FDA entre los años 2001-2020.

| AÑO | FÁRMACOS |
|------|--|
| 2001 | Imatinib |
| 2003 | Gefitinib |
| 2004 | Erlotinib |
| 2005 | Sorafenib |
| 2006 | Dasatinib, Sunitinib |
| 2007 | Lapatinib, Nilotinib |
| 2009 | Pazopanib |
| 2011 | Crizotinib, Ruxolitinib, Vandetanib, Vemurafenib |
| 2012 | Axitinib, Bosutinib, Cabozantinib, Ponatinib, Regorafenib, Visadegib |
| 2013 | Afatinib, Dabrafenib, Ibrutinib, Trametinib |

| AÑO | FÁRMACOS |
|------|--|
| 2014 | Ceritinib, Idelalisib, Olaparib |
| 2015 | Alectinib, Cobimetinib, Ixazomib, Lenvatinib, Oximertinib, Palbociclib, Sonidegib, Trifluridina/Tipiracilo |
| 2016 | Rucaparib, Venetoclax |
| 2017 | Abemaciclib, Acalabrutinib, Brigatinib, Enasidenib, Midostaurin, Neratinib, Niraparib, Ribociclib |
| 2018 | Apalutamida, Binimetinib, Dacamitinib, Duvelisib, Encorafenib, Ivosidenib, Glasdegib, Gliteritinib, Laratrectinib, Lorlatinib, Talazoparib |
| 2019 | Erdafitinib, Darolutamide, Alpelisib, Entrectinib, Selinexor |
| 2020 | Avapritinib, Tazemetostat, Tucatinib, Pemigatinib, Capmatinib, Selpercatinib, Ripretinib, Pralsetinib, Relugolix |

Tabla 12: Moléculas orales aprobadas por la FDA entre 2001-2020.

- **Terapia antiangiogénica:** Se ha visto que la angiogénesis está implicada en el desarrollo, crecimiento y metastatización de los tumores. Las aplicaciones clínicas vienen fundamentadas en la:

- 1.- Cuantificación de la angiogénesis con fines diagnósticos y pronósticos.
- 2.- Inhibición de la angiogénesis para frenar el crecimiento tumoral.

- **Terapia génica:** Se está conociendo como la etiopatogenia del cáncer y está ligada a las alteraciones genéticas ya que el cáncer sería el resultado de una mutación o una pérdida de material genético dentro de las células; por ello la terapia génica puede constituir una buena modalidad terapéutica para corregir defectos genéticos o para conferir nuevas propiedades genéticas a las células. Actualmente, constituye una modalidad terapéutica en desarrollo y con futuro potencial (Cajaraville et al. 2002).

La terapia oral en cáncer (tradicional o dirigida) sigue ganando territorio a la terapia parenteral de modo que en 2014 más del 25% de los pacientes con cáncer ya eran tratados con medicamentos orales. En los últimos 10 años se han introducido en el arsenal terapéutico casi dos veces más fármacos que en los 50 años anteriores (1953-2003).

La rapidez en la evolución de los tratamientos antitumorales por vía oral, y su inmediata implantación para tratar una gran variedad de diagnósticos de cáncer, podría apuntar a que estamos ante un “cambio de modelo” soportado, entre otros factores, por las preferencias de los pacientes por la vía oral, por la innovación terapéutica en esta línea ya que, por ejemplo, la cuarta parte de las más de 400 moléculas en desarrollo, se administrarán por vía oral (Almenar et al. 2015).

La investigación y el desarrollo de los ITK, ya sean reversibles o irreversibles ha supuesto una revolución a la hora de elegir los tratamientos del cáncer.

Las quinazolininas (erlotinib o gefitinib) son moléculas que ejercen una inhibición a nivel de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) a nivel de la parte catalítica. Los

estudios en cáncer de pulmón fueron muy prometedores en pacientes que habían fracasado a tratamientos previos. También permitieron abrir nuevas líneas de investigación en el cáncer de páncreas, publicándose estudios comparativos de combinaciones de gemcitabina con erlotinib frente a gemcitabina sola, que favorecían la rama de erlotinib.

Lapatinib, inhibidor de EGFR y de HER2 ha permitido el tratamiento de pacientes con cáncer de mama refractarias al tratamiento previo con trastuzumab.

El desarrollo de imatinib, inhibidor del receptor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), supuso un gran avance en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) y posteriormente ha despertado mucho interés en otros tumores como CPM, próstata, sarcoma, gliomas, neuroblastomas o tumores de células germinales. Sin duda el mayor avance de este fármacos ha sido en el tratamiento del GIST (Díaz-Rubio. 2007).

Esto son sólo algunos ejemplos de la importante revolución que ha sufrido el cáncer en los últimos años a través de las moléculas de administración oral.

En cuanto a los pacientes, ellos prefieren la quimioterapia oral porque la consideran más conveniente, les permite una mayor autonomía y se evitan los pinchazos y los riesgos asociados al uso de catéteres o reservorios en vías centrales.

Sin embargo la terapia oral es algo más compleja debido a la variabilidad en prescriptores, en sistemas y en métodos de prescripción. Las dosis y la diferencia en los criterios posológicos (administración en función de las comidas, interacciones con alimentos o con otras medicaciones...) aumentan la complejidad para el paciente o el cuidador. Todo esto unido a la rápida expansión de estas nuevas terapias, puede traer consigo la aparición de acontecimientos adversos en los pacientes con una gravedad similar a los tratamientos parenterales. Así, no se debe olvidar que la terapia oral también puede afectar a la calidad y seguridad de los pacientes igual que los tratamientos parenterales (Almenar et al. 2015).

Sin duda, las terapias orales suponen un reto para los profesionales sanitarios que deben contemplar otros aspectos que hasta ahora pasaban totalmente desapercibidos.

- La confirmación de la adherencia al tratamiento, que hasta ahora no se veía comprometida con la administración parenteral en hospital de día.

- La aparición de efectos adversos generales de la citotoxicidad, propios y nuevos de cada molécula, cuyo control y manejo requieren de la intervención de profesionales especializados.

- La necesidad de establecer un plan de gestión de riesgo específico en fármacos genotóxico, o el tratamiento de los residuos tóxicos en el domicilio.

Una encuesta realizada en Estados Unidos reveló que se utilizan pocas medidas de seguridad y que se disminuye el control de estos fármacos consecuencia de la falsa sensación de inocuidad que genera el uso de la vía oral en un medio muy acostumbrado al uso de la vía parenteral. Además, se debe tener en cuenta que existe un riesgo de sobredosis accidental, al que hay que añadir las potenciales interacciones entre fármacos o entre fármaco y alimentos (GEDEFO, 2009).

IV.3 Adherencia y posibles interacciones

IV.3.1 Adherencia:

En España, la población mayor de 60 años representa el 17% de 42,7 millones de personas que son responsables del 30% del consumo total de medicamentos y el 75% de ellos los consume de forma crónica. Se estima que su consumo por día oscila entre dos y tres fármacos por anciano; si se considera la automedicación, el número de medicamentos aumenta a cinco. Por lo anterior, la no adherencia al tratamiento, también llamada incumplimiento terapéutico, se ha convertido en un problema de salud pública (Peralta et al. 2008).

Adherencia se define como “la coincidencia del comportamiento de un paciente (en relación con los medicamentos que ha de tomar, el seguimiento de una dieta o los cambios que ha de hacer en su estilo de vida) con las recomendaciones médicas o de los profesionales de la salud que lo atienden”. Hace referencia a una relación de colaboración con el paciente haciéndole más partícipe en la toma de decisiones. Una mala adherencia al tratamiento farmacológico incluye: No tomar la dosis correcta, no respetar los intervalos de dosificación, dosis olvidadas o suspender el tratamiento antes del tiempo recomendado (Bonafont et al. 2004).

Es difícil estimar la adherencia global al tratamiento pero, alrededor de un 25-50% de los pacientes no cumplen con la toma de los fármacos de forma adecuada.

Se considera aceptable un grado de adherencia superior al 80%, con excepción del tratamiento con antirretrovirales (Peralta et al. 2008).

La no adherencia al tratamiento tiene diversas clasificaciones, una de ellas se realiza de acuerdo al período de seguimiento (Bonafont et al. 2004).

- **Incumplimiento parcial:** El paciente se adhiere al tratamiento en algunos momentos.
- **Incumplimiento esporádico:** El paciente incumple de forma ocasional (en personas ancianas que olvidan dosis o toman dosis menores por miedo a los efectos adversos).
- **Incumplimiento secuencial:** El tratamiento es abandonado por períodos de tiempo en que el paciente se encuentra bien y lo retoma cuando aparecen síntomas.
- **Cumplimiento de bata blanca:** Sólo se adhiere al tratamiento cuando está cercana la visita médica.

IV.3.1.1 Factores que afectan a la adherencia

La adherencia al tratamiento se estima como una variable binaria: cumplidor/no cumplidos, adherencia/no adherencia; y los factores que la determinan se clasifican en cuatro áreas:

- **Relación médico-paciente:** Se incluye la motivación que existe en el enfermo derivada de la relación con su médico, la buena comunicación y la confianza en la obtención de un beneficio.
- **El paciente y su entorno:** Destacan las creencias de cada paciente, su entorno emocional, afectivo, su rol en la sociedad, el aislamiento, las creencias sociales o los mitos de salud.
- **La enfermedad:** A medida que aumenta la cronicidad, el cumplimiento del tratamiento disminuye. También influye la percepción subjetiva de la gravedad, es decir, si el paciente cree que esa enfermedad es grave y pone en riesgo su vida cumplirá con mayor precisión el tratamiento.
- **La terapéutica:** Cuando un tratamiento es corto y sencillo de seguir, el pacien-

te presenta una buena adherencia. Sin embargo, se aprecia una disminución de la adherencia cuando el tratamiento es prolongado como suele ocurrir en las enfermedades crónicas (Peralta et al. 2008).

IV.3.1.2 Métodos para determinar la adherencia

Los métodos desarrollados para medir la adherencia son diversos, si bien no existe un método único para medirla. Por ello, se deben utilizar varios métodos para recabar la mayor información posible, ya que todos poseen carencias. En la clínica es muy importante identificar a los pacientes no cumplidores, incorporando esta actividad a la rutina diaria; por tanto es conveniente el uso de pruebas sencillas que no consuman grandes esfuerzos o tiempo.

A continuación se detallan los diferentes métodos que están descritos en la literatura y que más se utilizan a la hora de medir la adherencia:

- **Métodos objetivos directos:** Mediante el uso de técnicas de laboratorio se pueden medir niveles del fármaco o sus metabolitos en sangre u orina. Puede dar lugar a falsos positivos en los casos de cumplidores de bata blanca. Son métodos objetivos y específicos pero obtienen índices de incumplimiento más elevados que los métodos indirectos. Además son caros y requieren cierta infraestructura.

- **Métodos objetivos indirectos:** Utiliza circunstancias que se relacionan con el grado de control de la enfermedad. Se diferencian:

- Recuento de comprimidos: Registro de la medicación del enfermo en cada cita programada.
- Asistencia a citas programadas: La ausencia a recogidas programadas de medicación es una de las formas más frecuentes y graves de incumplimiento. Sin embargo, esto no implica que los pacientes que acuden a recoger el tratamiento sean cumplidores.
- Valoración de la eficacia terapéutica alcanzada: Detectar el grupo de pacientes con fracaso terapéutico.
- Valoración de los efectos adversos de los medicamentos.

- **Métodos subjetivos:** Emplean cuestionarios, técnicas de entrevista, el juicio del médico y la impresión clínica.

Dentro de las técnicas de entrevista encontramos cuestionarios validados que permiten analizar el grado de conocimiento que el enfermo tiene acerca de su enfermedad. Se pueden diferenciar varios cuestionarios:

- Test de batalla: Se ha utilizado en la terapéutica de la hipertensión arterial y ha sido modificado para aplicarlo a las dislipemias. Expresa mal cumplimiento si no responde correctamente a las 3 preguntas.
- Test de Morisky-Green: Valora las actitudes acerca del tratamiento. No es útil para prescripciones a demanda. Se considera que el paciente es incumplidor si se responde de forma errónea a alguna de las cuatro preguntas.
- Cuestionario de comunicación del autocumplimiento: Viene establecido por la metodología de Haynes-Sackett.
- Comprobación fingida: Se propone al paciente cumplidor el análisis de orina para detectar en ella restos de medicamento tomado. Después se debe preguntar al paciente si cree que en la muestra de orina existía mucho, poco o nada de medicamento. Si la respuesta es mucho, es un buen cumplidor. Por el contrario, si la respuesta es nada, lo más probable es que estemos ante un incumplidor (Peralta et al. 2008).

IV.3.1.3. Adherencia en el paciente onco-hematológico

En las últimas dos décadas los agentes antineoplásicos orales se han ido incrementando hasta llegar a ser la primera forma de tratamiento de muchos tipos de cáncer. Estas nuevas terapias han supuesto una mejora en los resultados y en la supervivencia de los pacientes con cáncer y han disminuido la carga que supone tener que estar acudiendo al hospital a las administraciones intravenosas (Green et al. 2016).

Los tratamientos orales son considerados, en muchos casos, de elevado coste y, a diferencia de los administrados en el hospital, la responsabilidad del cumplimiento recae sobre el paciente. El incremento en el uso de antineoplásicos orales ha aumentado la preocupación por la no adherencia (Olivera Fernández et al. 2014).

En los pacientes con cáncer la adherencia al tratamiento oscila entre 46-100%. Esta variación se debe a la diversidad de métodos para medir la adherencia, la falta de estandarización a la hora de definir la adherencia óptima y las diferencias entre los períodos de estudio y la calidad metodológica de los estudios (Green et al. 2016).

En enfermedades oncológicas la adherencia se ha estudiado sobre todo en cáncer de mama y terapia hormonal adyuvante con tamoxifeno (tasas de adherencia 50-98%) y en pacientes con LMC en tratamiento con imatinib, donde la falta de adherencia suele asociarse a una falta de respuesta. En los pacientes en tratamiento con capecitabina también se han observado importantes tasas de no adherencia (hasta 25% de los pacientes) y una fuerte relación entre los efectos adversos que aparecen y la adherencia. Por eso la implementación de estrategias para reducir los efectos adversos podrían ayudar a incrementar la adherencia de estos tratamientos (Olivera Fernández et al. 2014).

De las entrevistas realizadas durante el estudio de Olivera-Fernández et al del 2014, se observó que el 72% de los pacientes eran identificados como adherentes ya que no se registró ninguna incidencia respecto a la medicación mediante el test de Morisky-Green. Con respecto al 28% identificado como no adherente, los motivos principales fueron: incidencia en alguna dosis, efectos adversos u olvido de instrucciones. Los pacientes que presentaron un diagnóstico de LMC, cáncer de pulmón o cáncer de mama fueron los pacientes menos adherentes.

La gravedad del diagnóstico en los paciente con cáncer presupone una mayor adherencia pero esta afirmación no ha quedado demostrada con estudios relevantes. Se ha demostrado que la falta de adherencia en los tratamientos antineoplásicos orales pueden suponer un problema importante con una gran repercusión sobre la eficacia del tratamiento. Este hecho ha sido confirmado con imatinib, donde se ha asociado una falta de adherencia con un falta de respuesta (Olivera Fernández et al. 2014).

Ante esta situación, muchos oncólogos carecen de protocolos estandarizados y documentación que les ayude a elaborar un método para prescribir antineoplásicos orales: Proporcionar educación al paciente sobre cómo tomar la medicación, monitorizar los síntomas y efectos adversos o llevar a cabo un seguimiento de la adherencia son algunos de los puntos que se pueden considerar con el fin de mejorar la adherencia a los tratamientos (Green et al. 2016).

La atención farmacéutica también ha demostrado una mejora de la adherencia suponiendo una de las estrategias educacionales de mayor impacto. Olivera-Fernández et al. concluye en su estudio que se deben adoptar medidas que mejoren la calidad de la farmacoterapia, relacionadas con la atención farmacéutica y dirigidas a prevenir los efectos adversos y a potenciar la adherencia en los pacientes.

Ante el aumento de los pacientes que reciben las terapias orales, los equipos multidisciplinares de atención al paciente oncológico deben buscar nuevas estrategias que ayuden a mejorar la adherencia porque, en los últimos estudios se indica que solo un 43% de las intervenciones llegan a mostrar una mejora en la adherencia al tratamiento (Gebbia et al. 2012).

IV.3.2 Interacciones:

Una interacción farmacológica se define como “acción que un fármaco ejerce sobre otro de modo que éste experimenta un cambio cualitativo o cuantitativo en sus efectos”. En toda interacción hay un fármaco cuya acción es modificada (fármaco interferido) y otro u otros que actúan como precipitantes o desencadenantes de la interacción.

En algunas ocasiones la asociación de dos o más fármacos produce una potenciación de sus efectos terapéuticos. Este proceso se utiliza para conseguir un beneficio terapéutico y la incidencia de interacción se acerca al 100% de los casos.

Las interacciones que más preocupan, porque complican la evolución clínica del paciente, son aquellas cuya consecuencia no resulta beneficiosa sino perjudicial, ya sea por exceso (efectos adversos) o por defecto (respuesta insuficiente). La posibilidad de aparición es mayor cuanto mayor sea el número de fármacos que se administren de forma simultánea (Florez, 2008).

El estudio de Goldberg et al. en 2001 mostró que la posibilidad de aparición de interacciones es del 13% en pacientes que toman dos medicamentos y que este porcentaje puede aumentar hasta el 82% cuando los pacientes toman siete o más medicaciones.

Conocer la frecuencia con que una interacción tiene consecuencias para el paciente, por toxicidad o por ineficacia, es fundamental ya que ayuda a definir su importancia clínica. Lo mismo ocurre con la gravedad, principalmente con aquellas interacciones que suponen un riesgo potencial para la vida del paciente. Este es el caso de las interacciones con fármacos anticoagulantes o hipolipemiantes.

Las interacciones se pueden clasificar en diferentes tipos en función de su mecanismo de acción:

- **De carácter farmacéutico:** Incompatibilidades de tipo físico-químico, que impiden mezclar dos o más fármacos en una misma solución. Los servicios de farmacia son indispensables para establecer y preparar correctamente las soluciones que hay que inyectar o infundir, y dictar las normas para la correcta administración.
- **De carácter farmacodinámico:** Son modificaciones en la respuesta del órgano efector que dan lugar a fenómenos de sinergia, antagonismo y potenciación. Esta interacción puede ser realizada en los receptores farmacológicos, en los procesos moleculares subsiguientes a la activación de receptores o en los sistemas fisiológicos distintos que se contrarrestan o se contraponen entre sí.
 - En receptores farmacológicos: Son múltiples a medida que se van identificando los receptores de los diversos grupos farmacológicos y elementos endógenos; se van obteniendo antagonistas cada vez más específicos.
 - Por sinergias funcionales: Pueden dar lugar a aplicaciones terapéuticas o a consecuencias tóxicas.

- **De carácter farmacocinético:** Son modificaciones producidas en el fármaco desencadenante sobre los procesos de absorción, distribución y eliminación del otro fármaco cuyo efecto es modificado. Se produce un cambio en el número de moléculas que han de actuar en el órgano efector: aumentará la presencia de un fármaco en su zona de acción si la interacción favorece la absorción, disminuye la unión a proteínas, disminuyen los mecanismos de eliminación o aumenta la formación de metabolitos activos, mientras que dicha presencia disminuirá si estos procesos se alteran en sentido contrario.

- **Absorción:** Se producen alteraciones por cambios en el pH o en la motilidad. La presencia en el epitelio intestinal de transportadores de fármacos como la Glicoproteína P (Gp-P) o la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP) e isoenzimas del citocromo P (CYP) es uno de los principales obstáculos para una absorción eficiente. La modulación mediante inhibidores de la Gp-P o de BCRP pueden aumentar la biodisponibilidad de los fármacos.

Además, los nuevos fármacos orales tienen condicionada su biodisponibilidad a la presencia/ausencia de alimentos u otros medicamentos como modificadores del pH intestinal que pueden alterar el efecto esperado con una determinada dosis.

- **Distribución:** Competición por los sitios de unión en las proteínas plasmáticas y aumento de la fracción libre de fármaco desplazado acompañado de un aumento de sus efectos. Las interacciones por desplazamiento no suelen tener consecuencias clínicas. Sólo aquellos fármacos cuya unión a proteínas es elevada y su volumen de distribución es pequeño, pueden llegar a ser objeto de interacción por este mecanismo. En general, el efecto resultante y su significación clínica no ha sido bien definido.

- **Metabolismo:** La estimulación del metabolismo aumenta el aclaramiento y, en consecuencia, disminuye la concentración del fármaco en la fase estacionaria y su eficacia terapéutica. El proceso de inducción es gradual tanto en su inicio como en su desaparición. Su duración se relaciona con la semivida del fármaco inductor.

La inhibición del metabolismo produce un incremento de la vida media del fármaco que aumenta la intensidad del efecto y la probabilidad de que aparezca alguna toxicidad. Suelen afectar al sistema de oxidasa del citocromo P450, ya sea a una isoenzima concreta o a varias a la vez. Las isoenzimas que mayoritariamente suelen verse afectadas son: CYP1A2, CYP2C, CYP2D6, CYP3A.

Es importante tener en cuenta el efecto sobre las moléculas transportadoras. Al igual que las enzimas del metabolismo, el efecto de estas moléculas puede ser inducido o inhibido y tener repercusión sobre el efecto final del fármaco.

- **Excreción renal:** Mecanismos de transporte en el túbulo renal o los cambios en el pH de la orina que modifican el grado de ionización de los fármacos y alteran los procesos de reabsorción pasiva.

La importancia de una interacción dependerá del tipo de enfermedad que esté siendo tratada con el fármaco afectado. De hecho, ante una enfermedad grave, la aparición de una potencial interacción que afecte a la actividad del fármaco puede traer consigo consecuencias fatales.

También influye el fármaco afectado, la magnitud del cambio producido y su índice terapéutico. Si el índice es pequeño, cambios pequeños pueden provocar reacciones adversas;

por el contrario, si el índice es grande, pueden tolerarse modificaciones mayores. Podemos diferenciar dos grandes grupo de fármacos:

- Fármacos potencialmente desencadenantes de interacción:

- Los que muestran una alta afinidad a proteínas y, por tanto, pueden desplazar con más facilidad a otros fármacos de sus sitios de fijación. Es el caso de muchos AINES.
- Los que alteran el metabolismo de otros fármacos, porque lo estimulan o porque lo inhiben. Estimulantes bien conocidos son algunos antiepilépticos y la rifampicina. Entre los inhibidores más usados encontramos el omeprazol, macrólidos, antifúngicos azólicos, metronidazol o diltiazem.
- Los que alteran la función renal y el aclaramiento renal de otros fármacos: Es el caso de los diuréticos, los aminoglucósidos y algunos uricosúricos.

- Fármacos que potencialmente son objeto de interacción:

- Aquellos que tienen una curva dosis-efecto de gran pendiente, de forma que cambios pequeños en la concentración producen grandes cambios en el efecto. Esto es importante en interacciones que reducen el efecto del fármaco.
- Los que dependen para su eliminación de vías metabólicas autoinducibles o fácilmente saturables.
- Aquellos que tienen un índice terapéutico pequeño y originan toxicidad a causa de la interacción.
- Los que muestran una alta afinidad a proteínas y, por tanto, pueden desplazar con más facilidad a otros fármacos de sus sitios de fijación. Es el caso de muchos AINES.
- Los que alteran el metabolismo de otros fármacos ya sea por estimulación o inhibición. Estimulantes bien conocidos son algunos antiepilépticos y la rifampicina. Entre los inhibidores se encuentran omeprazol, macrólidos, antifúngicos azólicos, metronidazol o diltiazem.
- Los que alteran la función renal y el aclaramiento renal de otros fármacos: Es el caso de los diuréticos, los aminoglucósidos y algunos uricosúricos.

En estos casos se encuentran los fármacos hipoglucemiantes, anticoagulantes orales, antiepilépticos, antiarrítmicos, glucósidos cardiotónicos, anticonceptivos orales, aminoglucósidos, antineoplásicos e inmunodepresores, así como diversos fármacos que actúan en el sistema nervioso central (Florez, 2008).

Los estudios en el campo de las interacciones farmacológicas en patologías diversas son numerosos, ya que se ha comprobado que son sucesos que contribuyen a la morbimortalidad del paciente y que pueden ser prevenibles.

El estudio de Rosholm et al. en 1998 realizado en 26.337 pacientes con al menos dos medicamentos prescritos, cuyo objetivo es estimar la prevalencia de la polifarmacia y el riesgo de interacciones entre combinaciones de fármacos en la población mayor de 70 años respecto a la población joven, detecta 21.293 combinaciones diferentes donde el 4,4% presentan riesgo de interacción severa. En este mismo estudio, el 1,2% de los ingresos hospitalarios se relacionan con interacciones medicamentosas.

Una de las patologías donde más se ha estudiado el efecto de las interacciones farmacológicas es el VIH ya que sólo su tratamiento conlleva la toma simultánea de tres o más fármacos.

En este aspecto, el estudio de Bastida et al. en 2017, que incluye a pacientes con VIH mayores de 65 años y con registro de la medicación crónica en el sistema de la tarjeta electrónica, muestra que el 65% de los paciente incluidos en el estudio presentaron al menos una interacción farmacológica potencial y el 6,6% se clasificaba como interacción grave. Se concluye que la polifarmacia en pacientes con VIH mayores de 65 años es elevada y que el número de interacciones aumenta en relación al número de fármacos prescritos.

También se han realizado estudios en otro tipo de pacientes, como los ingresados en unidades de cuidados intensivos. En este contexto, el estudio de Caribé et al. de 2013 en pacientes con sepsis ingresados en la unidad de cuidados intensivos, determina que de los 86 pacientes incluidos, el 80% presentaron al menos una interacción farmacológica y el 60% de ellas se clasificaron como graves. Se concluye que la tasa de prevalencia de las interacciones se relaciona con el número de medicamentos prescritos, por lo que se puede considerar que el número de medicamentos prescritos es un factor predictivo que aumenta el riesgo de interacciones en pacientes hospitalizados.

IV.3.2.1 Interacciones con los antineoplásicos orales

Los pacientes oncológicos son muy susceptibles de sufrir interacciones farmacológicas ya que reciben antineoplásicos asociados a tratamientos de soporte y a otros fármacos para tratar las comorbilidades presentes en estos pacientes. Además, suelen recibir medicamentos de estrecho margen terapéutico que, sumado al deterioro orgánico y la farmacocinética alterada, repercute en los procesos de metabolización y excreción renal de los fármacos (Díaz Carrasco et al. 2018).

Singh et al. concluyen que los pacientes con cáncer tienen un alto riesgo de sufrir una interacción fármaco-fármaco que puede atribuirse al curso de la terapia y a la alteración de los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos (Singh et al. 2017).

Por otro lado, se ha mostrado que alrededor del 33% de los pacientes oncológicos que reciben tratamiento con quimioterapia tienen mayor riesgo de desarrollar toxicidad o patologías relacionadas con las interacciones farmacológicas; y entre el 20-30% de los efectos adversos que se notifican están relacionados con una interacción entre el citostático y la medicación domiciliaria del paciente (Kohler et al. 2000).

Los pacientes oncológicos presentan una alteración de los parámetros farmacocinéticos que modifican la acción de los fármacos y pueden provocar un mayor riesgo de interacciones medicamentosas. Dicha alteración puede estar ocasionada por: Mucositis o malnutrición que modifican los procesos de absorción, reducciones de los niveles de proteínas en sangre que provocan variaciones en el volumen de distribución y generan la formación de edemas o disfunciones renales y hepáticas que modifican las concentraciones de los fármacos.

Debido a la incidencia de interacciones en esta población, es fundamental conocer los factores que los predisponen:

- El número de fármacos implicados en el tratamiento de esta patología como los propios citostáticos, hormonas, antieméticos, analgésicos, antibióticos, antifúngicos...
- El empleo de medicinas alternativas sin control ni conocimiento del médico responsable.
- Las condiciones de comorbilidad asociadas habitualmente a estos pacientes que conllevan el uso de distintos medicamentos. La incidencia del cáncer se incrementa a

medida que lo hace la edad y dicho incremento va asociado a una mayor prevalencia de comorbilidades.

- El deterioro orgánico, que acompaña tanto a la patología de base como al proceso de envejecimiento, repercute en los procesos de metabolización y excreción renal de los fármacos.
- El gran número de citostáticos recientemente comercializados donde no se han realizado estudios de pre-comercialización que permitan conocer su capacidad de interactuar con otros fármacos.

Muchas de las interacciones medicamentosas no se reconocen como tales ya que se encuentran enmascaradas por algunos síntomas de la propia patología. En ocasiones, se confunden con la toxicidad inherente al empleo de los quimioterápicos, por lo que no se caracterizan de forma adecuada.

Las interacciones que más afectan a los fármacos antineoplásicos, igual que ocurre con los fármacos en general, son las relacionados con el metabolismo ya que la mayoría de los fármacos sufren metabolización enzimática (Aldaz Pastor et al. 2012).

En la tabla 13 se recogen los fármacos que actúan como inductores e inhibidores enzimáticos sobre las enzimas que, de forma mayoritaria, participan en la metabolización de los fármacos antineoplásicos.

| ENZIMA | INHIBIDORES | INDUCTORES |
|-----------------|---|---|
| CYP1A2 | Amiodarona, fluorquinolonas, fluvoxamina, ticlopidina | Insulina, omeprazol, tabaquismo |
| CYP2B6 | Ticlopidina | Fenobarbital, rifampicina |
| CYP2C19 | Felbamato, fluoxetina, fluvoxamina, ketoconazol, lansoprazol, omeprazol, oxcabacepina, pantoprazol, paroxetina, rabeprazol, ticlopidina, topiramato, voriconazol | Carbamacepina, enzalutamida, prednisona, rifampicina |
| CYP2C8 | Trimetoprim, gemfibrocilo, montelukast | Rifampicina |
| CYP2C9 | Amiodarona, finofibrato, fluconazol, fluoxetina, fluvastatina, fluvoxamina, gemfibrocilo, isoniazida, lovastatina, paroxetina, sertralina, sulfametoxazol, zarfilukast, valproico, voriconazol | Enzalutamida, rifampicina, aprepitant |
| CYP2D6 | Amiodarona, celecoxib, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, metoclopramida, metadona, paroxetina, quinidina | Dexametasona, rifampicina |
| CYP2E1 | Disulfiram | Etanol, isoniazida |
| CYP3A4/5 | Amiodarona, aprepitant, claritromicina, delavirdina, diltiazem, eritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, verapamilo, voriconazol, zumo de pomelo | Aprepitant, carbamacepina, efavirenz, enzalutamida, fenobarbital, fenitoína, glucocorticoides, hierba de san juan, nevirapina, oxcabacepina, piglitazona, rifabutina, rifampicina |

Tabla 13: Principales fármacos que actúan como inductores e inhibidores sobre las isoenzimas del Citocromo P 450 (Aldaz Pastor et al. 2012).

Enzimas implicadas en los proceso de metabolización de fármacos

Existen una serie de enzimas que se consideran cruciales en los proceso de metabolismo y que juegan un papel muy importante en las interacciones entre los antineoplásicos y el resto de medicación.

- **Citocromo P:** El sistema del CYP450 está constituido por más de 50 enzimas responsables de las reacciones metabólicas de fase I. Estas enzimas se clasifican en familias y subfamilias de acuerdo a las similitudes en la secuencia aminoacídica que las constituyen. Algunos fármacos pueden inducir o inhibir una o varias isoformas del CYP450, alterando el aclaramiento de los fármacos administrados de forma concomitante.

En oncología la mayoría de los fármacos y/o sus metabolitos pueden inhibir o inducir una o varias isoenzimas del CYP450, alterando el aclaramiento de los fármacos administrados de forma concomitante. Existe una mayor afectación cuando las enzimas metabolizadoras están implicadas en la bioactivación de profármacos, cuya inducción enzimática puede dar lugar a una mayor toxicidad.

También puede verse afectada la absorción de citostáticos que no son profármacos. Existen evidencias de que la actividad de las enzimas del CYP450 de la pared intestinal es un factor que altera de manera significativa la biodisponibilidad de aquellos citostáticos que son sustrato de isoenzimas del CYP450.

- **Glicoproteína P:** Es una proteína de membrana que pertenece a la familia de transportadores dependientes de energía ABC, localizada en varios tejidos del organismo. Puede limitar la absorción de los fármacos y su inhibición puede traer consigo un aumento de la biodisponibilidad de fármacos antineoplásicos orales.

Se ha visto que juega un papel fundamental en el tratamiento del cáncer ya que se encuentra sobreexpresada en determinadas células tumorales por lo que ha sido reconocida como una de las principales causas de resistencia a la quimioterapia al limitar la entrada de los citostáticos al interior de las células tumorales.

La Gp-P puede inhibirse por diversos fármacos y/o sustancias naturales que pueden formar parte de la terapia de los pacientes oncológicos. Se ha demostrado a través de estudios en animales que la administración de inhibidores de Gp-P junto con inhibidores de la proteína quinasa produce un aumento de éstos últimos a nivel cerebral.

- **Receptores nucleares:** Los receptores nucleares tipo pregnane X (PXR) y los constitutive androstane receptor (CAR), el factor nuclear hepático 4 alfa (HNF4-alfa) o el receptor de la vitamina D3 (VDR) regulan la inducción de la mayoría de las enzimas involucradas en el metabolismo de los fármacos y de las proteínas transportadoras.

La activación de estos receptores da lugar a un aumento de la transcripción de diversos genes que están implicados en el metabolismo de los fármacos (Aldaz pastor et al. 2012).

En la tabla 14 se recogen los fármacos antineoplásicos, orales e intravenosos, que son sustratos e inhibidores de enzimas metabolizadoras o transportadores.

| ENZIMA | SUSTRATO | INHIBIDOR |
|-----------------|---|---|
| CYP1A1 | Dacarbacina, docetaxel, erlotinib, tamoxifeno, toremifeno | Erlotinib |
| CYP1A2 | Anagrelida, bendamustina, dacarbacina, erlotinib, etopósido, flutamida, imatinib, pazopanib, tamoxifeno, toremifeno | Abiraterona, axitinib, anastrozol, erlotinib, pazopanib, vemurafenib |
| CYP2A6 | Ciclofosfamida, ifosfamida, letrozol, tegafur | Letrozol |
| CYP2B6 | Altretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, tamoxifeno, tiotepa | Pazopanib, regorafenib, sorafenib, tiotepa |
| CYP2C8 | Cabazitaxel, ciclofosfamida, docetaxel, ifosfamida, imatinib, nilonitib, paclitaxel, tegafur, tretinoína | Abiraterona, axitinib, anastrozol, cabozantinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, pazopanib, regorafenib, sorafenib |
| CYP2C9 | Ciclofosfamida, ifosfamida, imatinib, ruxolitinib, tamoxifeno, targretina, tegafur, toremifeno, tretinoína | Abiraterona, anastrozol, imatinib, tenipósido, pazopanib, regorafenib, sorafenib, vemurafenib |
| CYP2D6 | Imatinib, gefitinib, lomustina, tamoxifeno, vinorelbina | Abiraterona, doxorubicina, imatinib, gefitinib, nilotinib, lomustina, vinblastina, pazopanib, sorafenib, vemurafenib, vandetanib, vincristina |
| CYP2E1 | Cisplatino, bortezomib, etopósido, tamoxifeno, tretinoína, vinorelbina | Pazopanib |
| CYP3A4/5 | Abiraterona, axitinib, bortezomib, bosutinib, cabozantinib, crizotinib, busulfan, cabazitaxel, cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, dasatinib, dexametasona, docetaxel, doxorubicina, erlotinib, etopósido, everolimus, exemestano, flutamida, fulvestrant, gefitinib, ibrutinib, ifosfamida, imatinib, irinotecan, lapatinib, letrozol, medroxiprogesterona, mitoxantrona, nilotinib, olaparib, paclitaxel, pazopanib, ponatinib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, tamoxifeno, targretina, tenipósido, tiotepa, topotecan, toremifeno, tretinoína, vandetanib, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina | Abiraterona, anastrozol, crizotinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, nilotinib, lapatinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib |
| BCRP | Imatinib, lapatinib, metotrexato, topotecan, pazopanib | Pazopanib, cabazitaxel, vemurafenib |
| UGT | Bicalutamida, dasatinib, doxorubicina, epirubicina, finasterida, etopósido, irinotecan, regorafenib, sorafenib, tretinoína, topotecan, tamoxifeno | Erlotinib, icotinib, finasterida, nilotinib, pazopanib, regorafenib, sorafenib |
| SULT | Tamoxifeno | |

| ENZIMA | SUSTRATO | INHIBIDOR |
|-------------|--|---|
| GST | Busulfan, clorambucilo, ciclofosfamida, doxorubicina, ifosfamida, melfalan, nitrosourea | |
| GP-P | Crizotinib, daunorubicina, dasatinib, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, etopósido, everolimus, idarrubicina, imatinib, irinotecan, lapatinib, lenalidomida, metotrexato, mitoxantrona, nilotinib, paclitaxel, pazopanib, regorafenib, sunitinib, tenipósido, topotecan, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vinflunina, vinorelbina | Abiraterona, cabozantinib, crizotinib, enzalutamida, gefitinib, cabazitaxel, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, tariquidar, tenipósido, valspodar, vemurafenib |
| MRP1 | Clorambucilo, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, etopósido, melfalan, metotrexato, mitoxantrona, paclitaxel, vinblastina, vincristina | |
| MRP2 | Cabozantinib, cisplatino, irinotecan, doxorubicina, etopósido, metotrexato, SN-38, vinblastina, vincristina, vinorelbina | |
| MRP3 | Carboplatino, cisplatino, doxorubicina, epirubicina, etopósido, metotrexato, tenipósido, vinblastina, vincristina | |
| MRP4 | Análogos de nucleótidos cíclicos, metotrexato | |
| MRP5 | Doxorubicina, metotrexato, análogos nucleótidos, topotecan | |
| MRP6 | Doxorubicina, etopósido, tenipósido | |
| MRP8 | 5-FU y sus metabolitos | |
| PRCM | Imatinib, metotrexato, mitoxantrona, SN-38, topotecan | |

Tabla 14: Fármacos antineoplásicos sustratos e inhibidores de enzimas metabolizadoras y transportadoras. (Aldaz pastor et al. 2012).

CYP: Citocromo P 450.

BCRP: Breast cancer resistant protein

UGT: UDP glucuronosil transferasa

5-FU: 5-fluorouracilo

SULT: Sufotransferasa

GST: Glutation-S-transferasa

Gp-P: Glicoproteína-P

SN-38: Metabolito activo de irinotecan

MRP: Proteína asociada con la resistencia de múltiples fármacos

BCRP: Proteína de resistencia al cáncer de mama

Antineoplásicos orales implicados en las interacciones:

- **Imatinib:** Es un inhibidor de la proteína-quinasa Bcr-Abl. Metabolizado por la vía de la N-desmetilación por la acción del CYP 3A4 y 3A5, aunque también intervienen otras isoformas. Se ha podido estudiar que los pacientes que presentan resistencia al tratamiento con imatinib presentan una sobre-expresión de la isoforma CYP4F3.

Es un agente muy involucrado en potenciales interacciones con otros fármacos tanto citostáticos como medicación de soporte.

- **Erlotinib:** Es un ITK del EGFR tipo 1. Metabolizado por la vía del CYP3A4, la administración conjunta con inductores o inhibidores de esta isoenzima puede alterar el efecto del fármaco. Se recomienda el aumento o la disminución de la dosis total diaria en 50mg.

Además, su solubilidad disminuye en pH superiores a 5 por lo que, la administración conjunta con fármacos que alteren el pH intestinal pueden reducir la exposición sistémica al fármaco.

- **Gefitinib:** Es un ITK del EGFR que, al igual que erlotinib, es sustrato del CYP3A4 por lo que experimenta resultados muy similares al fármaco anterior.

- **Lapatinib:** Es un ITK del EGFR y del HER2 extensamente metabolizado por el CYP3A4. Además, es un inhibidor de las isoformas 2C8 y 3A4. Por ello, existen un elevado número de potenciales interacciones a estos niveles.

Si lapatinib se administra de forma conjunta con inductores del CYP3A4, debería aumentarse la dosis de forma progresiva en función de la tolerancia del paciente.

Además, su absorción está limitada por el pH intestinal por lo que debe evitarse la administración conjunta con IBP.

- **Dasatinib:** Es un ITK múltiple cuya absorción es dependiente de pH y cuyo metabolismo se realiza a través del CYP450. Por tanto, al igual que los anteriores, es un fármaco muy susceptible a interactuar con otros fármacos del paciente.

- **Sorafenib, sunitinib y pazopanib:** Son ITK del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el PDGFR que se metabolizan por el CYP3A4.

Además, en el caso de pazopanib hay que tener en cuenta que también es sustrato de la Gp-P y del BCRP. (Aldaz Pastor et al. 2012).

Medicación de soporte implicada en las interacciones:

Dentro de toda la medicación de soporte que se asocia a los procesos oncológicos, los fármacos que de forma habitual están implicados en las interacciones son: anticoagulantes, antieméticos, corticoides, hipolipemiantes o analgésicos, entre otros.

- **Anticoagulantes:** El cáncer y los tratamientos de quimioterapia son factores de riesgo para procesos de tromboembolismo venoso.

Se ha visto que acenocumarol y warfarina presentan un metabolismo por varias isoenzimas del CYP 450 dando lugar a potenciales interacciones con fármacos antitumorales inductores o inhibidores.

La consecuencia principal es una mayor exposición al anticoagulante dando lugar a un mayor riesgo de hemorragias.

También se han observado potenciales interacciones con los nuevos anticoagulantes orales ya que rivaroxaban y apixaban son metabolizados por CYP3A4 y dabigatran, rivaroxaban y apixaban son sustratos de la Gp-P.

- **Antieméticos:** Los antagonistas 5-HT3 pueden incidir en la activación de CYP450 y, la mayoría de ellos, son metabolizados por la isoenzima 2D6. En algunas ocasiones se puede determinar una refractariedad al tratamiento cuando en realidad solo se requiere un ajuste posológico.

Los corticoides, utilizados en muchas ocasiones como fármacos antieméticos, se metabolizan por el CYP3A4 y algunos como la dexametasona también actúan como inductores de esta enzima así como del CYP2D6.

- **Hipolipemiantes:** Las estatinas son un grupo de fármacos sustratos del CYP3A4 por lo que inhibidores potentes de esta isoenzima pueden aumentar el riesgo de miopatía y rhabdomiolisis. No existe mucha documentación sobre este tipo de interacciones pero, debido a la importancia clínica que pueden tener, es fundamental mostrar precaución en el paciente oncológico.

- **Analgésicos:** Los pacientes oncológicos reciben frecuentemente AINES y/u opiáceos. Los AINES tienen capacidad ulcerogénica alterando la pared intestinal y presentan importantes efectos sobre la coagulación.

En el caso de los opiáceos, tienen capacidad para interactuar a nivel de la biodisponibilidad de otros fármacos afectando al tránsito intestinal e inhibiendo de forma competitiva el metabolismo por su acción sobre CYP2D6 (Aldaz Pastor et al. 2012).

Respecto a los estudios sobre interacciones realizados en otras patologías, se aprecia que el estudio de las interacciones en los pacientes con cáncer es algo inferior. Poco a poco se van realizando publicaciones que se centran en las poblaciones con cáncer aunque todavía son estudios que presentan metodologías dispares. Esto hace que la incidencia de interacciones, su gravedad y las estrategias para la reducción del riesgo estén poco definidos (Díaz Carrasco et al. 2018).

Existen varios estudios llevados a cabo por Riechelmann et al. donde se analizan las potenciales interacciones en pacientes con cáncer. Se concluye que el 67% de los pacientes oncológicos hospitalizados se encuentran en riesgo de presentar una interacción farmacológica, debido al número de fármacos implicados en el tratamiento, el empleo frecuente de medicinas alternativas, las comorbilidades asociadas, el deterioro orgánico que repercute en el proceso de metabolización y excreción renal y el hecho de que un gran número de citostáticos de reciente comercialización no han sido sometidos a estudios amplios de pre-comercialización que permitan conocer su potencialidad de interactuar con otros fármacos. Los datos obtenidos en estos estudios concuerdan con los obtenidos en aquellos que se realizan en departamentos médicos generales (Riechelmann et al. 2005).

Estudios más específicos con antineoplásicos orales como el realizado por Liñara Granell et al. con ITK registraron 50 interacciones significativas en una población de 28 pacientes. Los tratamientos domiciliarios más prescritos fueron analgésicos, sedantes y antihipertensivos seguidos de cerca por ansiolíticos, IBP y antidiabéticos. Del total de las interacciones (50) entre los ITK y la medicación domiciliaria, el 73% fueron interacciones potenciales (categoría C) donde no es necesario el ajuste de dosis pero sí la monitorización; el 15% eran de nivel D requiriendo modificación de la terapia y el 12% se clasificaron como X donde se recomendaba evitar dicha asociación.

En este estudio se concluye que los antineoplásicos orales requieren intervenciones farmacéuticas destinadas a prevenir y/o minimizar el riesgo de toxicidad o disminución de eficacia por interacciones con otros medicamentos (Liñara Granell et al. 2018).

IV.4 Toxicidad de los antineoplásicos orales

Según el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) un efecto adverso es “cualquier signo, síntoma o enfermedad (incluyendo resultados anormales de pruebas de laboratorio) temporalmente asociado con la utilización de un tratamiento o procedimiento que puede, o no, ser relacionado con dicho tratamiento o procedimiento terapéutico.”

La aparición de efectos adversos en el paciente onco-hematológico depende de factores relacionados con los fármacos y de factores relacionados con el paciente. Cuanto más general es la acción de los antineoplásicos, menor es su especificidad por las células tumorales ocasionando una frecuente y grave afectación de otros órganos y tejidos. Las células sanas más afectadas son las que presentan mayor velocidad de división y crecimiento: células blásticas de la médula ósea, células gonadales y células presentes en los epitelios.

Cuando los nuevos antineoplásicos orales se comparan con la quimioterapia clásica, se observa una menor toxicidad debido a que presentan mayor selectividad por el tejido tumoral que por el tejido sano. Aun así, presentan una alta incidencia y su espectro de toxicidad, el rango de gravedad y los posibles efectos adversos derivados de un uso prolongado de los mismos permanecen en estudio (Ribed, 2015).

La toxicidad de la quimioterapia ha sido gradada por varias clasificaciones; la de la OMS y la CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) son las más empleadas.

La CTCAE proporciona una terminología descriptiva para la documentación de los efectos adversos y establece una escala de gradación de acuerdo con la gravedad. Contiene 26 categorías de efectos adversos que se basan en aspectos fisiopatológicos y anatómicos para facilitar su localización. Para cada efecto adverso se asigna una puntuación de gravedad utilizando una escala del 1 al 5.

| GRUPO | 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 requiere tratamiento agresivo (hospitalización o prolongación de la misma) |
| 4 | Daño funcional irreversible que precisa una intervención urgente mayor terapéutica |
| 5 | Muerte del paciente |

Tabla 15: Escala CTCAE

Fue desarrollada cuando la mayoría de los tratamientos antineoplásicos se administraban con una determinada periodicidad (14, 21, 28 días) y su toxicidad tenía lugar de forma transitoria. Las actualizaciones intentan mejorar la descripción, exactitud y precisión de los criterios, pero se encuentran importantes limitaciones a la hora de hacer referencia a los efectos adversos de tratamientos que se administran de forma diaria durante períodos prolongados.

Los efectos adversos de naturaleza subaguda y con manifestación más prolongada en el tiempo, tienen una implicación importante en el estado funcional y la calidad de vida de los pacientes. Por ello, se plantea la necesidad de redefinir la clasificación sobre todo en las toxicidades de bajo grado.

Otro aspecto a considerar con estos nuevos tratamientos antineoplásicos es la definición de la dosis máxima tolerada, definida a partir de los efectos tóxicos que aparecen tras el primer ciclo de tratamiento. Sin embargo, con la llegada de los antineoplásicos orales, muchos de los efectos adversos limitantes de dosis pueden aparecer a las semanas o meses después del inicio del tratamiento. Por ello, se ha propuesto establecer una segunda dosis máxima tolerada que permita documentar de forma más precisa la experiencia de los pacientes en tratamiento durante al menos 3 meses.

Desde el punto de vista cronológico, según la manifestación de los síntomas en relación al momento de administración del fármaco, la toxicidad se puede clasificar en: Inmediata (horas o pocos días), precoz (días o semanas), retardada (semanas o meses) y tardía (meses o años) (Porta Oltra et al. 2018).

En la tabla 16 se recogen los principales efectos adversos que pueden aparecer en función de agente antineoplásico utilizado en el tratamiento.

Tabla 16: Descripción de las principales toxicidades de los grupos citostáticos en función del órgano afectado. (páginas 59 y 60)

Tox: Toxicidad
 Cardiotx: Cardiotoxicidad
 Nefrotx: Nefrotoxicidad
 HT: Hipertensión
 GI: Gastrointestinal
 Hepatotx: Hepatotoxicidad
 Alt.: Alteración
 ITK: Inhibidor Tirosina Kinasa
 IT: Inmunoterapia
 AM: Anticuerpo monoclonal
 Inh.: Inhibidor
 PARP: Poli ADP-ribosa Polimerasa
 mTor: Mammalian Target of Rapamicin
 IM: Inmunomoduladora
 ECC: Electrocardiograma
 PI: Pneumonitis Inmunomediada
 ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva
 TEA: Tromboembolismo arterial
 PII: Pneumonitis intersticial inflamatoria
 5-Fu: 5-Fluorouracilo
 P.: Perforación
 Cisp: Cisplatino
 Ciclof: Ciclofosfamida
 E.: Estreñimiento
 DA: Degeneración axonal
 Pembro: Pembrolizumab
 Atezo: Atezolizumab
 Trastu: Trastuzumab
 Beva: Bevacizumab
 LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva
 Panitu: Panitumumab
 P-QT: Prolongación QT
 Tiog.: Tioguanina
 Mercap.: Mercaptopurina
 MTX: Metotrexato
 CH: Cistitis Hemorrágica

| GRUPO FÁRMACOS | Corazón (Cardio tx) | HT | Riñón (Nefro tx, Tox vesical) | Hígado (Hepat tox) | Cerebro (Tox. Neurológica) | Pulmonar (Tox. Pulmonar) | Org. Genitales (infertilidad) | GI (Tox. GI) | Piel (Tox. Dermatológica) | | | Fotosensibilidad | Sangre (Alt. Coagulación) |
|---------------------|--|----|-------------------------------|--|---|-----------------------------------|--|-----------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|-------------------|------------------|---------------------------|
| | | | | | | | | | Rash | Sind manopie | Alopecia | | |
| Alquilantes | Ciclof. | | Ciclof Ifosfamida (CH) | Temozolomid Carmustina Lomustina | Fosfamida (Encefalopatía) Busulfan (convulsión) | Busulfan Carmustina Ciclof. | Ciclof. Clorambucil Busulfan Melfalan | | | Ciclof. Ifosfamida Busulfan | Ciclof. | | |
| Platinos | Cispl. | | Cisp (Alt. Electrolitos) | | Neuropatía | | Cisp. | Cisp (E) | | | | | |
| Antifolatos | | | MTX. | MTX Pemetrexed | MTX. | MTX. | MTX. | | | MTX. | MTX. | | |
| Análogo pirimidinas | 5-Fu Capecitabina (Arritmias isquemia) | | Azacitidina | Capecitabina (Colestasis) | 5-Fu capecitabina Citarabina (Sind.cerebral) Fludarabina | Citarabina | | | | Capecitabina | Capecitabina | 5-Fu | |
| Análogo purinas | | | | Mercap. Tiogu. | | | | | | | Tiogu. Mercap. | | |
| Antraciclina | Alt.ECG ICC | | | | | | | | | Todos | Todos | | |
| Epipodofilotoxinas | | | | | | | Etopósido | | | Todos | Todos | | |
| Derv. Camptotecin | | | | Topotecan | | | | Irinotecan Topotecan (diarrea) | | Todos | Todos | | |
| Alcaloide vinca | | | | | Vincristina> Vindesina> Vinblastina> Vinorelbina | | Vinblastina | Vincristina Vinflumina (E.) | | Todos | Todos | Vinblastina | |
| Taxanos | Paclitaxel (Arritmias Isquemias Hipotensión) | | | Paclitaxel Docetaxel | Paclitaxel (neuropatía) | | | | | Todos | Todos | Docetaxel | |
| Antibióticos | Bleomicin (Síndrome Reynaud) | | Mitomycin | | | Bleomicin Mitomicin | | | | Bleomicin Mitomicin | Bleomicin | Bleomicin | |

| AM. | Beva (TEA) Trastu . | Beva | Beva | Rituximab (LMP) | Trastu (Pneumonitis) | Beva (P.) Beva Cetuximab Panitu Tras-tu (diarrea) | Trastu Pertuzumab Panitu Cetuximab | Cetuximab | Beva | Beva | |
|-----|---|---|--|-----------------|---|--|---|--|-------------|------|--|
| ITK | Imatinib (Cardiotx) Bosutinib Ceritinib Crizotinib Cabozantinib Dasatinib Lapatinib Lenvatinib Nilotinib Pazopanib Ponatinib Sorafenib Sunitinib Vandetanib Vemurafenib (P-QT) | Axitinib Brigatinib Cabozantinib Lenvatinib Pazopanib Ponatinib Regorafenib Sorafenib Sunitinib Vandetanib | Afatinib Alectinib Axitinib Ceritinib Dasatinib Erlotinib Imatinib Lapatinib Pazopanib Ponatinib Sorafenib Vandetanib Trametinib | Rituximab (LMP) | Alectinib Ceritinib Brigatinib Crizotinib Erlotinib (PI) Dasatinib | Axitinib Lenvatinib Nintedanib Regorafenib Sorafenib Sunitinib (P) Todos (diarrea) | Afatinib Brigatinib Busutinib Dabrafenib Trametinib Gefitinib Ponatinib Lapatinib Neritinib Erlotinib Vandetanib Ibrutinib | Axitinib Cabozantinib Erlotinib Lapatinib Lenvatinib Pazopanib Regorafenib Sorafenib Sunitinib | | | Todos |
| | Inh. Ciclinas | Ribociclib | Niraparib Ribociclib | | | | | | | | |
| | Inh. PARP | | Rucaparib | | Everolimus Temsirólimus | | | | | | |
| | Inh. mTOR | | | | | | | | | | |
| | IT | | Atezo Brentuximab Ipilimumab Ramucirumab Trastu-emtansina Pembro | | Ipilimumab Atezo Durvalumab Nivolumab Pembro. (PI) | Atezo Nivolumab Durvalumab Ipilimumab Pembro (diarrea) | Pembro Nivolumab Ipilimumab Atezo | | | | |
| | | IM | | | Talidomida (DA) | | Lenalidomid Talidomida (E.) | Talidomida | | | Pomalidomida Lenalidomida Talidomida |
| | Otros | | Aflibercept | Carfilzomib | Bortezomib (neuropatía) | | Aflibercept (P/diarrea) Bortezomib (E.) | | Aflibercept | | Aflibercept |

IV.5 Justificación del proyecto multidisciplinar.

El abordaje terapéutico del cáncer se puede llevar a cabo a través de distintas estrategias: tratamiento loco-regional (cirugía, radioterapia) y/o terapia sistémica (quimioterapia, terapia biológica y hormonoterapia). La selección de la forma de tratamiento depende del tipo de extensión del tumor, de los objetivos del tratamiento y del estado general del paciente, así como de su edad y comorbilidad.

Aunque la cirugía y la radioterapia son tratamientos muy efectivos para tumores localizados, tienen sus limitaciones en los diseminados o sistémicos. En estos casos, el tratamiento estándar es la quimioterapia asociada o no a fármacos biológicos o antidiaria (Cortiñas Villazón et al. 2014).

La rapidez en la evolución de los tratamiento antidiaria por vía oral, y su inmediata implantación para tratar una gran variedad de diagnósticos de cáncer, podría apuntar a que estamos ante un “cambio de modelo” soportado, entre otros factores, por las preferencias de los paciente por la vía oral, por la innovación terapéutica en esta línea ya que, por ejemplo, la cuarta parte de las más de 400 moléculas en desarrollo se administran por vía oral.

Toda esta revolución ha requerido la necesidad de una especialización por parte de los profesionales sanitarios que están en contacto directo con estos pacientes y la necesidad de crear grupos multidisciplinarios para abordar al paciente en conjunto. La terapia oral es más compleja de lo previsto inicialmente por la variabilidad en los prescriptores, en los sistemas y en los métodos de prescripción. Además, porque las dosis y los criterios posológicos manejados aumentan la complejidad para el paciente o cuidador al existir diferentes criterios de administración respecto a comidas, interacciones con medicamentos de base, y con alimentos, que son específicas para cada medicamento (Almenar et al. 2015).

Los fármacos orales han permitido una dosificación conveniente fuera del hospital sin la necesidad de una administración por parte de enfermería y una infusión intravenosa. Sin embargo, con estas importantes ventajas, surgen desafíos relacionados con la seguridad del paciente, el control de los efectos adversos y la adherencia a la medicación (Greer et al. 2016).

No hay que olvidar el riesgo de interacciones que, en la mayoría de los casos puede ser prevenible. El estudio de Rosholm et al, mencionado anteriormente, detectó 21.293 combinaciones diferentes de las cuales el 4,4% tenía riesgo de producir una interacción severa. En este mismo estudio, el 1,2% de los ingresos hospitalarios estaban relacionados con interacciones medicamentosas.

El manejo de las interacciones en la consulta no es fácil ya que el especialista debe manejar las bases de datos y la relevancia clínica que le asignará; es decir, la influencia que la información tendrá en la modificación del plan terapéutico (Rodríguez Terol et al. 2009).

Aunque existe evidencia limitada en cuanto a los equipos multidisciplinarios para el abordaje de éstas y otras patologías, la mayoría de estudios retrospectivos han mostrado un aumento de la supervivencia en cáncer de mama, cabeza y cuello y ovario (Greer et al. 2016).

El farmacéutico se encuentra en una posición privilegiada para realizar el seguimiento farmacoterapéutico y aportar recomendaciones sobre el manejo de las interacciones farmacológicas. El conocimiento de las bases de datos y la necesidad de disponer de información actualizada y contrastada para evitar, minimizar o tratar los riesgos que una inadecuada asociación de fármacos puede causar en los pacientes, es una de las áreas de conocimiento donde la figura del farmacéutico es necesaria y muy eficaz. De hecho, una de

las funciones básicas del farmacéutico clínico es la revisión de los tratamientos generales de los pacientes con el fin de detectar alguna potencial interacción contrastada mediante la consulta de las bases de datos (Girona Grumós et al. 2014).

No hay que olvidar que, en muchas ocasiones, las interacciones entre fármacos pasan desapercibidas y son clasificadas como efectos adversos propios del fármaco en cuestión. La labor del farmacéutico en relación con el sistema de farmacovigilancia es fundamental para determinar si realmente se está comunicando un efecto adverso o, por el contrario, se trata de una potencial interacción entre los fármacos.

No en todos los pacientes que acuden a la consulta de atención farmacéutica se realiza una revisión del tratamiento. Esto se debe a varios factores como el tiempo de la consulta, la presión asistencial o la disponibilidad de ser atendido por un farmacéutico hospitalario en cualquier momento (Riu-Viladoms et al. 2018).

En los últimos años se está produciendo un cambio en la gestión de la salud y los pacientes están adquiriendo más responsabilidad y participación en todo el proceso asistencial. Por ello, la evaluación de la calidad asistencial ha adquirido una gran relevancia últimamente con el fin de mejorar las prácticas sanitarias y garantizar lo que se conoce como resultados en salud. Estos resultados son considerados como las verdaderas guías que nos indican el efecto atribuible a una intervención, o a su ausencia, sobre un estado de salud previo.

En el estudio de Riu-Viladoms et al. se concluye que la participación de un farmacéutico especializado en onco-hematología en el cuidado de los pacientes con cáncer trae consigo múltiples beneficios que están siendo demostrados (Riu-Viladoms et al. 2018).

A raíz de todos los estudios que comienzan a ser publicados, parece justificada la necesidad de una consulta específica que aborde el tratamiento, los efectos adversos y las potenciales interacciones que pueden aparecer de forma integral a través del trabajo multidisciplinar de oncólogos y farmacéuticos, con el fin de mejorar la calidad asistencial de los pacientes y hacerlos más partícipes de todo su entorno asistencial.

El objetivo principal de este proyecto es crear la primera consulta multidisciplinar entre oncólogos y farmacéuticos para ofrecer al paciente una atención integral en un único acto. Uno de los pilares fundamentales de la consulta consiste en identificar y corregir las potenciales interacciones que pueden darse entre el tratamiento domiciliario del paciente y el antineoplásico oral prescrito.

V. OBJETIVOS

V. OBJETIVOS

El desarrollo de esta tesis doctoral se centra en la atención farmacéutica que reciben los pacientes oncológicos que se encuentran en tratamiento con antineoplásicos orales dispensados en el servicio de farmacia del hospital.

El objetivo principal es conocer las potenciales interacciones que tienen lugar entre el fármaco antineoplásico y la medicación concomitante del paciente e intentar mostrar la relevancia clínica que puede ocasionar dicha interacción.

Para ello, se establecen una serie de objetivos específicos:

- Conocer las diferentes terapias oncológicas orales que se pueden encontrar en el hospital y su utilización en función del diagnóstico de cáncer establecido.
- Determinar las enfermedades concomitantes que pueden aparecer en el paciente oncológico y la terapia farmacéutica que va asociada.
- Describir las potenciales interacciones que pueden ocurrir entre el antineoplásico oral prescrito y el resto de medicación que tiene prescrita el paciente.
- Clasificar las interacciones descritas según el tipo de interacción y el grado de severidad.
- Atención farmacéutica y posibilidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes gracias a los equipos multidisciplinares.

VI. MATERIAL Y MÉTODO

VI. MATERIAL Y MÉTODO

VI.1 Entorno asistencial

VI.1.1. Área de estudio

El área de Cáceres tiene una extensión de aproximadamente 10.560 km² y una distancia de 282 km por las vías de comunicación habituales. Limita al norte con la vertiente sur del Tajo, al sur con la provincia de Badajoz, al este con las provincias de Toledo y Ciudad Real y al oeste con Portugal.

En 2014 el número de habitantes en el área de salud de Cáceres ascendía a 196.363. Esta población está distribuida en: 12,6% en 50 municipios menores de 1.000 habitantes, 39,03% en 26 municipios mayores de 1000 habitantes y 48,82% en Cáceres capital. El 98,8% de la población habita en núcleos urbanos (localidades y pedanías) y un 0,96% (1.880 personas) habitan en puntos diseminados distintos de las localidades.

VI.1.2. Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres

El Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres está constituido por dos hospitales:

El Hospital San Pedro de Alcántara (HSPA), ubicado en la barriada de San Francisco frente al parque del Rodeo, y el Hospital Universitario de Cáceres (HUC) situado a las afueras de la ciudad.

El HSPA fue inaugurado en 1956 con la denominación de residencia sanitaria San Pedro de Alcántara. En 1971 pasa a llamarse hospital tras la creación del Instituto Nacional de Salud (INSALUD) y en 1981 se construye el edificio anexo que se destina al área Materno Infantil. El hospital ofrece una amplia cartera de servicios que se detalla a continuación:

Análisis clínico, anatomía patológica, atención al usuario, cardiología, cirugía general y digestiva-vascular, dietética y nutrición, digestivo, esterilización, farmacia, fisioterapia y rehabilitación, ginecología, hematología y hemoterapia, hemodinámica, higiene hospitalaria y medicina preventiva, hospital de día onco-hematología, investigación, medicina interna, medicina nuclear, nefrología y hemodiálisis, neonatología, neumología y unidad de cuidados respiratorios intensivos (UCRI), neurocirugía, neurofisiología, neurología, oncología, otorrinolaringología, paritorio, pediatría, pruebas funcionales, radiología, reanimación, telemedicina, toxicología, traumatología, unidad de cuidados intensivos (UCI), urgencias y urología.

El HUC es un nuevo centro asistencial que forma parte del Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres y que seguirá creciendo hasta ser, en futuro próximo, el único hospital de la ciudad de Cáceres.

Es un hospital dotado de nuevo equipamiento y tecnología, nuevas formas de gestión y de organización. Actualmente se encuentran los servicios de cirugía ortopédica y traumatología, cirugía plástica, reparadora y quemados, dermatología medicoquirúrgica, otorrinolaringología, radiología y urgencias hospitalarias. También se encuentran parte de algunos servicios que todavía permanecen en el HSPA como son reanimación, UCI o farmacia, entre otros.

El servicio de oncología cubre todos los ámbitos de actuación relacionados con el cáncer gracias a un grupo de profesionales que pertenece a diferentes servicios médicos y quirúrgicos.

Entre la cartera de servicios se pueden encontrar: tratamientos en un marco multidisciplinar,

tratamiento con nuevos fármacos dentro de ensayos clínicos, comités de tumores (cáncer esofágico-gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de mama y tumores ginecológicos, tumores del área de otorrinolaringología, tumores genitourinarios, cáncer de pulmón), urgencias 24 horas, tratamiento de soporte (unidad de cuidados paliativos), psicooncología, consejo genético, enfermería especializada y líneas de investigación clínica (cáncer de mama, tumores gastrointestinales, tumores genitourinarios y trombosis asociada al cáncer).

VI.2 Población de estudio

VI.2.1 Criterios de inclusión

- Pacientes que han sido diagnosticados en las consultas de oncología del Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres.
- Pacientes mayores de edad comprendidos entre los 18 y los 90 años.
- Pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales que recogen la medicación en la consulta de atención farmacéutica del Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres.
- Pacientes que recogieron el tratamiento con antineoplásicos orales entre los años 2016-2018 en el mismo complejo hospitalario.
- Pacientes que, además de la toma del antineoplásico oral prescrito, toma al menos un medicamento más.
- Pacientes cuya historia clínica está disponible a través de la historia clínica informatizada o físicamente en papel.

VI.2.2 Criterios de exclusión

- Pacientes menores de edad diagnosticados en las consultas de oncología del Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres.
- Pacientes que sólo tomaban el antineoplásico oral; es decir, no tomaban ningún otro medicamento.
- Pacientes con patología hematológica.
- Pacientes que no recogieron su medicación antineoplásica entre los años 2016-2018.

VI.2.3 Tipos de tumores

Los pacientes con cáncer adquieren una gran importancia en la atención farmacéutica hospitalaria por la complejidad de sus tratamientos, la necesidad de individualización posológica, el estrecho margen terapéutico de los fármacos utilizados, la alta gravedad potencial de los errores de medicación y las características intrínsecas de los mismos (Aguilella, 2014).

A continuación se exponen los diferentes tumores que se han diagnosticado dentro de la población de estudio.

VI.2.3.1. Tumores digestivos

Cáncer colorrectal: Surge como consecuencia de la acumulación de cambios genéticos y epigenéticos que transforman las células del epitelio glandular normal en tumoral. La mayoría de estos tumores son esporádicos y se deben considerar factores de riesgo como la poliposis adenomatosa familiar, el cáncer colorrectal hereditario no polipósico o la

enfermedad inflamatoria intestinal. El estadiaje se basa en la historia natural del tumor y en el valor pronóstico de la extensión tumoral mediante la clasificación TNM (Bosch Roig et al. 2018).

El sistema **TNM** es el método de estadiaje de neoplasias que ha sido desarrollado por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en colaboración con la Unión Internacional contra Cáncer (UICC), cuyo objetivo es el correcto estadiaje de los diferentes tumores enfocado hacia el manejo clínico, decisión terapéutica (primario o adyuvante), evaluación tras tratamiento o pronóstico y unificación de criterios para proyectos de investigación. Esta clasificación parte de la base de que los tumores que tienen la misma procedencia e histología comparten patrones de extensión y crecimiento similar.

La **T** se refiere al tumor primario, la **N** hace referencia a la extensión del tumor hacia los ganglios linfáticos y la **M** se relaciona con las metástasis distantes que pueden aparecer. Pueden existir hasta cuatro clasificaciones para cada localización:

- Clasificación clínica (cTNM): Basada en toda la información existente antes del primer tratamiento definitivo. Los cambios que se produzcan posteriormente no modifican el estadio inicial.
- Clasificación histológica (pTNM): Se modifica con la información pre-tratamiento que proporciona la cirugía.
- Clasificación para re-tratamiento: Tras un período libre de enfermedad de cara a un nuevo tratamiento de recurrencia se requiere nueva confirmación histológica.
- Clasificación de necropsia: Aquella que se realiza post-mortem, cuando no hubo evidencia previa de neoplasia.

Como toda escala presenta sus limitaciones ya que es un sistema dependiente de la progresión temporal del tumor, lo que hace que la precisión del pronóstico se vea alterada por el aumento de los nuevos casos diagnosticados en estadios iniciales. Además, el sistema no tiene en cuenta el uso de nuevas terapias que modifican de forma clara la supervivencia (Seoane González, 2003).

La mayoría de los tumores son de tipo adenocarcinoma siendo la variedad de adenocarcinoma, de células en anillo de sello la que tiene peor pronóstico. Esta última es una variedad muy poco frecuente cuya observación al microscopio permite ver este tipo de células.

El tratamiento puede implicar cirugía y/o quimioterapia y radioterapia en función del estadiaje del tumor (Bosch Roig et al. 2018).

Páncreas: Es la cuarta causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres. Se caracteriza por una alta tasa de mutaciones en el gen KRAS, malignización a partir de los distintos tipos de lesiones precursoras y alta capacidad de invasión local y a distancia.

La cirugía es el único tratamiento con capacidad de curación. Sin embargo, debido al mal pronóstico con altas tasas de recaídas se ha valorado de forma extensa el uso de quimioterapia adyuvante y neoadyuvante.

En el caso de enfermedad irreseccable, el tratamiento viene determinado por el estado general del paciente y el objetivo fundamental es el control de síntomas y la mejoría de la calidad de vida (Gil Raga et al. 2018).

Gástrico: Es una enfermedad heterogénea cuya incidencia se ha reducido en los últimos años en el caso de los tumores distales pero se ha aumentado a nivel de los tumores proximales.

Podemos distinguir al menos dos tipos: Tipo intestinal en relación con la infección de *Helicobacter pylori* y factores nutricionales y el tipo difuso relacionado con el sobrepeso en varones. Ambos tipos forman parte del grupo de adenocarcinoma. Los linfomas, sarcomas, melanomas y GIST son otros tipos de cáncer mucho menos frecuente.

Helicobacter pylori es una bacteria Gram negativa que coloniza la mucosa gástrica de las personas infectadas. Es el principal causante de gastritis en el ser humano como consecuencia de una compleja relación entre la bacteria, el hospedador y el medio. Se han realizado varios estudios para determinar la relación real con el desarrollo de neoplasia gástrica. Se cree que la relación puede deberse al proceso de inflamación que ocasiona la infección sobre la mucosa gástrica (Burnett-Hartman et al. 2008).

El tratamiento del cáncer gástrico consiste en cirugía más quimioterapia adyuvante cuando los estadios son iniciales mientras que, en enfermedad avanzada se utiliza quimioterapia convencional (Campos Cervera et al. 2018).

Hepatocarcinoma: Es el tipo de cáncer primario de hígado más común. En las últimas décadas se han identificado biomarcadores moleculares, incluyendo la expresión aberrante de genes relacionados con el cáncer hepatocelular y microRNAs. El estadiaje es fundamental para determinar el pronóstico y planificar la estrategia terapéutica óptima incluyendo una evaluación de la extensión del tumor, la función hepática y el estado general del paciente.

El tratamiento es complejo debido a las numerosas opciones terapéuticas que existen y por la hepatopatía de base que suele estar presente. Los tratamientos radicales incluyen la resección quirúrgica, trasplante hepático y terapias ablativas locales aunque no hay muchos ensayos aleatorizados que lo avalen. Entre los tratamientos paliativos encontramos la quimioterapia convencional que suele conseguir bajas tasas de respuestas objetivas (Gil Raga et al. 2018).

VI.2.3.2. Tumores ginecológicos

Cáncer de mama: Es la neoplasia más frecuente en la mujer afectando a una de cada nueve en Europa Occidental. El componente hereditario tiene especial relevancia, ya que se estima que entre el 5-10% de los cánceres de mama se podrían relacionar con algún factor genético hereditario.

Es un grupo muy heterogéneo que, en base a la histología, se clasifica en:

- Adenocarcinoma: Según el origen del clon tumoral se habla de lobulillar (cuando se origina en los lobulillos) o ductal (cuando se genera en los ductos). Además, si tenemos en cuenta la tendencia a la invasión se clasifican en “in situ” o en “infiltrantes”.
- Otros tipos histológicos: Presentación de patrones histopatológicos especiales como los mucinosos, papilares, medulares, tubulares o adenoquísticos.

El riesgo de cáncer de mama depende principalmente de su extensión y agresividad. Los estadios I-II son precoces y localizados por lo que el tratamiento local suele conseguir una respuesta del 80%. El estadio III o localmente avanzado es más heterogéneo y puede incluir formas resecables y no resecables. La forma más agresiva es el carcinoma inflamatorio. El estadio IV o metastásico tiene una supervivencia media de 3 años (Lluch Hernández et al. 2018).

Ovario: Es el tipo más frecuente en mujeres mayores de 50 años, siendo raro en mujeres menores de 30. Aproximadamente el 80% de los cánceres de ovario debutan en estadios avanzados, con una supervivencia global a los 5 años en torno al 20%.

La gran mayoría de tumores primarios se originan en el epitelio de superficie y se conocen como epiteliales. Se clasifican en cinco categorías en función del tipo celular predominante: seroso, mucinoso, endometrial, de células claras o de células transicionales.

Es una enfermedad muy heterogénea y cada subtipo tiene un comportamiento clínico diferente. La estadificación suele ser quirúrgica y el tratamiento varía en función del estadiaje y del tipo histológico (Domingo del Pozo et al. 2018).

VI.2.3.3. Tumores del aparato genitourinario

Cáncer renal: Ha aumentado en los últimos años debido al diagnóstico incidental tras la realización de pruebas de imagen por otras causas. Su sintomatología principal se caracteriza por hematuria, dolor y palpación de masas con síntomas tardíos.

A la hora de establecer un tratamiento se diferencia entre enfermedad localizada o extendida. Ante la enfermedad localizada se recurre a cirugía mediante nefrectomía radical o parcial; en caso de enfermedad extendida se amplían las posibilidades con el uso de radioterapia, inmunoterapia y el uso de bifosfonatos, principalmente el ácido zoledrónico (Carrascosa Lloret et al. 2018).

Cáncer de vejiga: Supone el 2% de todos los tumores malignos, siendo tres veces más frecuente en el varón que en la mujer. La variante histológica más frecuente es el carcinoma transicional siendo la mayoría superficiales, con una extensión limitada a la mucosa.

Se pueden diferenciar dos grandes grupos: Los invasores o infiltrantes y los superficiales papilares. Este último grupo se subdivide en los tumores papilares de bajo grado, asociados a una elevada tasa de recurrencias; y los tumores papilares de mayor grado que infiltran la lámina propia y suelen asociarse con carcinomas in situ.

El tratamiento inicial requiere una resección endoscópica de la neoformación vesical (RTU) con el fin de obtener un diagnóstico anatómo-patológico que proporcione información sobre el grado de penetración en la pared vesical. Con esta información se decide la necesidad de tratamiento adyuvante con mitomicina o con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), o bien se requiere un régimen de poliquimioterapia (Carrascosa Lloret et al. 2018).

Cáncer de próstata: Neoplasia maligna no cutánea que se ha establecido como segunda causa de muerte por cáncer en hombres. El 90% de los casos se diagnostica en fase precoz.

Los tumores de bajo riesgo presentan muy pocas probabilidad de progresión por lo que suele establecerse una vigilancia sin llegar a necesitar tratamiento.

El tratamiento de elección es la prostatectomía radical que puede ir acompañado de radioterapia. En caso de tumores más avanzados, se requiere tratamiento oral con fármacos hormonales o quimioterapia dependiendo de las características del tumor (Beamud Cortés et al. 2018).

VI.2.3.4. Tumores cerebrales

Glioma: Tumor cerebral más común en el adulto que supone entre el 30-45% de los tumores cerebrales primarios. El más común es el glioblastoma multiforme y el astrocitoma anaplásico. Son tumores de mal pronóstico por presentar un rápido crecimiento y dificultad para el tratamiento.

El tratamiento estándar se basa en cirugía (lo más extensa posible) seguido de radioterapia que puede ir o no asociada a temozolomida.

Son tumores con una gran capacidad de recidivar y metastatizar y las opciones terapéuticas no son muy altas. Se recurre a cirugías asociadas con braquiterapia o quimioterapia convencional (Muñoz Carmona et al. 2005).

VI.2.3.5. Tumores de piel

Melanoma: Es la primera causa de muerte dentro de los distintos tipos de cáncer de piel y supone el 1-2% de las muertes por cáncer. Se presenta principalmente en adultos y la detección precoz es un elemento clave para la supervivencia a largo plazo. Existen cuatro tipos en función de la histología: extensión superficial, nodular, lentiginoso acral y lentigo maligno.

El tratamiento de elección en la enfermedad localizada es la cirugía. En función del riesgo de recidiva se recurre a quimioterapia adyuvante con interferón. En los últimos años se ha avanzado en el uso de la inmunoterapia como adyuvancia. Si la enfermedad es metastásica se recurre a quimioterapia convencional o a la inmunoterapia que se está convirtiendo en el estándar de tratamiento, junto con los fármacos anti-CD47 (Casado Abad et al. 2018).

VI.2.3.6. Tumores de vías respiratorias

Cáncer de pulmón: Es el cáncer con mayor incidencia y mortalidad cuya presentación clínica depende de su localización y diseminación locorregional y a distancia. Se puede presentar con extensión torácica, afectación metastásica o aparición de síndrome paraneoplásico. Tradicionalmente se ha clasificado en CPM y CPNM. Sin embargo, esta clasificación se queda un poco básica y actualmente se hace referencia a una clasificación histoquímica en:

- Tumor epitelial: Diferenciando adenocarcinoma, escamoso, neuroendocrino, sarcomatoide y de glándulas salivares.
- Tumores mesenquimales
- Tumores linfohistiocíticos.

Actualmente el adenocarcinoma sigue siendo el tipo más frecuente. A la hora del diagnóstico es importante llevar a cabo la distinción histológica y el estudio molecular para el uso de los tratamientos anti-EGFR (Maestu Maiques et al. 2018).

VI.3 Diseño del estudio

VI.3.1.- Tipo de estudio

Se realiza un estudio observacional sobre las potenciales interacciones farmacológicas detectadas entre el tratamiento domiciliario y el antineoplásico oral prescrito en aquellos pacientes que acuden a la consulta de atención farmacéutica del Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres a recoger su tratamiento antineoplásico oral, previamente prescrito por un facultativo especialista en oncología médica del centro.

VI.3.2.- Fármacos incluidos en el estudio

Se incluyeron en el estudio todos los antineoplásicos orales que se utilizan en el tratamiento de tumores sólidos, tanto los comercializados en España como aquellos con acceso limitado a través de estudios especiales.

Se excluyeron aquellas terapias orales utilizadas para el tratamiento de neoplasias hematológicas.

Los antineoplásicos orales que finalmente se incluyeron en el estudio fueron: abiraterona, afatinib, alectinib, axitinib, capecitabina, ceritinib, crizotinib, dabrafenib, enzalutamida, erlotinib, everolimus, gefitinib, imatinib, lapatinib, nintedanib, olaparib, palbociclib, pazopanib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, temozolomida, topotecan, trametinib, trifluridina/tipiracilo y vinorelbina.

Las características generales de todos ellos se recogen en la tabla 17.

Tabla 17: Características generales de los antineoplásicos orales incluidos en el estudio.

BRCA: Breast Cancer
 ALK: Gen del receptor de tirosina quinasa del linfoma anaplásico
 EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico
 CPNM: Cáncer pulmón no microcítico
 LMA: Leucemia Mieloide Aguda
 PARP: Poli-ADP-ribosa polimerasas
 CDK: Quinasas dependiente de ciclinas
 LLA: Leucemia Linfoide Aguda
 GIST: Tumor del estroma gastrointestinal
 CPM: Cáncer pulmón microcítico
 RT: Radioterapia
 Ph+: Cromosoma philadelfia positivo
 ITK: Inhibidor de tirosina quinasa
 BRAF: Proto-oncogen B-RAF
 RH: Receptor hormonal
 HER: Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano
 mTor: Mammalian Target of Rapamicin
 ROS: V-ros avian UR2 sarcoma virus oncogene homolog
 RET: Rearranged during transfection

| FÁRMACO | GRUPO TERAPÉUTICO | INDICACIÓN | MECANISMO DE ACCIÓN | REFERENCIA |
|---------------------|--|--|---|---|
| Abiraterona | L02BX Otros antagonistas de hormonas y sustancias relacionadas | Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en varones adultos. | Inhibidor selectivo del enzima 17-alfa-hidroxiilasa, implicada en la síntesis de andrógenos. | Ficha técnica Chu et al. 2016 |
| Afatinib | L01XE Inhibidores directos de proteína quinasa | CPNM con mutación EGFR naiva a ITK o de etiología escamosa que progresan a platinos | Inhibidor irreversible de los receptores de la familia tirosina-quinasa ErbB | Ficha técnica Chu et al. 2016 |
| Alectinib | L01XE Inhibidores directos de proteína quinasa | CPNM avanzado ALK+ | Inhibidor selectivo de la tirosina quinasa ALK y RET | Ficha técnica |
| Axitinib | L01XE Inhibidores directos de proteína quinasa | Carcinoma avanzado de células renales tras fracaso a sunitinib o ciquinas. | ITK segunda generación. | Ficha técnica Chu et al. 2016 Marcos Rodríguez et al. 2014 |
| Capecitabina | L01BC Análogos de las pirimidinas | Cáncer colon en adyuvancia o metastásico. Cáncer de recto. Cáncer de mama avanzado. Cáncer gástrico en primera línea combinado con platinos. | Carbamato de fluoropirimidina que actúa como un precursor del 5-fluorouracilo | Ficha técnica Chu et al. 2016 |
| Ceritinib | L01XE Inhibidores directos de proteína quinasa | CPNM avanzado ALK+ | Inhibidor altamente selectivo de ALK | Ficha técnica Chu et al. 2016 |
| Crizotinib | L01XE Inhibidores directos de proteína quinasa | CPNM avanzado ALK+ o ROS1+ | Inhibidor selectivo del receptor de tirosina quinasa ALK | Ficha técnica Chu et al. 2016 |
| Dabrafenib | L01XE Inhibidores directos de proteína quinasa | Melanoma metastásico BRAF+. CPNM metastásico BRAF positivo | Inhibidor de proteínas quinasa implicadas en la proliferación celular tumoral | Ficha técnica Chu et al. 2016 |
| Enzalutamida | L02BB Antiandrógenos | Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en varones adultos. | Inhibidor de las rutas de señalización androgénicas, actuando como antagonista competitivo del receptor androgénico | Ficha técnica Chu et al. 2016 |
| Erlotinib | L01XE Inhibidores directos de proteína quinasa | CPNM con mutación activa para EGFR en primera línea o tras fallo de otras terapias | Inhibidor del EGFR | Ficha técnica Chu et al. 2016 |

| FÁRMACO | GRUPO TERAPÉUTICO | INDICACIÓN | MECANISMO DE ACCIÓN | REFERENCIA |
|--------------------|--|---|--|--|
| Everolimus | L01XE Inhibidores directos de proteína quinasa | Cáncer de células renales avanzado que progresa tras terapias dirigidas a EGFR. Cáncer de mama RH+ HER2-. Tumor cerebral. Tumores neuroendocrinos de origen gastrointestinal o pulmonar | Inhibidor selectivo de mTOR | Ficha técnica Chu et al. 2016 Marcos Rodríguez et al. 2014 |
| Gefitinib | L01XE Inhibidores directos de proteína quinasa | CPNM con mutación EGFR+ | Inhibidor de proteína quinasa. Antagonista del receptor HER1 del EGFR | Ficha técnica Chu et al. 2016 |
| Imatinib | L01XE Inhibidores directos de proteína quinasa | LMA y LLA cromosoma ph+. Enfermedades mieloproliferativas. Síndrome hipereosinofílico. Dermatofibrosarcoma protuberans. GIST metastásico kit+ | Inhibidor de tirosina quinasa codificada por el gen abl | Ficha técnica Chu et al. 2016 Marcos Rodríguez et al. 2014 |
| Lapatinib | L01XE Inhibidores directos de proteína quinasa | Cáncer de mama HER2+ asociado con capecitabina, inhibidores de aromatasa o trastuzumab | Inhibidor EGFR HER1 y HER2 | Ficha técnica Chu et al. 2016 |
| Nintedanib | L01XE Inhibidores directos de proteína quinasa | CPNM de histología adenocarcinoma en combinación con docetaxel después de primera línea | Inhibidor de varias tirosina quinasa | Ficha técnica |
| Olaparib | L01XX otros agentes antineoplásicos | Cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado. Cáncer de peritoneo y cáncer de trompas de falopio con mutación BCRA+ sensibles a platino | Inhibidor de varias isoenzimas de la familia PARP | Ficha técnica Chu et al. 2016 |
| Palbociclib | L01XE Inhibidores directos de proteína quinasa | Cáncer mama metastásico RH+ HER2- combinado con inhibidor de aromatasa o fulvestrant | Inhibidor reversible de las CDK | Ficha técnica Chu et al. 2016 |
| Pazopanib | L01XE Inhibidores directos de proteína quinasa | Cáncer renal avanzado tratados previamente con citoquinas. Sarcoma de tejidos blandos metastásicos previamente tratados | Inhibidor potente de tirosina quinasa que actúa inhibiendo a receptores de multitud de factores de crecimiento | Ficha técnica Chu et al. 2016 Marcos Rodríguez et al. 2014 |

| FÁRMACO | GRUPO TERAPÉUTICO | INDICACIÓN | MECANISMO DE ACCIÓN | REFERENCIA |
|--------------------------------|--|---|--|--|
| Regorafenib | L01XE Inhibidores directos de proteína quinasa | Cáncer colon y recto metastásico. GIST irresecable o metastásico que progresan a imatinib o sunitinib. Carcinoma hepatocelular previamente tratados con sorafenib | Inhibidor del KIT | Ficha técnica Chu et al. 2016 |
| Sorafenib | L01XE Inhibidores directos de proteína quinasa | Carcinoma de células renales que fracasa a interferón-alfa2. Carcinoma hepatocelular. Cáncer de tiroides en progresión | Inhibidor multiquinasas con propiedades antiproliferativas y antiangiogénicas | Ficha técnica Chu et al. 2016 Marcos Rodríguez et al. 2014 |
| Sunitinib | L01XE Inhibidores directos de proteína quinasa | GIST no resecable tras fracaso con imatinib. Cáncer de células renales metastásico. Tumor neuroendocrino de páncreas en progresión | Inhibidor de receptores de tirosina quinasa implicados en el crecimiento tumoral, angiogénesis y la progresión a metástasis. | Ficha técnica Chu et al. 2016 Marcos Rodríguez et al. 2014 |
| Temozolomida | L01AX Otros agentes alquilantes | Glioma de nuevo diagnóstico o en progresión tras tratamiento estándar | Agente alquilante que desarrolla lesiones citotóxicas dando lugar a una reparación aberrante | Ficha técnica Chu et al. 2016 |
| Topotecan | L01XX otros agentes antineoplásicos | CPM recidivante. Cáncer cérvix en combinación con cisplatino que recaen tras RT. Cáncer ovario que fracasa a primera línea de tratamiento | Inhibidor selectivo de la topoisomerasa I | Ficha técnica Chu et al. 2016 |
| Trametinib | L01XE Inhibidores directos de proteína quinasa | Melanoma metastásico BRAF+. CPNM junto con dabrafenib en estados avanzados BRAF+ | Inhibidor potente de proteína quinasa implicados en la proliferación celular tumoral | Ficha técnica Chu et al. 2016 |
| Trifluridina/tipiracilo | L01BC Análogo de pirimidinas | Cáncer de colon y recto metastásico previamente tratados con varias líneas de quimioterapia | Trifluridina análogo del nucleósido timidina y tipiracilo inhibidor de timidina fosforilasa | Ficha técnica |
| Vinorelbina | L01CA alcaloides de la vinca y análogos | Cáncer de mama metastásico en progresión a tratamiento previo. CPNM estadio III-IV | Inhibidor y desregulador del huso mitótico | Ficha técnica Chu et al. 2016 |

VI.4 Desarrollo

VI.4.1: *Ámbito temporal*

El estudio se realizó sobre todos los pacientes que acudieron a la consulta de atención farmacéutica del Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres para que se les dispensase su tratamiento antineoplásico oral durante los años 2016-2018. El estudio se realizó sobre aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión definidos en el punto VI.2.2 de material y método.

VI.4.2: *Bases de datos utilizadas*

En ausencia de un sistema de ayuda a la toma de decisiones sobre interacciones que alerten al profesional en el momento de la prescripción y que informen sobre la actitud a seguir, los profesionales sanitarios deben gestionar las fuentes de datos a manejar y la relevancia clínica que le van a asignar.

La variedad de bases de datos y de fuentes de información en el ámbito de las interacciones farmacológicas hace imposible que el profesional pueda manejarlas por si solo (Rodríguez Terol et al. 2009).

En el estudio de Minh et al. se utilizaron cinco bases de datos y se encontró que la calidad entre ellas era muy desigual y que la concordancia de los contenido era escasa. Se concluía, por tanto, la dificultad que existe para concretar una significación clínica real a cada una de las interacciones.

Para este estudio, de todas las bases de datos existentes que cumplen los criterios mínimos de calidad, se utilizaron las tres a las que se tenía acceso desde el servicio de farmacia del Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres: Medinteract®, Bot-plus® y Lexi-Interact Online®.

VI.4.2.1. *Medinteract®*



Figura 8: Página de acceso inicial a la base de datos Medinteract® (SEFH, 2019).

Es una potente base de datos que incluye las interacciones entre los medicamentos registrados en España y financiados por el Sistema Nacional de Salud y también con las plantas medicinales, conscientes de su amplia utilización en la terapéutica actual. Ofrece un fácil y rápido acceso a la información a partir de principios activos o marcas comerciales, y la posibilidad de realizar un análisis de todo el tratamiento; tratando de favorecer el uso racional, seguro y eficiente de los medicamentos. Esto la convierte en una herramienta de gran utilidad para médicos, farmacéuticos y personal sanitario en general.



Figura 9: Página de búsqueda puntual de interacciones con un determinado principio activo (SEFH, 2019).

Clasifica las interacciones según su importancia clínica en base a la documentación disponible. Ofrece un resumen del efecto de la interacción, del medicamento que lo origina, recomendaciones para ayudar en la toma de decisiones fármaco-terapéuticas y de la bibliografía utilizada. Se desarrolla bajo la guía de un grupo de farmacéuticos con amplia experiencia en farmacia hospitalaria y comunitaria, que han seguido criterios exclusivamente científicos.

Contiene más de 35.000 interacciones entre 1.325 principios activos y 380 plantas medicinales, por lo que es una herramienta muy útil para los profesionales que deseen una información fiable y completa.

No realiza ninguna recomendación explícita o implícita sobre fármacos o productos, sino que incluye una cita bibliográfica con finalidad informativa.

Consulta: Puede realizarse a partir de los nombres de los principios activos o de las marcas comerciales. Hay varias posibilidades de búsqueda:

- P.a (selección por principio activo).
- M (Selección por marca comercial).
- G (Selección por grupo terapéutico).
- PI (Selección por planta medicinal).

En la zona de búsqueda, con tres o más letras se despliegan aquellos principios activos, marcas comerciales, grupos terapéuticos o plantas medicinales que se ajusten a los criterios elegidos.

En caso de realizar la búsqueda por principio activo, podemos acceder al subgrupo terapéutico y las especialidades farmacéuticas que lo contienen mediante el desplegable localizado a la izquierda del nombre y simbolizado con un triángulo invertido.



Figura 10: Página de búsqueda por principio activo (SEFH, 2019).

Si la búsqueda se realiza por marca comercial se obtienen los principios activos que lo componen. De igual manera se realiza para las plantas medicinales.

Como se observa en la figura 11, en la columna central aparecen todos los principios activos con los que interacciona el fármaco de búsqueda (representado en la columna de la izquierda). La gravedad de cada interacción se representa con un triángulo con diferente coloración: Rojo para las interacciones graves, azul oscuro para las moderadas, azul claro si son leves y blanco si aun no está determinado.



Figura 11: Página de búsqueda de interacciones con un principio activo determinado (SEFH, 2019).

Al seleccionar el principio activo que interesa de la lista representada en la columna central, aparece toda la información relativa a la potencial interacción entre ambos principios activos en la columna de la derecha. Esta información se detalla en varios apartados:

- **Riesgo:** Según su importancia clínica se clasifica en cuatro grupos de riesgo: grave, moderado, leve y no determinado cuando existe la alerta del riesgo pero aun no hay casos descritos que la definan.
- **Nivel de documentación:** Según la evidencia existen tres niveles de documentación: bien documentado, documentado y escasamente documentado.
- **Descripción:** Se ofrece un resumen del efecto de la interacción y del mecanismo que la origina, siempre y cuando exista información sobre ello.
- **Recomendación:** Se aporta información para ayudar en la toma de decisiones fármaco-terapéuticas, de una forma práctica y eficaz.
- **Observaciones:** Cuando se considera adecuado, se introduce información complementaria.
- **Bibliografía:** Recoge la información de la ficha técnica de la medicación y de publicaciones especializadas.

Análisis de la prescripción: En lugar de realizar una consulta puntual entre dos fármacos, la base de datos Medinteract® permite realizar un análisis de las potenciales interacciones que aparecen al introducir la lista de medicamentos de un paciente determinado.

Como se observa en la figura 12, en la columna de la izquierda se seleccionan todos los medicamentos prescritos, incluyendo las plantas medicinales. Esta selección aparece recogida en la columna central. Cuando la selección se realiza por el nombre del medicamento, aparece la descripción de los principios activos indicando también el nombre de la marca comercial. En la columna de la derecha se recogen las posibles interacciones farmacológicas entre todos los fármacos prescritos.

Figura 12: Página de búsqueda de las potenciales interacciones de toda la prescripción de un paciente (SEFH, 2019).

Tanto si se buscan las interacciones de un principio activo, medicamento o planta medicinal al final de la tercera columna aparece la leyenda “ampliar”.

Para la elaboración de esta base de datos se han seguido criterios exclusivamente científicos y con total independencia, añadiendo valor a la información que sobre este tema podía encontrarse hasta ahora en el mercado nacional (SEFH, 2019).

VI.4.2.2. Lexi-Interact Online ®

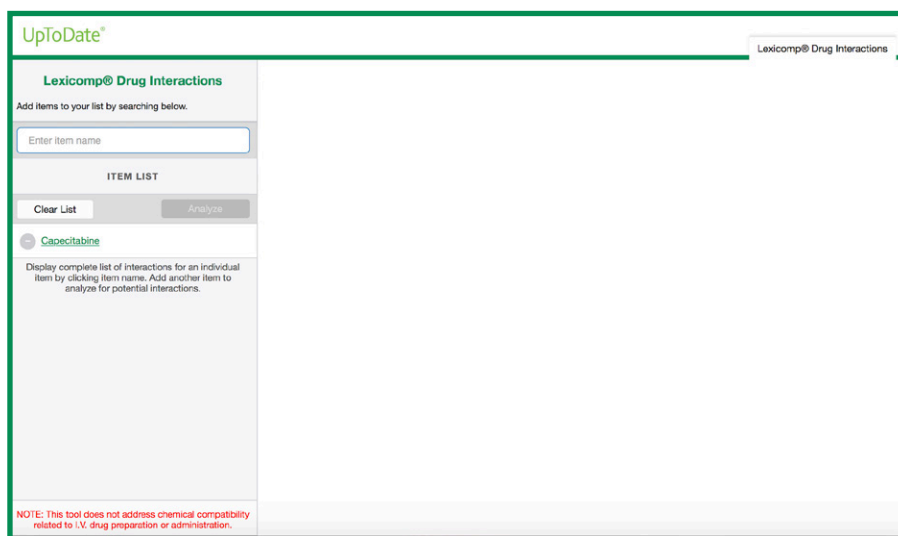


Figura 13: Página inicial de la base de datos Lexi-Interact Online®.

Es una herramienta proporcionada por la empresa Wolters Kluwer Clinical Drug Information que utiliza el contenido clínico de Lexicomp. Combina la literatura y la comprensión científica de las interacciones medicamentosas en todo el mundo con una plataforma electrónica de vanguardia que proporciona una forma eficiente de ayudar e informar a los profesionales de la salud sobre eventos adversos relacionados con medicamentos que de otro modo pueden comprometer la atención de los pacientes.

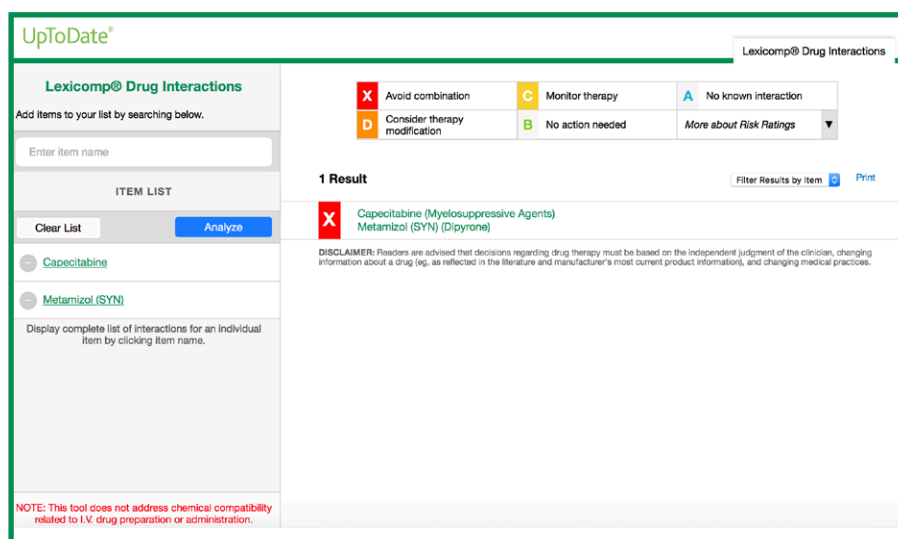


Figura 14: Página de búsqueda de interacción entre dos principios activos.

VI.4.2.3. Bot plus ®

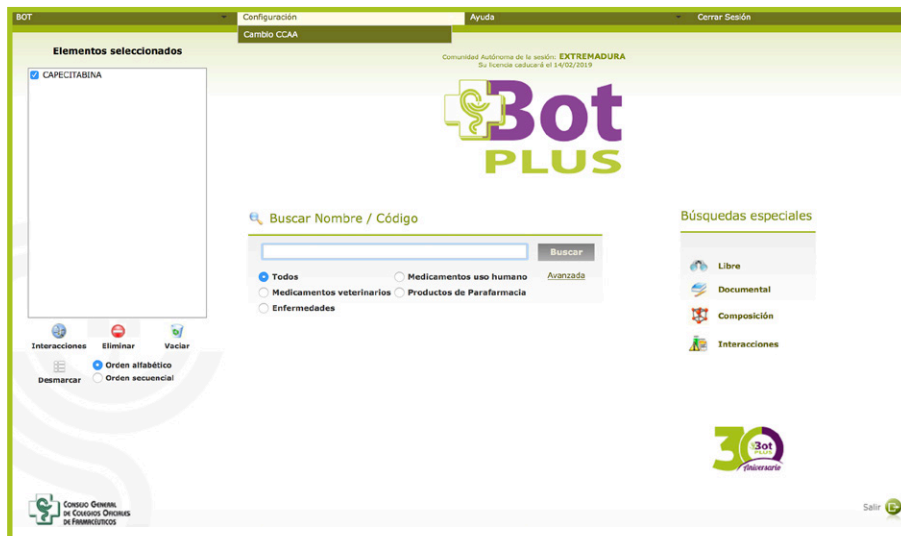


Figura 16: Página de inicio de la base de datos Botplus®

La base de datos de información sanitaria BotPlus® es una aplicación informática elaborada por el consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos, para la consulta de información homogénea y actualizada relativa a medicamentos, productos de parafarmacia, enfermedades e interacciones; así como para facilitar el ejercicio de la atención farmacéutica en el ámbito de la farmacia comunitaria.

Es una herramienta modernizada desde el punto de vista tecnológico, que mejora contenidos y capacidad de búsqueda, aumentando la codificación y adaptándose a las nuevas normativas de aplicación en medicamentos y resto de productos.

Entre sus aspectos farmacológicos destaca la detección de interacciones farmacológicas e interferencias con análisis clínicos contando con más de 3.000 interacciones que relacionan más de 30.000 parejas de principios activos.



Figura 17: Página de información del principio activo.

Como se observa en la figura 17, en la ficha del principio activo aparece un icono de interacción en la parte derecha. Al pinchar sobre él se obtiene un listado de principios activos con los que presenta interacción. Cada interacción va precedida de un icono que nos indica la importancia relativa de la interacción en función de su coloración.

| ID | Clase | Código | Nombre | Efecto |
|----|-----------|---------|-------------------------|-------------------|
| 1 | P. Activo | B01AA07 | ACENOCUMAROL | COMERCIALIZADO |
| 2 | P. Activo | | ALIMENTOS | COMERCIALIZADO |
| 3 | P. Activo | J05AB15 | BRIVLIDINA | COMERCIALIZADO |
| 4 | P. Activo | A02BC05 | ESOMEPRAZOL | COMERCIALIZADO |
| 5 | P. Activo | N03AB02 | FENTONA | COMERCIALIZADO |
| 6 | P. Activo | N03AB02 | FENTONA (ANTIARRITMICO) | COMERCIALIZADO |
| 7 | P. Activo | B03BB01 | FOLICOACIDO | COMERCIALIZADO |
| 8 | P. Activo | V03AF03 | FOLINATO CALCICO | COMERCIALIZADO |
| 9 | P. Activo | A02BC03 | LANSOPRAZOL | COMERCIALIZADO |
| 10 | P. Activo | A02BC01 | OMEPRAZOL | COMERCIALIZADO |
| 11 | P. Activo | A02BC02 | PANTOPRAZOL | COMERCIALIZADO |
| 12 | P. Activo | A02BC04 | RABEPRAZOL | COMERCIALIZADO |
| 13 | P. Activo | C07AA07 | SOTALOL | COMERCIALIZADO |
| 14 | P. Activo | B01AA03 | WARFARINA | COMERCIALIZADO |
| 15 | P. Activo | B01AA04 | FENPROCLUMONA | NO COMERCIALIZADO |
| 16 | P. Activo | V03AF06 | FOLINATO SODICO | NO COMERCIALIZADO |

Figura 18: Página donde se recoge el listado de los principios activos que interacciona con el fármaco seleccionado

Para revisar la información farmacológica de la interacción con un principio activo determinado, se selecciona dicho principio activo del listado y automáticamente se abre la información detallada de la interacción.

CAPECITABINA + INHIBIDORES BOMBA DE PROTONES

EFFECTOS:
Posible reducción de la absorción oral de capecitabina, con riesgo de reducción de su actividad antineoplásica.

IMPORTANCIA:
Dos estudios sugieren que los inhibidores de la bomba de protones disminuyen la eficacia de capecitabina en el tratamiento de colon y cáncer gastroesofágico. Parece ser que el aumento del pH gástrico producido por IBP pueden inhibir la disolución y la absorción de la capecitabina. Los autores de los estudios aconsejan que los pacientes que reciben un régimen que contiene capecitabina para el tratamiento adyuvante de cáncer de colon u otros tumores malignos deben, cuando sea posible, evitar tomar inhibidores de la bomba de protones de forma concurrente con capecitabina.

MECANISMO:
Posible reducción de la absorción oral de capecitabina como consecuencia de un aumento del pH gástrico.

EVIDENCIAS:
1, 2, Disminución de la absorción oral de capecitabina cuando se administró con IBP.

REFERENCIAS:
1. Chu NP, Hecht JR, Slamon D, et al. Association of Proton Pump Inhibitors and Capecitabine Efficacy in Advanced Gastroesophageal Cancer: Secondary Analysis of the TRIO-013/LOGIC Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2016.
2. Sun J, Hsieh AJ, Kim CA, et al. Concurrent Administration of Proton Pump Inhibitors and Capecitabine is Associated With Increased Recurrence Risk in Early Stage Colorectal Cancer Patients. Clin Colorectal Cancer 2016.

Figura 19: Página donde se detalla la información de la interacción seleccionada

En la figura 20 se observa un cuadro a la derecha de “elementos seleccionados”. Aquí aparecen registrados todos los medicamentos que se consultan. A partir de esta lista se pueden seleccionar aquellos principios activos que formen parte de la prescripción domiciliar de un paciente y realizar una búsqueda de potenciales interacciones entre ellos. Se podría considerar como el análisis de la prescripción que se realiza en la base de datos Medinteract®.

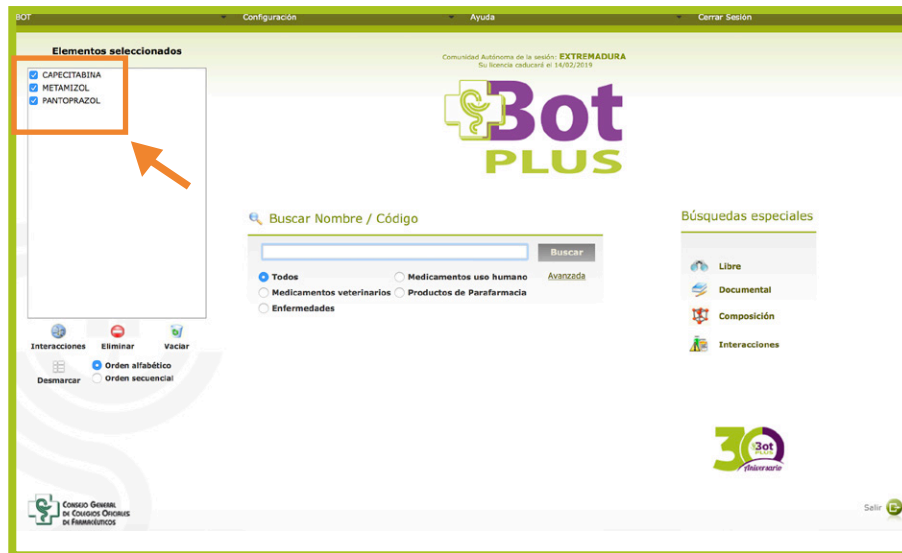


Figura 20: Página inicial de la base de datos Botplus®.

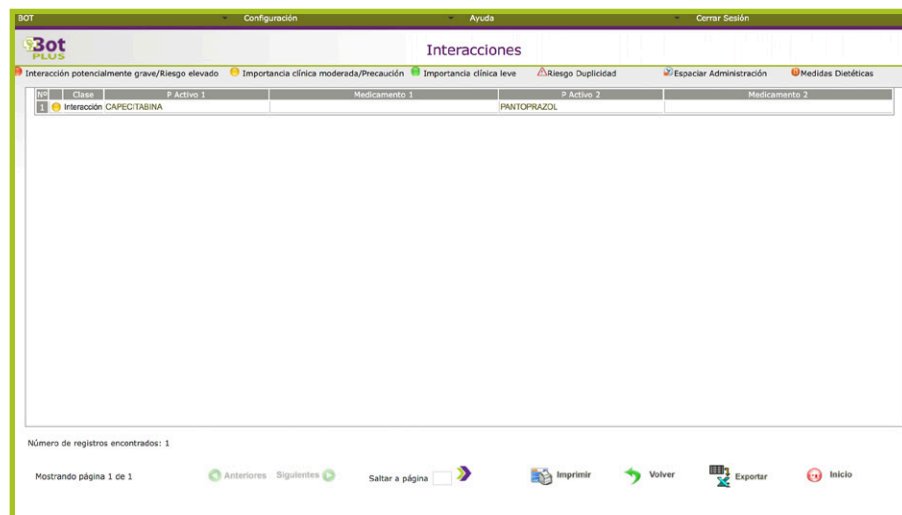


Figura 21: Página donde se recogen las potenciales interacciones después de realizar un análisis entre varios fármacos.

VI.4.3. Variables del estudio

VI.4.3.1. Relacionadas con el paciente

- Edad
- Sexo

VI.4.3.2. Relacionadas con la enfermedad

Diagnóstico del paciente:

- Cáncer digestivo: colorrectal, hepatocarcinoma, páncreas.
- Cáncer ginecológico: mama, ovario.
- Cáncer genitourinario: cáncer de células renales, vejiga, próstata.
- Cáncer respiratorio: pulmón.
- Cáncer de piel: melanoma.
- Cáncer cerebral: glioma y astrocitoma.

VI.4.3.3. Relacionadas con el fármaco

- Número de fármacos prescritos.
- Tipo de fármaco según la clasificación Anatómica-Terapéutica-Química (ATC)

VI.4.3.4. Relacionadas con las interacciones

- Existencia de interacciones con el tratamiento domiciliario.
- Número de potenciales interacciones detectadas.
- Relevancia de las interacciones encontradas.
- Tipo de interacciones:
 - Farmacocinéticas.
 - Farmacodinámicas.

VI.5 Interacciones**VI.5.1. Descripción de la interacciones**

Los pacientes con cáncer son particularmente susceptibles de sufrir una interacción entre el tratamiento antineoplásico y su tratamiento domiciliario. Esto es debido, entre otros factores, a que estos pacientes tienen alterados los parámetros farmacocinéticos.

Actualmente se han realizado varias revisiones que avalan estas alteraciones y demuestran la mayor susceptibilidad de los pacientes a sufrir interacciones de diferente tipo.

Las interacciones se pueden clasificar en:

VI.5.1.1. Farmacocinéticas

Son interacciones que tienen lugar cuando un fármaco altera los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de otro fármaco.

Un ejemplo sería la interacción entre dexametasona y fenitoína donde los niveles de ambos fármacos se encuentran alterados (Sing et al. 2017).

VI.5.1.2. Farmacodinámicas

La interacción se produce porque los dos fármacos actúan sobre el mismo sitio de acción. Sería el caso de los opioides y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

En algunos casos se pueden utilizar para favorecer la acción de los fármacos o evitar la aparición de efectos adversos. Es el caso de la acción de paclitaxel y carboplatino que, al ser utilizados de forma conjunta se consigue reducir la gravedad de la trombocitopenia.

VI.5.1.3 Farmacéuticas

Tienen lugar cuando dos o más fármacos presentan incompatibilidad física y/o química.

Sería el caso de la adición de MESNA a una solución de cisplatino; se constituye un aducto entre el cisplatino y el grupo tiol del MESNA, provocando la inactivación del compuesto de platino.

En ocasiones este tipo de interacciones no se detectan en el desarrollo clínico inicial ya que en los ensayos clínicos de fase II y III los medicamentos se utilizan en condiciones muy controladas (Aldaz Pastor et al. 2012).

VI.5.2. Potenciales interacciones con los fármacos de estudio.

En la tabla 18 se recogen las características de los fármacos de estudio en relación con las interacciones. Se describen las vías de metabolización de los antineoplásicos orales utilizados en el estudio y si tienen la capacidad de producir algún efecto inductor o inhibidor.

| FÁRMACO | VÍA DE METABOLIZACIÓN | EFEECTO INDUCTOR / INHIBIDOR | REFERENCIA |
|---------------------|--|--|---|
| Abiraterona | Esterasas. CYP3A4 y SULT2A1 | Inhibidor CYP2D6 y Gp-P | Ficha técnica Chu et al. 2016 |
| Afatinib | Apenas sufre metabolismo | Inhibidor moderado Gp-P y BCRP | Ficha técnica Chu et al. 2016 |
| Alectinib | CYP450. Isoenzima CYP3A4 | Inhibidor Gp-P y BCRP. Inhibidor débil CYP2D6 y 3A4 | Ficha técnica |
| Axitinib | CYP3A4/5 | CYP1A2 Y 2C8. Inhibidor débil Gp-P | Ficha técnica Chu et al. 2016 Marcos Rodríguez et al. 2014 |
| Capecitabina | Carboxiesterasa hepática y posteriormente DPD | | Ficha técnica Chu et al. 2016 |
| Ceritinib | CYP450. Isoenzima CYP3A | Inhibidor CYP3A, CYP2A6, CYP2E1 | Ficha técnica Chu et al. 2016 |
| Crizotinib | CYP450. Isoenzima CYP3A4/5 | Inhibidor moderado CYP2B6 CYP3A4. Débil UGT1A1 y 2B7. Inhibidor Gp-P y transportadores OCT1 y 2 | Ficha técnica Chu et al. 2016 |
| Dabrafenib | CYP2C8 y CPY3A4 | Inductor CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2V9, CYP2C19 y UGT. También induce Gp-P y transportadores MRP-2, BCRP y OATP1B1/1B3 | Ficha técnica Chu et al. 2016 |
| Enzalutamida | CYP2C8 y CPY3A4 | Inductor potente CYP3A4 y moderado CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, UGT y Gp-P. También tiene efecto inductor sobre los transportadores MRP2 y BCRP. | Ficha técnica Chu et al. 2016 |
| Erlotinib | CYP450. Isoenzima CYP3A4 y en menor medida CYP1A2. | | Ficha técnica Chu et al. 2016 |
| Everolimus | CYP450. Isoenzima CYP3A4 | Inhibidor moderado de Gp-P | Ficha técnica Chu et al. 2016 Marcos Rodríguez et al 2014 |

| FÁRMACO | VÍA DE METABOLIZACIÓN | EFEECTO INDUCTOR / INHIBIDOR | REFERENCIA |
|---------------------|--|---|--|
| Gefitinib | CYP450. Isoenzima CYP2D6 y CYP3A4 | Inhibidor moderado CYP2D6 | Ficha técnica Chu et al. 2016 |
| Imatinib | P450. Isoenzima CYP3A4 | Inhibidor competitivo CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4/5 | Ficha técnica Chu et al. 2016 Marcos Rodríguez et al 2014 |
| Lapatinib | CYP450. Isoenzima CYP3A4 y CYP3A5. En menor medida metabolizado por CYP2C19 y CYP2C8 | Inhibidor CYP3A y CYP2C8 | Ficha técnica Chu et al. 2016 |
| Nintedanib | Esterasas y posterior glucuronización | | Ficha técnica |
| Olaparib | CYP450. Isoenzima CYP3A4/5 | | Ficha técnica Chu et al. 2016 |
| Palbociclib | Oxidación y sulfonación | Inhibidor CYP3A4, Gp-P, BCRP y OCT1 | Ficha técnica Chu et al. 2016 |
| Pazopanib | CYP3A4 y minoritario CYP1A2 y CYP2C8 | Inhibidor CYP3A4, CYP2C8, CYP2D6; glucuronización por UGT1A1 y el transportador OATP1B1 | Ficha técnica Chu et al. 2016 Marcos Rodríguez et al 2014 |
| Regorafenib | CYP450. Isoenzima CYP3A4 y UGT1A9 | Inhibidor competitivo débil CYP2C8 y 2B6, UGT y BCRP | Ficha técnica Chu et al. 2016 |
| Sorafenib | CYP450. Isoenzima CYP3A4. UGT1A9 | | Ficha técnica Chu et al. 2016 Marcos Rodríguez et al 2014 |
| Sunitinib | CYP450 | | Ficha técnica Chu et al. 2016 Marcos Rodríguez et al 2014 |
| Temozolomida | Hidrólisis | | Ficha técnica Chu et al. 2016 |
| Topotecan | Hidrólisis | | Ficha técnica Chu et al. 2016 |
| Trametinib | Metabolismo hepático por glucuronización. | | Ficha técnica Chu et al. 2016 |

| FÁRMACO | VÍA DE METABOLIZACIÓN | EFEECTO INDUCTOR / INHIBIDOR | REFERENCIA |
|-------------------------------------|---|------------------------------|----------------------------------|
| Trifluridina/ tipiracilo | Trifluridina metabolizado por timidina quinasa y tipiracilo por procesos no hepáticos | | Ficha técnica |
| Vinorelbina | CYP450. Isoenzima CYP3A4 | | Ficha técnica Chu et al. 2016 |

Gp-P: Glicoproteína P

OCT: Transportador de cationes orgánicos

SULT: Sulfotransferasa

BCRP: Proteína resistente al cáncer de mama

OATP: Polipéptido transportador de aniones orgánico

DPD: Dihidropirimidina deshidrogenasa

MRP: Proteína resistente a multiproteínas

UGT: Uridin difosfato glucoronil transferasa

Tabla 18: Características de los antineoplásicos orales incluidos en el estudio en relación con el proceso de interacción farmacológica.

VI.6 Proyecto de intervención farmacéutica mediante equipo multidisciplinar

Dentro de la creación de la consulta multidisciplinar llevada a cabo por los servicios de oncología médica y farmacia hospitalaria, se realizó el análisis de las potenciales interacciones entre el antineoplásico oral y la medicación domiciliar de los pacientes en seguimiento dentro de dicha consulta.

El análisis de las interacciones se consideró como uno de los pilares fundamentales de la consulta multidisciplinar junto con la detección y tratamiento de los efectos adversos ocasionados por los antineoplásicos orales.

El desarrollo de este proyecto, tal y como se ha detallado en el punto IV.5 de la revisión bibliográfica surge como una colaboración más estrecha entre los servicios de oncología médica y farmacia hospitalaria, con el fin de mejorar la calidad de la asistencia sanitaria en el paciente oncológico, así como el conocimiento de los pacientes sobre su enfermedad, su tratamiento y la mejora de la adherencia y la seguridad en este tipo de pacientes.

VI.6.1 Descripción del proyecto multidisciplinar

Para llevar a cabo el desarrollo de esta consulta en el Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres, primero se realizó un proyecto detallado para recoger los objetivos, criterios de inclusión/exclusión y beneficios que se esperaban conseguir a medio y largo plazo para su aprobación por la dirección del centro.

Los jefes de ambos servicios y los responsables del proyecto se reunieron con la dirección médica del hospital para obtener la aprobación y comenzar el desarrollo del proyecto.

Una vez aprobado se iniciaron todos los trámites necesario para la puesta a punto y la coordinación con los especialistas de oncología responsables de la derivación de los pacientes.

Debido al elevado número de pacientes que forman parte del día a día de las consultas de oncología y farmacia, se establecieron una serie de requisitos iniciales para comenzar el proyecto con aquellos pacientes que, por sus características, cumplieran en mayor medida los criterios de inclusión definidos para el estudio. Entre los requisitos de selección se encuentran: pacientes

con cáncer avanzado, que hubiesen experimentado toxicidad con tratamientos anteriores, con comorbilidades que complican su manejo diario y, en principio, tratados únicamente con antineoplásicos orales.

Finalmente los pacientes incluidos en la consulta, mediante un consenso entre los servicios de oncología médica y farmacia hospitalaria, fueron pacientes mayores de 18 años diagnosticados de:

- Cáncer colorrectal en últimas líneas de tratamiento con antineoplásicos orales: regorafenib y trifluridina/tipiracilo.
- Cáncer de pulmón avanzado en tratamiento con ITK.
- Melanoma en tratamiento con terapias dirigidas.

Se establecieron estos criterios de inclusión por tratarse de pacientes en últimas líneas de tratamiento, con más riesgo de sufrir posibles toxicidades, en tratamiento con fármacos con mayor riesgo de potenciales interacciones y con un mayor número de medicamentos domiciliarios prescritos a causa de comorbilidades asociadas al diagnóstico del cáncer.

Aun así, la consulta quedó abierta a la inclusión de otros pacientes siempre y cuando el oncólogo responsable valorase la necesidad de un seguimiento más estrecho a causa de la toxicidad o las potenciales interacciones del tratamiento que iba a recibir.

La consulta se integra dentro del servicio de farmacia con atención a los pacientes un día a la semana y tres pilares fundamentales para el desarrollo de la misma:

- Identificación y tratamiento en caso necesario de las toxicidades
- Identificación y prevención de las potenciales interacciones entre el tratamiento domiciliario y el antineoplásico prescrito.
- Educación al paciente, resolución de dudas y dispensación del ciclo de tratamiento.

El protocolo seguido para el estudio ha sido el siguiente:

En la primera consulta se realiza una entrevista detallada con el paciente para recoger aspectos de su vida diaria, líneas de tratamiento previas y conocimiento de las toxicidades que se han desarrollado con los tratamientos anteriores. Se explica el nuevo tratamiento, las diferencias con los anteriores si las hubiese y las posibles toxicidades que se pueden desarrollar. Se revisa el tratamiento domiciliario actual, interesándonos por las rutinas en la toma de la medicación y recogiendo todo el tratamiento en una hoja elaborada para tal fin (Anexo 1)

Se aporta información por escrito, aparte de la verbal, acerca de las medidas higiénico-dietéticas y recomendaciones generales para intentar evitar la aparición de efectos adversos consecuencia del nuevo tratamiento de quimioterapia (Anexo 2).

Se identifican las potenciales interacciones que pueden aparecer entre el tratamiento domiciliario y el nuevo tratamiento antineoplásico oral, utilizando las herramientas on-line como Medinteract®, Botplus® o Lexi-interact online®. En caso de detectar alguna potencial interacción grave o moderada, se procede según la situación:

- Necesidad de monitorización: En principio no se realiza ningún cambio en el tratamiento sino que se establece un período de observación para determinar si aparecen toxicidades o comorbilidades que puedan relacionarse con la interacción entre los fármacos
- Recomendación de sustitución: Se procede a la retirada gradual del fármaco en cuestión y se lleva a cabo la sustitución por otro que no produzca ninguna interacción con el antineoplásico oral prescrito. Dependiendo del tipo de fármaco, se puede realizar la sustitución directa o bien se procede a comentarlo con el especialista en cuestión que haya prescrito el tratamiento.
- Suspensión del fármaco: Si la evidencia de la interacción es muy grave, se procede a la suspensión del tratamiento o la retirada gradual en función del tipo de fármaco.

Para finalizar la consulta se dispensa el tratamiento antineoplásico para un ciclo de tratamiento y se deja un tiempo para las dudas o cuestiones que tenga el paciente.

En consultas sucesivas se evalúan los efectos adversos que han podido aparecer y, en caso necesario, se pauta el tratamiento pertinente. Para la gradación de los efectos adversos se utiliza la clasificación CTCAE versión 4.0.

Se interroga al paciente acerca de la toma de medicación, la inclusión de algún tratamiento domiciliario más por parte de algún especialista o por el médico de atención primaria y se resuelven las posibles dudas que han podido aparecer durante el ciclo de quimioterapia.

Para concluir, se dispensa el tratamiento oral necesario para el nuevo ciclo de tratamiento y se refuerzan aquellos aspectos que no hayan quedado claros durante la entrevista.

VI.6.2 Puesta en marcha del proyecto

El proyecto se inició con un grupo de pacientes seleccionados y una duración estimada de cuatro meses para comenzar el análisis de los resultados. Se valoraron los efectos adversos detectados y gravedad en relación con la necesidad de interrumpir o suspender el tratamiento antineoplásico oral. Por otro lado se estudiaron las potenciales interacciones detectadas y la necesidad de sustituir algunos de los tratamientos domiciliarios.

VII. RESULTADOS

VII. RESULTADOS

VII.1. Población general

VII.1.1. Descripción general

La población de estudio está formada por 467 pacientes con edades comprendidas entre 25 y 89 años. La edad media fue de 65,6 años; siendo la media de edad entre los hombres de 66,2 años y entre las mujeres de 64,6 años. Un 60,8% (284) pertenecía al género masculino mientras que un 39,2% (183) eran del femenino, como se recoge en la tabla 19.

De los 467 pacientes, 61 fueron excluidos por no tener prescrito ningún tratamiento adicional, salvo el fármaco antineoplásico. El análisis final se ha llevado a cabo con 406 pacientes con una edad media de 65,8 años y un porcentaje masculino del 60% (241), como se observa en la tabla 20.

| GRUPO | Nº PACIENTES | % | RANGO EDAD (AÑOS) | EDAD MEDIA (AÑOS) |
|---------|--------------|------|-------------------|-------------------|
| HOMBRES | 284 | 60,8 | 25-89 | 66,2 |
| MUJERES | 183 | 39,2 | 38-86 | 64,6 |
| GLOBAL | 467 | 100 | 25-89 | 65,6 |

Tabla 19: Descripción general de la población de estudio inicial.

| GRUPO | Nº PACIENTES | % | RANGO EDAD (AÑOS) | EDAD MEDIA (AÑOS) |
|---------|--------------|-----|-------------------|-------------------|
| HOMBRES | 241 | 60 | 25-89 | 66,3 |
| MUJERES | 165 | 40 | 38-86 | 65,02 |
| GLOBAL | 406 | 100 | 25-89 | 65,8 |

Tabla 20: Descripción general de la población incluida en el estudio.

VII.1.2. Descripción de la población respecto de la enfermedad

En la tabla 21 se recogen los diagnósticos de cáncer de los pacientes incluidos en el estudio. Los tumores más frecuentes son los del aparato digestivos (63%), genito-urinario y reproductor femenino (11%). En menor medida encontramos el cáncer pulmonar (8,4%), cerebral (4%) y piel (2,6%).

Dentro de los tumores del aparato digestivo destaca el cáncer colorrectal (76%) sobre cáncer gástrico (16%), cáncer de páncreas (5%) o hepatocarcinoma (3%).

| TIPOS DE CÁNCER | PACIENTES TOTALES | | HOMBRES | | MUJERES | |
|----------------------------|-------------------|----|---------|----|---------|-----|
| | NÚMERO | % | NÚMERO | % | NÚMERO | % |
| APTO. DIGESTIVO | 256 | 63 | 161 | 63 | 95 | 37 |
| APTO. GENITOURINARIO | 45 | 11 | 41 | 91 | 4 | 9 |
| APTO. REPRODUCTOR FEMENINO | 45 | 11 | - | - | 45 | 100 |

| TIPOS DE CÁNCER | PACIENTES TOTALES | | HOMBRES | | MUJERES | |
|-----------------|-------------------|-----|---------|----|---------|----|
| | NÚMERO | % | NÚMERO | % | NÚMERO | % |
| PULMONAR | 34 | 8,4 | 20 | 59 | 14 | 41 |
| CEREBRAL | 16 | 4 | 12 | 75 | 4 | 25 |
| PIEL | 10 | 2,6 | 7 | 70 | 3 | 30 |

Tabla 21: Tipos de tumores diagnosticados en la población de estudio y diferenciada por sexos.

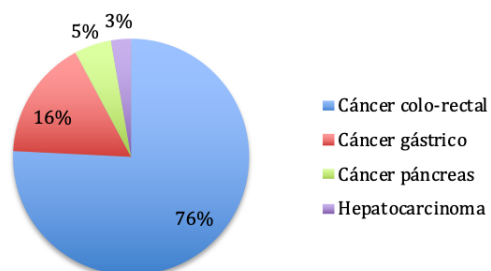


Figura 22: Prevalencia de los tipos de cáncer del aparato digestivo.

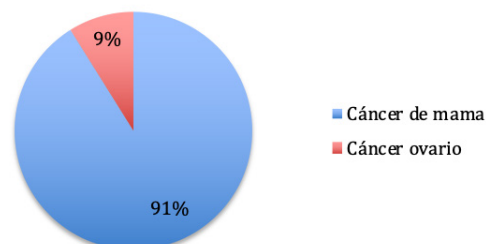


Figura 23: Prevalencia de los tipos de cáncer del aparato reproductor femenino.

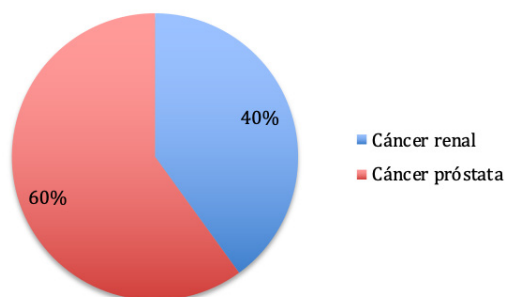


Figura 24: Prevalencia de los tipos de cáncer del aparato genitourinario.

Con respecto a la proporción de hombres respecto a mujeres, se observa que el número de hombres es mayor en todos los diagnósticos de cáncer salvo, como era previsible, en el cáncer asociado al aparato reproductor femenino que comprende el cáncer de mama y el cáncer de ovario.

VII.2. Fármacos

VII.2.1. Agentes antineoplásicos orales

En la tabla 22 se recoge la clasificación de los antineoplásicos prescritos en función del subgrupo terapéutico y su relación respecto a hombres y mujeres. Se puede ver como se prescriben, de forma mayoritaria, los análogos de las pirimidinas (58,2%) seguido de los ITK (25,9%). El resto de subgrupos están prescritos de forma minoritaria.

| SUBGRUPO TERAPÉUTICO | PACIENTES TOTALES | | HOMBRES | | MUJERES | |
|---|-------------------|------|---------|------|---------|------|
| | NÚMERO | % | NÚMERO | % | NÚMERO | % |
| Alcaloides de la vinca y análogos | 13 | 3 | 5 | 38,5 | 8 | 61,5 |
| Análogos de las pirimidinas | 241 | 58,2 | 143 | 59,3 | 98 | 40,7 |
| Antiandrógenos | 11 | 2,7 | 11 | 100 | 0 | - |
| Inhibidores de tirosina kinasa | 106 | 25,9 | 53 | 50 | 53 | 50 |
| Otros agentes alquilantes | 16 | 4 | 12 | 75 | 4 | 25 |
| Otros agentes antineoplásicos | 9 | 2,2 | 5 | 55,6 | 4 | 44,4 |
| Otros agentes de hormonas y sustancias relacionadas | 16 | 4 | 16 | 100 | 0 | - |

Tabla 22: Distribución de los pacientes por sexos en función del subgrupo terapéutico prescrito.

De forma más detallada en la tabla 23 se observa la distribución de la población en función del principio activo prescrito. El fármaco mayoritario es capecitabina (51%) seguido de trifluridina/tipiracilo (7,2%), abiraterona (4%) o temozolomida (4%). El subgrupo de los ITK se subdivide en diferentes porcentajes entre 4-0,2% en función del principio activo prescrito.

Con respecto al sexo, en la tabla 23 se ve que los porcentajes mayoritarios pertenecen al género masculino ya que la población de hombres es superior a la de mujeres en la muestra; salvo en aquellos fármacos más utilizados en el tratamiento del cáncer a nivel del aparato reproductor femenino, donde el porcentaje de mujeres es superior al de los hombres.

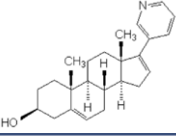
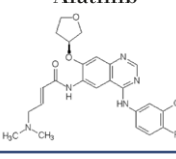
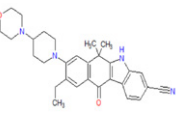
Hay fármacos que sólo se prescriben en uno de los géneros, como es el caso de abiraterona o enzalutamida en la población masculina ya que se utilizan para el tratamiento del cáncer de próstata u olaparib o palbociclib en la femenina por ser fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer a nivel del aparato reproductor femenino (mama y ovario).

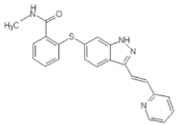
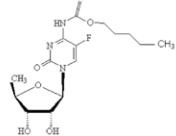
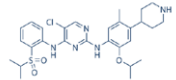
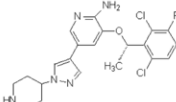
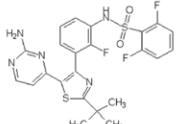
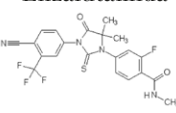
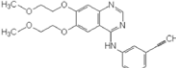
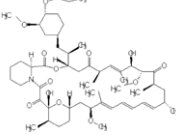
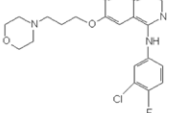
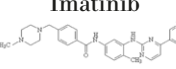
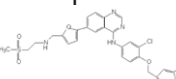
| FÁRMACOS | PACIENTES TOTALES | | HOMBRES | | MUJERES | |
|--------------|-------------------|-----|---------|-----|---------|-----|
| | NÚMERO | % | NÚMERO | % | NÚMERO | % |
| Abiraterona | 16 | 4 | 16 | 100 | 0 | - |
| Afatinib | 5 | 1,2 | 3 | 60 | 2 | 40 |
| Alectinib | 1 | 0,2 | 0 | - | 1 | 100 |
| Axitinib | 1 | 0,2 | 0 | - | 1 | 100 |
| Capecitabina | 211 | 51 | 125 | 59 | 86 | 41 |
| Ceritinib | 1 | 0,2 | 1 | 100 | 0 | - |
| Crizotinib | 2 | 0,5 | 0 | - | 2 | 100 |

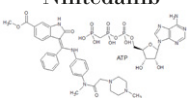
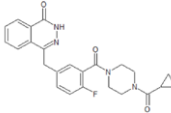
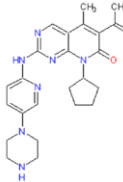
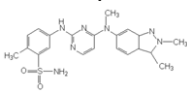
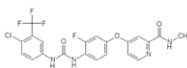
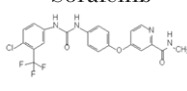
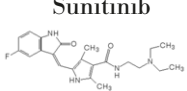
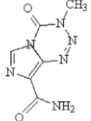
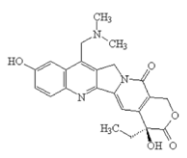
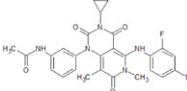
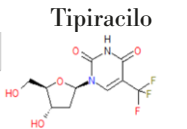
| FÁRMACOS | PACIENTES TOTALES | | HOMBRES | | MUJERES | |
|-------------------------|-------------------|-----|---------|------|---------|------|
| | NÚMERO | % | NÚMERO | % | NÚMERO | % |
| Dabrafenib | 10 | 2,4 | 7 | 70 | 3 | 30 |
| Enzalutamida | 11 | 2,7 | 11 | 100 | 0 | - |
| Erlotinib | 3 | 0,7 | 2 | 66,7 | 1 | 33,3 |
| Everolimus | 14 | 3,4 | 0 | - | 14 | 100 |
| Cefitinib | 8 | 2 | 0 | - | 8 | 100 |
| Imatinib | 6 | 1,5 | 4 | 66,7 | 2 | 33,3 |
| Lapatinib | 4 | 1 | 0 | - | 4 | 100 |
| Nintedanib | 4 | 1 | 4 | 100 | 0 | - |
| Olaparib | 4 | 1 | 0 | - | 4 | 100 |
| Palbociclib | 3 | 0,7 | 0 | - | 3 | 100 |
| Pazopanib | 11 | 2,7 | 10 | 91 | 1 | 9 |
| Regorafenib | 16 | 4 | 10 | 62,5 | 6 | 37,5 |
| Sorafenib | 6 | 1,5 | 4 | 66,7 | 2 | 33,3 |
| Sunitinib | 5 | 1,2 | 4 | 80 | 1 | 20 |
| Temozolomida | 16 | 4 | 12 | 75 | 4 | 25 |
| Topotecan | 5 | 1,2 | 5 | 100 | 0 | - |
| Trametinib | 6 | 1,5 | 4 | 66,7 | 2 | 33,3 |
| Trifluridina/Tipiracilo | 30 | 7,2 | 18 | 60 | 12 | 40 |
| Vinorelbina | 13 | 3 | 5 | 38,5 | 8 | 61,5 |

Tabla 23: Distribución de los pacientes en función del antineoplásico prescrito y su distinción por sexos.

En la tabla 24 se resumen todos los antineoplásicos prescritos clasificados según el grupo terapéutico e indicando su mecanismo de acción y el número de pacientes que reciben cada uno de los fármacos.

| FÁRMACO | SUBGRUPO TERAPÉUTICO | GRUPO TERAPÉUTICO | MECANISMO DE ACCIÓN | REFERENCIA | Nº PAC. |
|---|---|---------------------------------------|--|----------------------------------|---------|
|  Abiraterona | Otros agentes de hormonas y sustancias relacionadas | Antg. hormonas y agentes relacionados | Inhibidor selectivo del enzima 17-alfa-hidroxilasa, implicada en la síntesis de andrógenos | Ficha técnica Chu et al. 2016 | 16 |
|  Afatinib | ITK | Otros agentes antineoplásicos | Inhibidor irreversible de los receptores de la familia tirosina-quinasa ErbB | Ficha técnica Chu et al. 2016 | 5 |
|  Alectinib | ITK | Otros agentes antineoplásicos | Inhibidor selectivo de la tirosina quinasa ALK y RET | Ficha técnica | 1 |

| FÁRMACO | SUBGRUPO TERAPÉUTICO | GRUPO TERAPÉUTICO | MECANISMO DE ACCIÓN | REFERENCIA | Nº PAC. |
|--|----------------------|---------------------------------------|---|---|---------|
|  <p>Axitinib</p> | ITK | Otros agentes antineoplásicos | ITK segunda generación | Ficha técnica Chu et al. 2016 Marcos Rodríguez et al. 2014 | 1 |
|  <p>Capecitabina</p> | Análogos pirimidinas | Antimetabolito | Carbamato de fluoropirimidina que actúa como un precursor del 5-fluorouracilo | Ficha técnica Chu et al. 2016 | 211 |
|  <p>Ceritinib</p> | ITK | Otros agentes antineoplásicos | Inhibidor altamente selectivo de ALK | Ficha técnica Chu et al. 2016 | 1 |
|  <p>Crizotinib</p> | ITK | Otros agentes antineoplásicos | Inhibidor selectivo del receptor de tirosina quinasa ALK | Ficha técnica Chu et al. 2016 | 2 |
|  <p>Dabrafenib</p> | ITK | Otros agentes antineoplásicos | Inhibidor de proteínas quinasas implicadas en la proliferación celular tumoral | Ficha técnica Chu et al. 2016 | 10 |
|  <p>Enzalutamida</p> | Antiandrógeno | Antg. hormonas y agentes relacionados | Inhibidor de las rutas de señalización androgénicas, actuando como antagonista competitivo del receptor androgénico | Ficha técnica Chu et al. 2016 | 11 |
|  <p>Erlotinib</p> | ITK | Otros agentes antineoplásicos | Inhibidor del EGFR | Ficha técnica Chu et al. 2016 | 3 |
|  <p>Everolimus</p> | ITK | Otros agentes antineoplásicos | Inhibidor selectivo de mTOR | Ficha técnica Chu et al. 2016 Marcos Rodríguez et al. 2014 | 14 |
|  <p>Gefitinib</p> | ITK | Otros agentes antineoplásicos | Inhibidor de proteína quinasa. Antagonista del receptor HER1 del EGF | Ficha técnica Chu et al. 2016 | 8 |
|  <p>Imatinib</p> | ITK | Otros agentes antineoplásicos | Inhibidor de tirosina quinasa codificada por el gen ABL | Ficha técnica Chu et al. 2016 Marcos Rodríguez et al. 2014 | 6 |
|  <p>Lapatinib</p> | ITK | Otros agentes antineoplásicos | Inhibidor EGFR HER1 y HER2 | Ficha técnica Chu et al. 2016 | 4 |

| FÁRMACO | SUBGRUPO TERAPÉUTICO | GRUPO TERAPÉUTICO | MECANISMO DE ACCIÓN | REFERENCIA | Nº PAC. |
|--|-------------------------------|-------------------------------|---|--|---------|
|  Nintedanib | ITK | Otros agentes antineoplásicos | Inhibidor de varias tirosina quinasa | Ficha técnica | 4 |
|  Olaparib | Otros agentes antineoplásicos | Otros agentes antineoplásicos | Inhibidor de varias isoenzimas de la familia PARP | Ficha técnica Chu et al. 2016 | 4 |
|  Palbociclib | ITK | Otros agentes antineoplásicos | Inhibidor reversible de las CDK | Ficha técnica Chu et al. 2016 | 3 |
|  Pazopanib | ITK | Otros agentes antineoplásicos | Inhibidor potente de tirosina quinasa que actúa inhibiendo a receptores de multitud de factores de crecimiento | Ficha técnica Chu et al. 2016 Marcos Rodríguez et al. 2014 | 11 |
|  Regorafenib | ITK | Otros agentes antineoplásicos | Inhibidor del KIT | Ficha técnica Chu et al. 2016 | 16 |
|  Sorafenib | ITK | Otros agentes antineoplásicos | Inhibidor multiquinasa con propiedades antiproliferativas y antiangiogénicas | Ficha técnica Chu et al. 2016 Marcos Rodríguez et al. 2014 | 6 |
|  Sunitinib | ITK | Otros agentes antineoplásicos | Inhibidor de receptores de tirosina quinasa implicados en el crecimiento tumoral, angiogénesis y la progresión a metástasis | Ficha técnica Chu et al. 2016 Marcos Rodríguez et al. 2014 | 5 |
|  Temozolomida | Otros agentes alquilantes | Agentes alquilantes | Agente alquilante que desarrolla lesiones citotóxicas dando lugar a una reparación aberrante | Ficha técnica Chu et al. 2016 | 16 |
|  Topotecan | Otros agentes antineoplásicos | Otros agentes antineoplásicos | Inhibidor selectivo de la topoisomerasa I | Ficha técnica Chu et al. 2016 | 5 |
|  Trametinib | ITK | Otros agentes antineoplásicos | Inhibidor potente de proteína quinasa implicados en la proliferación celular tumoral | Ficha técnica Chu et al. 2016 | 6 |
|  Trifluridina/ Tipiracilo | Análogos pirimidinas | Antimetabolito | Trifluridina análogo del nucleósido timidina y tipiracilo inhibidor de timidina fosforilasa | Ficha técnica | 30 |

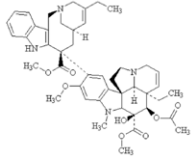
| FÁRMACO | SUBGRUPO TERAPÉUTICO | GRUPO TERAPÉUTICO | MECANISMO DE ACCIÓN | REFERENCIA | Nº PAC. |
|---|------------------------|---|--|-------------------------------|---------|
| Vinorelbina  | Alcaloides de la vinca | Alcaloides de plantas y otros productos naturales | Inhibidor y desregulador del huso mitótico | Ficha técnica Chu et al. 2016 | 13 |

Tabla 24: Clasificación de los pacientes en base al antineoplásico prescrito, teniendo en cuenta el grupo terapéutico y el mecanismo de acción.

ALK: Gen del receptor de tirosina quinasa del linfoma anaplásico

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico

PARP: Poli-ADP-ribosa polimerasas

CDK: Quinasas dependiente de ciclinas.

ITK: Inhibidor de tirosina quinasa

HER: Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano

mTor: Mammalian Target of Rapamicin

ROS: V-ros avian UR2 sarcoma virus oncogene homolog

RET: Rearranged during transfection.

ErbB: Proto-oncogen del virus de la eritroblastosis aviaria

Antg: Antagonista

El número medio de fármacos que tienen prescritos los pacientes, incluyendo el antineoplásico oral fue de 6,3 fármacos, en un rango de 2 a 16, como se recoge en la tabla 25.

| Nº DE FÁRMACOS | Nº DE PACIENTES | % |
|----------------|-----------------|------|
| 2 | 35 | 8,6 |
| 3 | 34 | 8,4 |
| 4 | 54 | 13,3 |
| 5 | 49 | 12 |
| 6 | 48 | 11,8 |
| 7 | 45 | 11 |
| 8 | 55 | 13,5 |
| 9 | 41 | 10 |
| 10 | 19 | 4,7 |
| 11 | 10 | 2,5 |
| 12 | 7 | 1,7 |
| 13 | 3 | 0,8 |
| 14 | 2 | 0,6 |
| 15 | 3 | 0,8 |
| 16 | 1 | 0,3 |

Tabla 25: Número de fármacos prescritos por paciente incluyendo el antineoplásico oral.

Se observa como los porcentajes mayoritarios se encuentran en el rango de 4-9 fármacos mientras que, por encima de 10 fármacos el porcentaje de pacientes disminuye sensiblemente.

VII.2.2. Fármacos no antineoplásicos prescritos en el tratamiento domiciliario

Respecto a la terapia domiciliaria, sin tener en cuenta la prescripción del fármaco antineoplásico, el número medio de fármacos prescrito por paciente es de 5,3 en un rango de 1 a 15. Se observa cierta homogeneidad siendo mayor el número medio de fármacos prescritos en el grupo tratado con regorafenib y menor en el grupo tratado con erlotinib, como queda recogido en la tabla 26.

| ANTINEOPLÁSICO ORAL | NÚMERO MEDIO DE FÁRMACOS PRESCRITOS | RANGO |
|-------------------------|-------------------------------------|--------|
| Abiraterona | 5,9 | 1 - 11 |
| Afatinib | 5,4 | 3 - 9 |
| Alectinib | 2 | - |
| Axitinib | 7 | - |
| Capecitabina | 4,8 | 1 - 15 |
| Ceritinib | 4 | - |
| Crizotinib | 3,5 | 3 - 4 |
| Dabrafenib | 4,2 | 1 - 9 |
| Enzalutamida | 6,6 | 2 - 9 |
| Erlotinib | 3,3 | 1 - 5 |
| Everolimus | 6,3 | 2 - 10 |
| Gefitinib | 3,2 | 1 - 6 |
| Imatinib | 4,6 | 3 - 9 |
| Lapatinib | 4 | 1 - 6 |
| Nintedanib | 2,7 | 1 - 5 |
| Olaparib | 5,2 | 1 - 12 |
| Palbociclib | 5 | 3 - 7 |
| Pazopanib | 7,2 | 3 - 11 |
| Regorafenib | 7,3 | 4 - 12 |
| Sorafenib | 5,8 | 4 - 7 |
| Sunitinib | 5,6 | 2 - 8 |
| Temozolomida | 5,6 | 2 - 8 |
| Topotecan | 7,6 | 4 - 14 |
| Trametinib | 4 | 2 - 9 |
| Trifluridina/Tipiracilo | 6,8 | 3 - 4 |
| Vinorelbina | 4,8 | 2 - 7 |

Tabla 26: Número medio de fármacos prescritos por paciente sin incluir el antineoplásico oral.

Los fármacos no antineoplásicos prescritos se clasificaron en función del grupo terapéutico, tal y como se recoge en la tabla 27. Se puede ver que los fármacos más prescritos pertenecían a los grupos N (sistema nervioso), C (sistema cardiovascular) y A (tracto alimentario y metabolismo).

| GRUPO TERAPÉUTICO | NÚMERO | % |
|--|--------|------|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | 527 | 24,6 |
| B – Sangre y órganos hematopoyéticos | 128 | 6 |
| C – Sistema cardiovascular | 560 | 26 |
| G – Genitourinario y hormonas sexuales | 86 | 4 |
| H – Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales | 133 | 6,2 |
| J – Antiinfecciosos de uso sistémico | 7 | 0,3 |
| L – Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores | 8 | 0,4 |
| M – Sistema músculo-esquelético | 48 | 2,3 |
| N – Sistema nervioso | 602 | 28 |
| R – Sistema respiratorio | 47 | 2,2 |

Tabla 27: Clasificación de los tratamiento no antineoplásicos prescritos en función del grupo terapéutico.

En la figura 25 se recoge el porcentaje de pacientes asociado a cada grupo terapéutico. Se observa que, en cuanto a la frecuencia de prescripciones médicas, destacan los grupos A (tracto alimentario y metabolismo), N (sistema nervioso) y C (sistema cardiovascular); les sigue el grupo H (preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales) y B (sangre y órganos hematopoyéticos). Los porcentajes menores se encuentran entre los grupos J (antiinfecciosos de uso sistémico) y L (agentes antineoplásicos e inmunomoduladores).

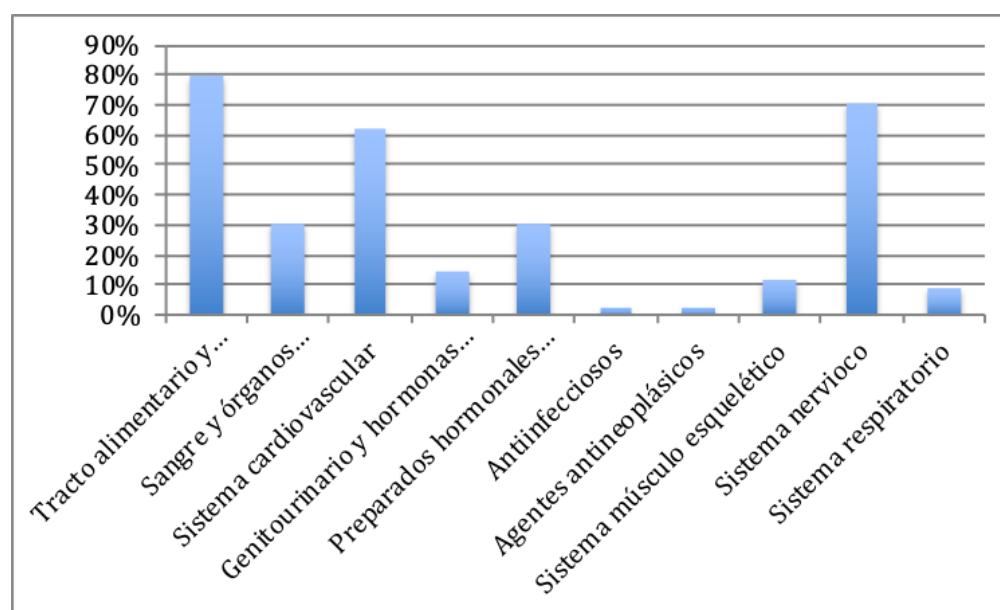


Figura 25: Porcentaje de pacientes en función del fármaco no antineoplásico prescrito clasificado por grupo terapéutico.

VII.3. Interacciones

El análisis de interacciones se ha dividido en dos partes: Por un lado, se realiza el análisis global de las interacciones detectadas entre el fármaco antineoplásico y el resto del tratamiento prescrito y, por otro lado, se realiza un análisis detallado de las interacciones detectadas por cada una de las bases de datos con el fin de determinar la variabilidad que existe entre ellas.

En cada punto se ha valorado el número de interacciones detectadas, el tipo de interacción y la gravedad de la misma.

VII.3.1. Estudio global de interacciones

De los 406 pacientes incluidos finalmente en el estudio se ha detectado algún tipo de interacción farmacológica (IF) en 222 (54,6%). Dentro de los pacientes en los que se detecta alguna interacción, la mayoría presenta una sola interacción (38,1%), como queda recogido en la tabla 28.

| Nº INTERACCIONES | Nº PACIENTES | % |
|------------------|--------------|------|
| 0 | 184 | 45,4 |
| 1 | 155 | 38,1 |
| 2 | 48 | 11,8 |
| 3 | 14 | 3,5 |
| 4 | 3 | 0,7 |
| 5 | 2 | 0,5 |

Tabla 28: Distribución de la población de estudio en función del número de interacciones con el antineoplásico oral.

VII.3.1.1. Agentes antineoplásicos orales

En la tabla 29 se recogen el número de interacciones que se detectan con cada fármaco antineoplásico. Se puede observar que el fármaco que interviene en un mayor número de interacciones es capecitabina (59,6%). En menor medida se encuentran enzalutamida (11,5%), pazopanib (5,3%) o dabrafenib (5%). Hay antineoplásicos como trametinib, topotecan, nintedanib, alectinib o axitinib con los que no se detecta ningún tipo de interacción.

| FÁRMACO ANTINEOPLÁSICO | NÚMERO DE INTERACCIONES | % |
|------------------------|-------------------------|------|
| Abiraterona | 6 | 1,9 |
| Afatinib | 2 | 0,6 |
| Alectinib | 0 | - |
| Axitinib | 0 | - |
| Capecitabina | 186 | 59,6 |
| Ceritinib | 1 | 0,4 |
| Crizotinib | 1 | 0,4 |
| Dabrafenib | 16 | 5 |
| Enzalutamida | 37 | 11,5 |
| Erlotinib | 2 | 0,6 |
| Everolimus | 5 | 1,5 |

| FÁRMACO ANTINEOPLÁSICO | NÚMERO DE INTERACCIONES | % |
|-------------------------|-------------------------|-----|
| Gefitinib | 7 | 2,2 |
| Imatinib | 5 | 1,5 |
| Lapatinib | 5 | 1,5 |
| Nintedanib | 0 | - |
| Olaparib | 3 | 1,2 |
| Palbociclib | 1 | 0,4 |
| Pazopanib | 17 | 5,4 |
| Regorafenib | 2 | 0,6 |
| Sorafenib | 4 | 1,2 |
| Sunitinib | 5 | 1,5 |
| Temozolomida | 4 | 1,2 |
| Topotecan | 0 | - |
| Trametinib | 0 | - |
| Trifluridina/Tipiracilo | 4 | 1,2 |
| Vinorelbina | 2 | 0,6 |

Tabla 29: Número de interacciones detectadas en función del antineoplásico prescrito.

En la figura 26 se recoge el porcentaje de pacientes en los que se detecta alguna interacción con respecto al antineoplásico prescrito.

Se observa como en el grupo de pacientes que tienen prescrito enzalutamida, pazopanib o dabrafenib (fármacos que intervienen en un elevado porcentaje en la producción de potenciales interacciones) la detección de las interacciones se produce en casi el 100% de los pacientes. En otros antineoplásicos como capecitabina, que también intervienen ampliamente en la generación de interacciones, la detección de las mismas respecto al número de pacientes disminuye ligeramente, encontrándose alrededor del 70%.

En contraste, en la figura 26 se observa como fármacos que causan alguna interacción en una menor proporción como son ITK (gefitinib, lapatinib o imatinib); el porcentaje de pacientes en los que se detecta alguna interacción es superior al 50%.

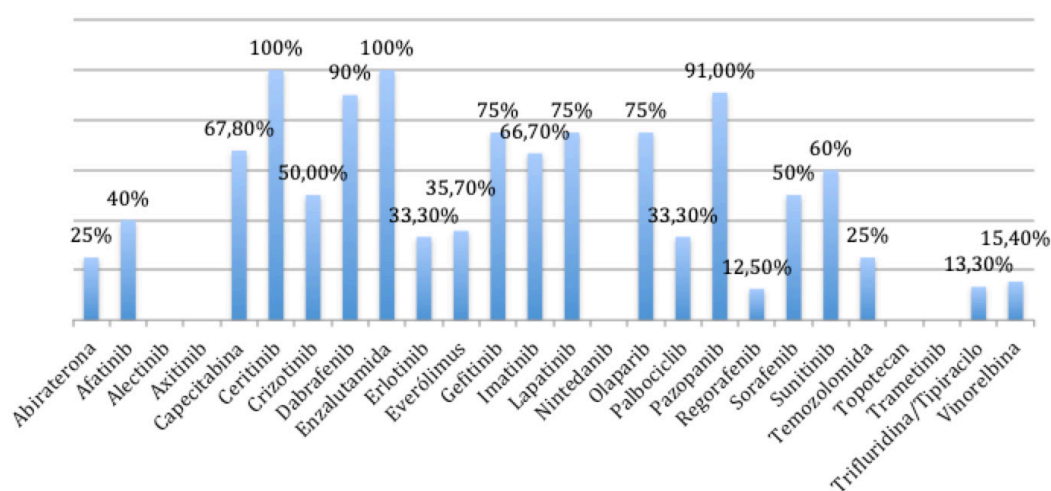


Figura 26: Porcentaje de pacientes en los que se detecta alguna interacción respecto al antineoplásico.

Si se analizan de forma más detallada las interacciones detectadas por cada antineoplásico se puede observar que, en la mayoría de los pacientes, se detectan 1 o 2 interacciones. En 14 pacientes se detectan 3 interacciones, en los grupos de capecitabina, enzalutamida, dabrafenib, pazopanib, abiraterona y sunitinib. En 3 pacientes se detectan cuatro interacciones, todas ellas en el grupo de enzalutamida y en 2 pacientes se llegan a detectar hasta 5 interacciones, también en el grupo de enzalutamida. Todo esto se recoge en las tablas 30-55.

| Abiraterona (N = 16) | | | |
|-----------------------------|-------|--------------|-------|
| IF | Nº IF | Nº PACIENTES | % |
| NO | 0 | 12 | 75 |
| SÍ | 1 | 3 | 18,75 |
| | 2 | 0 | - |
| | 3 | 1 | 6,25 |
| | 4 | 0 | - |
| | 5 | 0 | - |

Tabla 30: Número de interacciones por pacientes, en el grupo de abiraterona.

| Afatinib (N = 5) | | | |
|-------------------------|-------|--------------|----|
| IF | Nº IF | Nº PACIENTES | % |
| NO | 0 | 3 | 60 |
| SÍ | 1 | 2 | 40 |
| | 2 | 0 | - |
| | 3 | 0 | - |
| | 4 | 0 | - |
| | 5 | 0 | - |

Tabla 31: Número de interacciones por pacientes, en el grupo de afatinib.

| Alectinib (N = 1) | | | |
|--------------------------|-------|--------------|-----|
| IF | Nº IF | Nº PACIENTES | % |
| NO | 0 | 1 | 100 |
| SÍ | 1 | 0 | - |
| | 2 | 0 | - |
| | 3 | 0 | - |
| | 4 | 0 | - |
| | 5 | 0 | - |

Tabla 32: Número de interacciones por pacientes, en el grupo de alectinib.

| Axitinib (N = 1) | | | |
|-------------------------|--------------|---------------------|----------|
| IF | Nº IF | Nº PACIENTES | % |
| NO | 0 | 1 | 100 |
| SÍ | 1 | 0 | - |
| | 2 | 0 | - |
| | 3 | 0 | - |
| | 4 | 0 | - |
| | 5 | 0 | - |

Tabla 33: Número de interacciones por pacientes, en el grupo de axitinib.

| Capecitabina (N = 211) | | | |
|-------------------------------|--------------|---------------------|----------|
| IF | Nº IF | Nº PACIENTES | % |
| NO | 0 | 68 | 32,2 |
| SÍ | 1 | 104 | 49,3 |
| | 2 | 35 | 16,6 |
| | 3 | 4 | 1,9 |
| | 4 | 0 | - |
| | 5 | 0 | - |

Tabla 34: Número de interacciones por pacientes, en el grupo de capecitabina.

| Ceritinib (N = 1) | | | |
|--------------------------|--------------|---------------------|----------|
| IF | Nº IF | Nº PACIENTES | % |
| NO | 0 | 0 | - |
| SÍ | 1 | 1 | 100 |
| | 2 | 0 | - |
| | 3 | 0 | - |
| | 4 | 0 | - |
| | 5 | 0 | - |

Tabla 35: Número de interacciones por pacientes, en el grupo de ceritinib.

| Crizotinib (N = 2) | | | |
|---------------------------|--------------|---------------------|----------|
| IF | Nº IF | Nº PACIENTES | % |
| NO | 0 | 1 | 50 |
| SÍ | 1 | 1 | 50 |
| | 2 | 0 | - |
| | 3 | 0 | - |
| | 4 | 0 | - |
| | 5 | 0 | - |

Tabla 36: Número de interacciones por pacientes, en el grupo de crizotinib.

| Dabrafenib (N = 10) | | | |
|----------------------------|-------|--------------|----|
| IF | Nº IF | Nº PACIENTES | % |
| NO | 0 | 1 | 10 |
| SÍ | 1 | 4 | 40 |
| | 2 | 3 | 30 |
| | 3 | 2 | 20 |
| | 4 | 0 | - |
| | 5 | 0 | - |

Tabla 37: Número de interacciones por pacientes, en el grupo de dabrafenib.

| Enzalutamida (N = 11) | | | |
|------------------------------|-------|--------------|------|
| IF | Nº IF | Nº PACIENTES | % |
| NO | 0 | 0 | - |
| SÍ | 1 | 1 | 9 |
| | 2 | 1 | 9 |
| | 3 | 4 | 36,4 |
| | 4 | 3 | 27,3 |
| | 5 | 2 | 18,3 |

Tabla 38: Número de interacciones por pacientes, en el grupo de enzalutamida.

| Erlotinib (N = 3) | | | |
|--------------------------|-------|--------------|------|
| IF | Nº IF | Nº PACIENTES | % |
| NO | 0 | 2 | 66,7 |
| SÍ | 1 | 0 | - |
| | 2 | 1 | 33,3 |
| | 3 | 0 | - |
| | 4 | 0 | - |
| | 5 | 0 | - |

Tabla 39: Número de interacciones por pacientes, en el grupo de erlotinib.

| Everolimus (N = 14) | | | |
|----------------------------|-------|--------------|------|
| IF | Nº IF | Nº PACIENTES | % |
| NO | 0 | 9 | 64,3 |
| SÍ | 1 | 5 | 35,7 |
| | 2 | 0 | - |
| | 3 | 0 | - |
| | 4 | 0 | - |
| | 5 | 0 | - |

Tabla 40: Número de interacciones por pacientes, en el grupo de everolimus.

| Gefitinib (N = 8) | | | |
|--------------------------|-------|--------------|------|
| IF | Nº IF | Nº PACIENTES | % |
| NO | 0 | 2 | 25 |
| SÍ | 1 | 5 | 62,5 |
| | 2 | 1 | 12,5 |
| | 3 | 0 | - |
| | 4 | 0 | - |
| | 5 | 0 | - |

Tabla 41: Número de interacciones por pacientes, en el grupo de gefitinib.

| Imatinib (N = 6) | | | |
|-------------------------|-------|--------------|------|
| IF | Nº IF | Nº PACIENTES | % |
| NO | 0 | 2 | 33,3 |
| SÍ | 1 | 3 | 50 |
| | 2 | 1 | 16,7 |
| | 3 | 0 | - |
| | 4 | 0 | - |
| | 5 | 0 | - |

Tabla 42: Número de interacciones por pacientes, en el grupo de imatinib.

| Lapatinib (N = 4) | | | |
|--------------------------|-------|--------------|----|
| IF | Nº IF | Nº PACIENTES | % |
| NO | 0 | 1 | 25 |
| SÍ | 1 | 1 | 25 |
| | 2 | 2 | 50 |
| | 3 | 0 | - |
| | 4 | 0 | - |
| | 5 | 0 | - |

Tabla 43: Número de interacciones por pacientes, en el grupo de lapatinib.

| Nintedanib (N = 4) | | | |
|---------------------------|-------|--------------|-----|
| IF | Nº IF | Nº PACIENTES | % |
| NO | 0 | 4 | 100 |
| SÍ | 1 | 0 | - |
| | 2 | 0 | - |
| | 3 | 0 | - |
| | 4 | 0 | - |
| | 5 | 0 | - |

Tabla 44: Número de interacciones por pacientes, en el grupo de nintedanib.

| Olaparib (N = 4) | | | |
|-------------------------|-------|--------------|----|
| IF | Nº IF | Nº PACIENTES | % |
| NO | 0 | 1 | 25 |
| SÍ | 1 | 3 | 75 |
| | 2 | 0 | - |
| | 3 | 0 | - |
| | 4 | 0 | - |
| | 5 | 0 | - |

Tabla 45: Número de interacciones por pacientes, en el grupo de olaparib.

| Palbociclib (N = 3) | | | |
|----------------------------|-------|--------------|------|
| IF | Nº IF | Nº PACIENTES | % |
| NO | 0 | 2 | 66,7 |
| SÍ | 1 | 1 | 33,3 |
| | 2 | 0 | - |
| | 3 | 0 | - |
| | 4 | 0 | - |
| | 5 | 0 | - |

Tabla 46: Número de interacciones por pacientes, en el grupo de palbociclib.

| Pazopanib (N = 11) | | | |
|---------------------------|-------|--------------|------|
| IF | Nº IF | Nº PACIENTES | % |
| NO | 0 | 1 | 9 |
| SÍ | 1 | 6 | 54,6 |
| | 2 | 2 | 18,2 |
| | 3 | 2 | 18,2 |
| | 4 | 0 | - |
| | 5 | 0 | - |

Tabla 47: Número de interacciones por pacientes, en el grupo de pazopanib.

| Regorafenib (N = 16) | | | |
|-----------------------------|-------|--------------|------|
| IF | Nº IF | Nº PACIENTES | % |
| NO | 0 | 14 | 87,5 |
| SÍ | 1 | 2 | 12,5 |
| | 2 | 0 | - |
| | 3 | 0 | - |
| | 4 | 0 | - |
| | 5 | 0 | - |

Tabla 48: Número de interacciones por pacientes, en el grupo de regorafenib.

| Sorafenib (N = 6) | | | |
|--------------------------|-------|--------------|------|
| IF | Nº IF | Nº PACIENTES | % |
| NO | 0 | 3 | 50 |
| SÍ | 1 | 2 | 33,3 |
| | 2 | 1 | 16,7 |
| | 3 | 0 | - |
| | 4 | 0 | - |
| | 5 | 0 | - |

Tabla 49: Número de interacciones por pacientes, en el grupo de sorafenib.

| Sunitinib (N = 5) | | | |
|--------------------------|-------|--------------|----|
| IF | Nº IF | Nº PACIENTES | % |
| NO | 0 | 2 | 40 |
| SÍ | 1 | 2 | 40 |
| | 2 | 0 | - |
| | 3 | 1 | 20 |
| | 4 | 0 | - |
| | 5 | 0 | - |

Tabla 50: Número de interacciones por pacientes, en el grupo de sunitinib.

| Temozolomida (N = 16) | | | |
|------------------------------|-------|--------------|----|
| IF | Nº IF | Nº PACIENTES | % |
| NO | 0 | 12 | 75 |
| SÍ | 1 | 4 | 25 |
| | 2 | 0 | - |
| | 3 | 0 | - |
| | 4 | 0 | - |
| | 5 | 0 | - |

Tabla 51: Número de interacciones por pacientes, en el grupo de temozolomida.

| Trametinib (N = 6) | | | |
|---------------------------|-------|--------------|-----|
| IF | Nº IF | Nº PACIENTES | % |
| NO | 0 | 6 | 100 |
| SÍ | 1 | 0 | - |
| | 2 | 0 | - |
| | 3 | 0 | - |
| | 4 | 0 | - |
| | 5 | 0 | - |

Tabla 52: Número de interacciones por pacientes, en el grupo de trametinib.

| Trifluridina/tipiracilo (N = 30) | | | |
|---|-------|--------------|------|
| IF | Nº IF | Nº PACIENTES | % |
| NO | 0 | 26 | 86,7 |
| SÍ | 1 | 4 | 13,3 |
| | 2 | 0 | - |
| | 3 | 0 | - |
| | 4 | 0 | - |
| | 5 | 0 | - |

Tabla 53: Número de interacciones por pacientes, en el grupo de trifluridina/tipiracilo.

| Topotecan (N = 5) | | | |
|--------------------------|-------|--------------|-----|
| IF | Nº IF | Nº PACIENTES | % |
| NO | 0 | 5 | 100 |
| SÍ | 1 | 0 | - |
| | 2 | 0 | - |
| | 3 | 0 | - |
| | 4 | 0 | - |
| | 5 | 0 | - |

Tabla 54: Número de interacciones por pacientes, en el grupo de topotecan.

| Vinorelbina (N = 13) | | | |
|-----------------------------|-------|--------------|------|
| IF | Nº IF | Nº PACIENTES | % |
| NO | 0 | 11 | 84,6 |
| SÍ | 1 | 2 | 15,4 |
| | 2 | 0 | - |
| | 3 | 0 | - |
| | 4 | 0 | - |
| | 5 | 0 | - |

Tabla 55: Número de interacciones por pacientes, en el grupo de vinorelbina.

Si se analizan las interacciones detectadas clasificando los principios activos según el subgrupo terapéutico al que pertenecen, se puede observar como más de la mitad de las interacciones se detectan en el grupo de los análogos de pirimidinas seguido de los ITK. Esta información queda reflejada en la tabla 56.

| SUBGRUPO TERAPÉUTICO | Nº IF | % |
|---|-------|------|
| Alcaloides de la vinca y análogos | 2 | 0,6 |
| Análogos de las pirimidinas | 190 | 60,3 |
| Antiandrógenos | 37 | 11,7 |
| Inhibidores de tirosina kinasa | 73 | 23,2 |
| Otros agentes alquilantes | 4 | 1,3 |
| Otros agentes antineoplásicos | 3 | 1 |
| Otros agentes de hormonas y sustancias relacionadas | 6 | 1,9 |

Tabla 56: Número de interacciones detectadas según el subgrupo terapéutico.

Con respecto al número de pacientes implicados en las interacciones farmacológicas en base al subgrupo terapéutico, en la figura 27 se aprecia como en todos los pacientes que tienen prescrito un antiandrógeno se detecta alguna interacción. En los pacientes con un análogos de pirimidinas se detecta alguna interacción en el 61% de ellos mientras que, los pacientes en los que se prescribe un ITK intervienen en la producción de interacciones en un 41%.

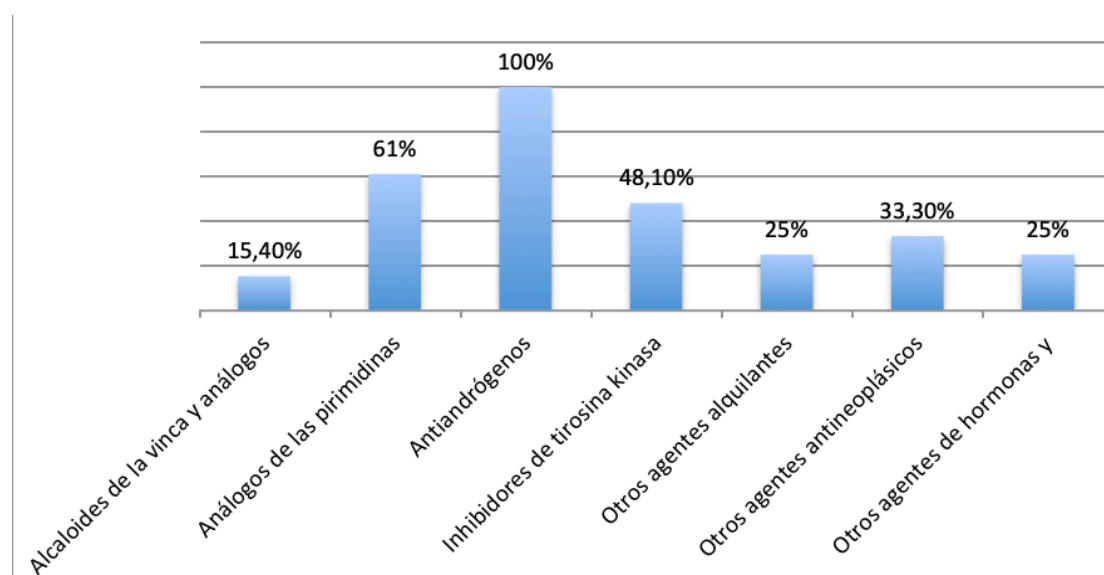


Figura 27: Porcentaje de pacientes en los que se detecta alguna interacción según el subgrupo terapéutico.

VII.3.1.2. Tratamiento domiciliario

En la figura 28 se representan los fármacos que interaccionan con los antineoplásicos orales clasificados según el grupo terapéutico.

- Grupo A (tracto alimentario y metabolismo): 178 pacientes donde se detectó una IF.
- Grupo B (sangre y órganos hematopoyéticos): 10 pacientes donde se detectó una IF.
- Grupo C (sistema cardiovascular): 37 pacientes donde se detectó una IF.
- Grupo G (genitourinario y hormonas sexuales): 4 pacientes donde se detectó una IF.
- Grupo H (preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales): 9 pacientes donde se detectó una IF.
- Grupo M (sistema músculo-esquelético): 13 pacientes donde se detectó una IF.
- Grupo N (sistema nervioso): 68 pacientes donde se detectó una IF.
- Grupo R (sistema respiratorio): 2 pacientes donde se detectó una IF.

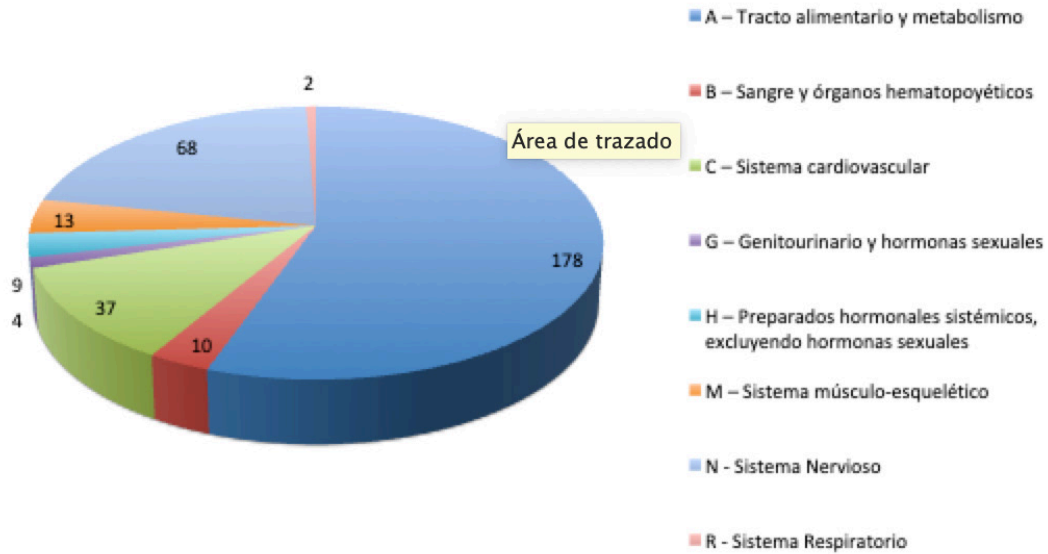


Figura 28: Grupos terapéuticos implicados en las interacciones farmacológicas.

De forma más detallada, en la figura 29 y en la tabla 57 se recogen todos los principios activos implicados en las interacciones farmacológicas con los antineoplásicos orales. Los principios activos que más intervienen en las potenciales interacciones son los inhibidores de la bomba de protones (el omeprazol en mayor medida), analgésicos como metamizol, antigotosos como el alopurinol, las estatinas (destacando sobre todo la atorvastatina) o los anticoagulantes como acenocumarol. En general, todos ellos son principios activos muy frecuentes en los pacientes oncológicos como terapias de soporte.

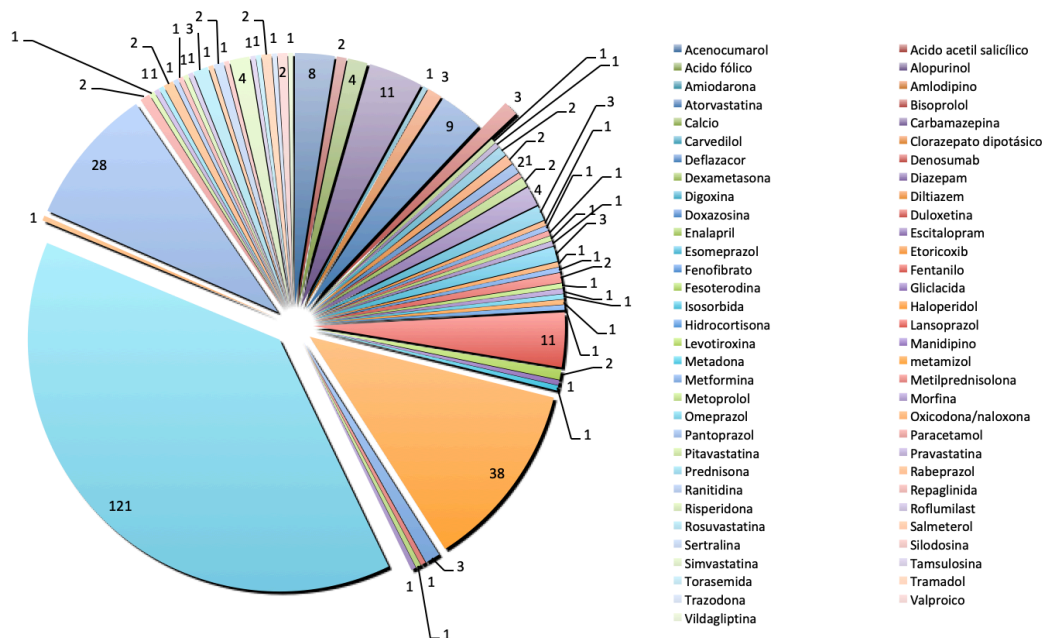


Figura 29: Principios activos implicados en las interacciones farmacológicas.

| FÁRMACO | NÚMERO DE IF CON LOS ANTINEOPLÁSICOS |
|-------------------------|---|
| Acenocumarol | 8 |
| Ácido acetil salicílico | 2 |
| Ácido fólico | 4 |
| Alopurinol | 11 |
| Amiodarona | 1 |
| Amlodipino | 3 |
| Atorvastatina | 9 |
| Bisoprolol | 3 |
| Calcio | 1 |
| Carbamazepina | 1 |
| Carvedilol | 2 |
| Clorzepato dipotásico | 2 |
| Deflazacor | 2 |
| Denosumab | 1 |
| Dexametasona | 2 |
| Diazepam | 4 |
| Digoxina | 3 |
| Diltiazem | 1 |
| Doxazosina | 1 |
| Duloxetina | 1 |
| Enalapril | 1 |
| Escitalopram | 1 |
| Esomeprazol | 3 |
| Etoricoxib | 1 |
| Fenofibrato | 1 |
| Fentanilo | 2 |
| Fesoterodina | 1 |
| Gliclacida | 1 |
| Isosorbida | 1 |
| Haloperidol | 1 |
| Hidrocortisona | 1 |
| Lansoprazol | 11 |
| Levotiroxina | 2 |
| Manidipino | 1 |
| Metadona | 1 |
| Metamizol | 38 |
| Metformina | 3 |
| Metilprednisolona | 1 |
| Metoprolol | 1 |
| Morfina | 1 |
| Omeprazol | 121 |
| Oxicodona/naloxona | 1 |

| FÁRMACO | NÚMERO DE IF CON LOS ANTINEOPLÁSICOS |
|---------------|---|
| Pantoprazol | 28 |
| Paracetamol | 2 |
| Pitavastatina | 1 |
| Pravastatina | 1 |
| Prednisona | 1 |
| Rabeprazol | 2 |
| Ranitidina | 1 |
| Repaglinida | 1 |
| Risperidona | 1 |
| Roflumilast | 1 |
| Rosuvastatina | 3 |
| Salmeterol | 1 |
| Sertralina | 2 |
| Silodosina | 1 |
| Simvastatina | 4 |
| Tamsulosina | 1 |
| Torasemida | 1 |
| Tramadol | 2 |
| Trazodona | 1 |
| Valproico | 2 |
| Vildagliptina | 1 |

Tabla 57: Número de interacciones detectadas según el subgrupo terapéutico.

VII.3.1.3. Tipo de interacciones

De las 315 interacciones detectadas, la mayoría fueron de tipo farmacocinética (73,3%) como se puede ver en la tabla 58.

| TIPO DE IF | NÚMERO DE IF | % |
|-----------------|--------------|------|
| Farmacocinética | 224 | 71,1 |
| Farmacodinámica | 91 | 28,9 |
| Total | 315 | 100 |

Tabla 58: Número de interacciones detectadas.

De forma más detallada, en la tabla 59 se desglosa el tipo de interacción detectada. En ella se observa que, dentro de las interacciones farmacocinéticas, es mayoritaria la interacción a nivel de la absorción (50,8%) respecto a las interacciones relacionadas con el metabolismo.

| TIPO DE IF | SUBTIPO DE IF | NÚMERO | % |
|-----------------|---------------|--------|------|
| Farmacocinética | Absorción | 160 | 50,8 |
| | Metabolismo | 64 | 20,3 |
| Farmacodinámica | Toxicidad | 91 | 28,9 |
| Total | | 315 | 100 |

Tabla 59: Número de interacciones detectadas en función del subtipo de interacción.

| ANTINEOPLÁSICO ORAL | IF FARMACOCINÉTICA | | IF FARMACODINÁMICA | NÚMERO TOTAL IF |
|-----------------------------|--------------------|-------------|--------------------|-----------------|
| | ABSORCIÓN | METABOLISMO | | |
| Abiraterona | 0 | 6 | 0 | 6 |
| Afatinib | 0 | 2 | 0 | 2 |
| Capecitabina | 131 | 0 | 55 | 186 |
| Ceritinib | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Crizotinib | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Dabrafenib | 7 | 5 | 4 | 16 |
| Enzalutamida | 0 | 37 | 0 | 37 |
| Erlotinib | 1 | 0 | 1 | 2 |
| Everolimus | 0 | 2 | 3 | 5 |
| Gefitinib | 6 | 1 | 0 | 7 |
| Imatinib | 0 | 4 | 1 | 5 |
| Lapatinib | 3 | 2 | 0 | 5 |
| Olaparib | 0 | 3 | 0 | 3 |
| Palbociclib | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Pazopanib | 10 | 0 | 7 | 17 |
| Regorafenib | 0 | 0 | 2 | 2 |
| Sorafenib | 0 | 0 | 4 | 4 |
| Sunitinib | 0 | 0 | 5 | 5 |
| Temozolomida | 0 | 0 | 4 | 4 |
| Trifluridina/ Tipiracilo | 0 | 0 | 4 | 4 |
| Vinorelbina | 1 | 0 | 1 | 2 |

Tabla 60: Clasificación de las interacciones en función del agente antineoplásico que interviene.

VII.3.1.4. Descripción de las interacciones detectadas

A continuación se describen cada una de las interacciones detectadas en función del antineoplásico oral y el principio activo que interviene en dicha interacción. Para cada uno de los antineoplásicos se recoge el número de pacientes, la edad media, el número medio de fármacos y el número de pacientes con interacción. En relación con las interacciones detectadas se describe el tipo de interacción, el mecanismo de acción y el fármaco no antineoplásico que la produce.

ABIRATERONA

El número de pacientes en tratamiento con abiraterona fueron 16, todos ellos hombres con una edad media de 71,8 años. Tienen prescrito una media de 5,9 fármacos, siendo los más prescritos en base al grupo terapéutico: Grupo A (tracto alimentario y metabolismo), Grupo C (sistema cardiovascular) y Grupo H (preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales). Toda la información se recoge de forma detallada en las tablas 61 y 62.

| PACIENTES | NÚMERO PACIENTES | EDAD MEDIA | NÚMERO MEDIO DE FÁRMACOS | NÚMERO DE PACIENTES CON INTERACCIÓN |
|-----------|------------------|------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Hombres | 16 | 71,8 | 5,9 | 4 |
| Mujeres | 0 | - | - | - |
| Total | 16 | - | - | 4 (25%) |

Tabla 61: Características de los pacientes en tratamiento con abiraterona.

| GRUPO TERAPÉUTICO | NÚMERO PACIENTES | % |
|--|------------------|------|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | 12 | 75 |
| B – Sangre y órganos hematopoyéticos | 8 | 50 |
| C – Sistema cardiovascular | 11 | 68,7 |
| G – Genitourinario y hormonas sexuales | 6 | 37,5 |
| H – Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales | 10 | 62,5 |
| J – Antiinfecciosos de uso sistémico | 0 | - |
| L – Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores | 0 | - |
| M – Sistema músculo-esquelético | 0 | - |
| N – Sistema nervioso | 7 | 43,7 |
| R – Sistema respiratorio | 0 | - |

Tabla 62: Fármacos no antineoplásicos prescritos en los pacientes con abiraterona.

En este grupo de 16 pacientes se detectan 6 interacciones en 4 (25%) de ellos. Todas las potenciales interacciones que se detectan son de tipo farmacocinético relacionadas con el metabolismo, como se recoge en la tabla 63.

| TIPO DE IF | SUBTIPO DE IF | NÚMERO DE IF |
|-----------------|---------------|--------------|
| Farmacocinética | Metabolismo | 6 |
| Farmacodinámica | - | - |

Tabla 63: Características de las interacciones detectadas en el grupo de abiraterona.

Respecto a los principios activos que intervienen en estas interacciones, en la tabla 64 se recogen todos ellos clasificados según el grupo terapéutico. Se observa como la mitad de los fármacos pertenecen al grupo N (sistema nervioso).

| GRUPO TERAPÉUTICO | PRINCIPIO ACTIVO |
|--|-----------------------------------|
| B – Sangre y órganos hematopoyéticos | Acenocumarol |
| C – Sistema cardiovascular | Metoprolol |
| G – Genitourinario y hormonas sexuales | Fesoterodina |
| N – Sistema nervioso | Risperidona, duloxetina, tramadol |

Tabla 64: Fármacos implicados en las interacciones detectadas con abiraterona.

En la tabla 65 se describe cada una de las interacciones detectadas. Se observa como todas las interacciones se relacionan con el proceso de metabolización de los fármacos ya que abiraterona es un potente inhibidor de varias enzimas del CYP450 lo que provoca un incremento de las Cp de aquellos fármacos que son sustratos de dichas isoenzimas.

| IF | Nº IF | Tipo IF | Subtipo IF | Descripción | Documentada |
|--------------------------|-------|---------|-------------|---|-------------|
| Abiraterona-Acenocumarol | 1 | FC | Metabolismo | Incremento de la Cp de acenocumarol (sustrato CYP1A2) | Aceptable |
| Abiraterona-Duloxetina | 1 | FC | Metabolismo | Incremento de la Cp de duloxetina (sustrato CYP1A2) | Aceptable |
| Abiraterona-Fesoterodina | 1 | FC | Metabolismo | Incremento de la Cp de fesoterodina (sustrato CYP2D6) | Aceptable |
| Abiraterona-Metoprolol | 1 | FC | Metabolismo | Incremento de la Cp de metoprolol (sustrato CYP2D6) | Aceptable |
| Abiraterona-Risperidona | 1 | FC | Metabolismo | Incremento de la Cp de risperidona (sustrato CYP2D6) | Aceptable |
| Abiraterona-Tramadol | 1 | FC | Metabolismo | Disminuye la formación del metabolito activo del tramadol (sustrato CYP2D6) | Buena |

Tabla 65: Descripción detallada de las interacciones detectadas con abiraterona.

FC - Farmacocinética
Cp - Concentración plasmática
CYP - Citocromo P450

AFATINIB

Se prescribe en 5 pacientes, 3 de ellos hombres, con una edad media de 65,8 años y 5,4 fármacos prescritos por paciente. Los fármacos prescritos se clasifican, de forma mayoritaria, en el grupo C (sistema cardiovascular), tal y como se recoge en las tablas 66 y 67.

| PACIENTES | NÚMERO PACIENTES | EDAD MEDIA | NÚMERO MEDIO DE FÁRMACOS | NÚMERO DE PACIENTES CON INTERACCIÓN |
|-----------|------------------|------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Hombres | 3 | 55,6 | 4,5 | 2 |
| Mujeres | 2 | 81 | 6 | 0 |
| Total | 5 | 65,8 | 5,4 | 2 (40%) |

Tabla 66: Características de los pacientes en tratamiento con afatinib.

| GRUPO TERAPÉUTICO | NÚMERO PACIENTES | % |
|--|------------------|----|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | 3 | 60 |
| B – Sangre y órganos hematopoyéticos | 3 | 60 |
| C – Sistema cardiovascular | 4 | 80 |
| G – Genitourinario y hormonas sexuales | 0 | - |
| H – Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales | 1 | 20 |
| J – Antiinfecciosos de uso sistémico | 0 | - |
| L – Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores | 1 | 20 |
| M – Sistema músculo-esquelético | 0 | - |
| N – Sistema nervioso | 3 | 60 |
| R – Sistema respiratorio | 0 | - |

Tabla 67: Fármacos no antineoplásicos prescritos en los pacientes con afatinib.

Con respecto a las interacciones, en la tabla 68 se recoge la detección de 2 interacciones en 2 (40%) de los pacientes, ambas de tipo farmacocinética relacionada con el metabolismo

| TIPO DE IF | SUBTIPO DE IF | NÚMERO DE IF |
|-----------------|---------------|--------------|
| Farmacocinética | Metabolismo | 2 |
| Farmacodinámica | - | - |

Tabla 68: Características de las interacciones detectadas en el grupo de afatinib.

En la tabla 69 se clasifican los principios activos que intervienen según el grupo terapéutico al que pertenecen. Se ve como ambos fármacos se clasifican en el grupo C (sistema cardiovascular).

| GRUPO TERAPÉUTICO | PRINCIPIO ACTIVO |
|----------------------------|---------------------------|
| C – Sistema cardiovascular | Carvedilol, rosuvastatina |

Tabla 69: Fármacos implicados en las interacciones detectadas con afatinib.

En la tabla 70 se detalla el tipo de interacción detectada y el mecanismo por el que se produce. En ambos casos la interacción tiene lugar por el efecto inhibitorio que afatinib ejerce sobre las proteína transportadoras BCRP y Gp-P.

| IF | Nº IF | Tipo IF | Subtipo IF | Descripción | Documentada |
|------------------------|-------|---------|-------------|--|-------------|
| Afatinib-Carvedilol | 1 | FC | Metabolismo | Aumento de la Cp de afatinib por inhibición de Gp-P | Aceptable |
| Afatinib-Rosuvastatina | 1 | FC | Metabolismo | Aumento de la Cp de rosuvastatina por inhibición de BCRP | Buena |

Tabla 70: Descripción detallada de las interacciones detectadas con afatinib.

FC - farmacocinética

Cp - concentración plasmática

Gp-P - glicoproteína P

BCRP - Proteína resistente al cáncer de mama

CAPECITABINA

Este antineoplásico ha sido prescrito en 211 pacientes, 125 de ellos hombres, con una media de edad de 66 años y 4,8 fármacos de media prescritos. Estos fármacos se clasifican mayoritariamente en los grupos A (tracto alimentario y metabolismo), N (sistema nervioso) y C (sistema cardiovascular), como queda recogido en las tablas 71 y 72.

| PACIENTES | NÚMERO PACIENTES | EDAD MEDIA | NÚMERO MEDIO DE FÁRMACOS | NÚMERO DE PACIENTES CON INTERACCIÓN |
|-----------|------------------|------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Hombres | 125 | 66,2 | 4,7 | 94 |
| Mujeres | 86 | 65,8 | 4,9 | 49 |
| Total | 211 | 66 | 4,8 | 143 (67,8%) |

Tabla 71: Características de los pacientes en tratamiento con capecitabina.

| GRUPO TERAPÉUTICO | NÚMERO PACIENTES | % |
|--|------------------|------|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | 165 | 78,2 |
| B – Sangre y órganos hematopoyéticos | 58 | 27,5 |
| C – Sistema cardiovascular | 121 | 57,3 |
| G – Genitourinario y hormonas sexuales | 27 | 12,8 |
| H – Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales | 50 | 23,7 |
| J – Antiinfecciosos de uso sistémico | 5 | 2,3 |
| L – Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores | 4 | 1,8 |
| M – Sistema músculo-esquelético | 31 | 14,7 |
| N – Sistema nervioso | 142 | 67,3 |
| R – Sistema respiratorio | 21 | 9,9 |

Tabla 72: Fármacos no antineoplásicos prescritos en los pacientes con capecitabina.

Se han detectado 186 interacciones en 143 (68%) de los 211 pacientes que tenían prescrito capecitabina, como se refleja en la tabla 73. La mayoría de las interacciones detectadas son de tipo farmacocinético y, dentro de este grupo, todas están relacionadas con el proceso de absorción.

| TIPO DE IF | SUBTIPO DE IF | NÚMERO DE IF |
|-----------------|---------------|--------------|
| Farmacocinética | Absorción | 131 |
| Farmacodinámica | - | 55 |

Tabla 73: Características de las interacciones detectadas en el grupo de capecitabina.

Los principios activos que participan en la producción de interacciones con capecitabina se recogen en la tabla 74, clasificados según el grupo terapéutico al que pertenecen. La mayoría son IBP que se clasifican en el grupo A (tracto alimentario y metabolismo). También intervienen varios principios activos del grupo N (sistema nervioso).

| GRUPO TERAPÉUTICO | PRINCIPIO ACTIVO |
|---|--|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | Esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, rabeprazol, pantoprazol |
| B – Sangre y órganos hematopoyéticos | Ac. fólico, acenocumarol |
| C – Sistema cardiovascular | Amiodarona, digoxina |
| L – Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores | Denosumab |
| M – Sistema músculo-esquelético | Alopurinol |
| N – Sistema nervioso | Clorazepato, metadona, metamizol |

Tabla 74: Fármacos implicados en las interacciones detectadas con capecitabina.

En la tabla 75 se describen cada una de las interacciones detectadas. Se puede apreciar que, entre las interacciones farmacocinéticas que afectan al proceso de absorción, destacan los IBP que alteran el pH intestinal alterando la absorción de capecitabina. Respecto a las interacciones farmacodinámicas destaca el riesgo de sangrado con los anticoagulantes o la potenciación del efectos inmunosupresor causado por la asociación de capecitabina con varios principios activos, mayoritariamente metamizol.

| IF | Nº IF | Tipo IF | Subtipo IF | Descripción | Documentada |
|---------------------------|-------|---------|------------|--|-------------|
| Capecitabina-Acenocumarol | 7 | FD | - | Riesgo de sangrado | Buena |
| Capecitabina-Ac.fólico | 4 | FD | - | Potenciación efectos adversos capecitabina | Aceptable |
| Capecitabina-Alopurinol | 11 | FD | - | Disminución efecto capecitabina | Buena |
| Capecitabina-Amiodarona | 1 | FD | - | Riesgo prolongación intervalo QT | Aceptable |
| Capecitabina-Denosumab | 1 | FD | - | Potenciación efecto inmunosupresor | Aceptable |
| Capecitabina-Digoxina | 2 | FC | Absorción | Disminución absorción de digoxina | Aceptable |
| Capecitabina-Esomeprazol | 3 | FC | Absorción | Disminución absorción de capecitabina por ser pH dependiente | Aceptable |
| Capecitabina-Lansoprazol | 10 | FC | Absorción | Disminución absorción de capecitabina por ser pH dependiente | Aceptable |
| Capecitabina-Metadona | 1 | FD | - | Riesgo prolongación intervalo QT | Aceptable |
| Capecitabina-Metamizol | 30 | FD | - | Potenciación efecto inmunosupresor | Aceptable |
| Capecitabina-Omeprazol | 92 | FC | Absorción | Disminución absorción de capecitabina por ser pH dependiente | Aceptable |
| Capecitabina-Pantoprazol | 23 | FC | Absorción | Disminución absorción de capecitabina por ser pH dependiente | Aceptable |
| Capecitabina-Rabeprazol | 1 | FC | Absorción | Disminución absorción de capecitabina por ser pH dependiente | Aceptable |

Tabla75: Descripción detallada de las interacciones detectadas con capecitabina.

FD - Farmacodinámica

FC - Farmacocinética

CERITINIB

El paciente en tratamiento con ceritinib, varón de 25 años, tomaba 4 fármacos además del antineoplásico oral. Estos fármacos se clasificaron dentro de los grupos A (tracto alimentario y metabolismo), B (sangre y órganos hematopoyéticos) y N (sistema nervioso), tal como se recoge en las tablas 76 y 77.

| PACIENTES | NÚMERO PACIENTES | EDAD MEDIA | NÚMERO MEDIO DE FÁRMACOS | NÚMERO DE PACIENTES CON INTERACCIÓN |
|-----------|------------------|------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Hombres | 1 | 25 | 4 | 1 |
| Mujeres | 0 | - | - | - |
| Total | 1 | 25 | 4 | 1 (100%) |

Tabla 76: Características de los pacientes en tratamiento con ceritinib.

| GRUPO TERAPÉUTICO | NÚMERO PACIENTES | % |
|--|------------------|-----|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | 1 | 100 |
| B – Sangre y órganos hematopoyéticos | 1 | 100 |
| C – Sistema cardiovascular | 0 | - |
| G – Genitourinario y hormonas sexuales | 0 | - |
| H – Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales | 0 | - |
| J – Antiinfecciosos de uso sistémico | 0 | - |
| L – Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores | 0 | - |
| M – Sistema músculo-esquelético | 0 | - |
| N – Sistema nervioso | 1 | 100 |
| R – Sistema respiratorio | 0 | - |

Tabla 77: Fármacos no antineoplásicos prescritos en los pacientes con ceritinib.

En el análisis de interacciones se detectó una de tipo farmacocinético entre ceritinib y omeprazol, tal como se recogen en la tabla 78.

| TIPO DE IF | SUBTIPO DE IF | NÚMERO DE IF |
|-----------------|---------------|--------------|
| Farmacocinética | Absorción | 1 |
| Farmacodinámica | - | - |

Tabla 78: Características de las interacciones detectadas en el grupo de ceritinib.

Como se refleja en la tabla 79, omeprazol es un IBP que se clasifica en el grupo terapéutico A (tracto alimentario y metabolismo) y que interaccionan con ceritinib causando una potencial interacción de tipo farmacocinético consecuencia de la alteración del pH intestinal que da lugar a una menor absorción del antineoplásico.

| GRUPO TERAPÉUTICO | PRINCIPIO ACTIVO |
|--------------------------------------|------------------|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | Omeprazol |

Tabla 79: Fármacos implicados en las interacciones detectadas con ceritinib.

| IF | Nº IF | Tipo IF | Subtipo IF | Descripción | Documentada |
|---------------------|-------|---------|------------|---|-------------|
| Ceritinib-Omeprazol | 1 | FC | Absorción | Disminución absorción de ceritinib por ser pH dependiente | Buena |

Tabla 80: Descripción detallada de las interacciones detectadas con ceritinib.

FC - Farmacocinética

CRIZOTINIB

Este antineoplásico se prescribe en 2 pacientes, ambas mujeres, con una edad media de 59 años y 3,5 fármacos prescritos de media. Los fármacos prescritos se clasifican en los grupos A (tracto alimentario y metabolismo), B (sangre y órganos hematopoyéticos) y N (sistema nervioso), como queda recogido en las tablas 81 y 82.

| PACIENTES | NÚMERO PACIENTES | EDAD MEDIA | NÚMERO MEDIO DE FÁRMACOS | NÚMERO DE PACIENTES CON INTERACCIÓN |
|-----------|------------------|------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Hombres | 0 | - | - | - |
| Mujeres | 2 | 59 | 3,5 | 1 |
| Total | 2 | 59 | 3,5 | 1 (50%) |

Tabla 81: Características de los pacientes en tratamiento con crizotinib.

| GRUPO TERAPÉUTICO | NÚMERO PACIENTES | % |
|--|------------------|-----|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | 2 | 100 |
| B – Sangre y órganos hematopoyéticos | 1 | 50 |
| C – Sistema cardiovascular | 0 | - |
| G – Genitourinario y hormonas sexuales | 0 | - |
| H – Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales | 0 | - |
| J – Antiinfecciosos de uso sistémico | 0 | - |

| GRUPO TERAPÉUTICO | NÚMERO PACIENTES | % |
|---|------------------|-----|
| L – Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores | 0 | - |
| M – Sistema músculo-esquelético | 0 | - |
| N – Sistema nervioso | 2 | 100 |
| R – Sistema respiratorio | 0 | - |

Tabla 82: Fármacos no antineoplásicos prescritos en los pacientes con crizotinib.

Se detectó una interacción en una de las pacientes. Dicha interacción, entre crizotinib y fentanilo, se clasifica como farmacocinética y se relaciona con el proceso de metabolización como se recoge en la tabla 83.

| TIPO DE IF | SUBTIPO DE IF | NÚMERO DE IF |
|-----------------|---------------|--------------|
| Farmacocinética | Metabolismo | 1 |
| Farmacodinámica | - | - |

Tabla 83: Características de las interacciones detectadas en el grupo de crizotinib.

En la tabla 84 se recoge la clasificación de fentanilo dentro del grupo N (sistema nervioso). La interacción causada entre crizotinib y fentanilo se produce por la acción inhibitoria que ejerce crizotinib sobre el sistema enzimático de CYP450. Los detalles de la interacción quedan recogidos en la tabla 85.

| GRUPO TERAPÉUTICO | PRINCIPIO ACTIVO |
|----------------------|------------------|
| N – Sistema nervioso | Fentanilo |

Tabla 84: Fármacos implicados en las interacciones detectadas con crizotinib.

| IF | Nº IF | Tipo IF | Subtipo IF | Descripción | Documentada |
|----------------------|-------|---------|-------------|---|-------------|
| Crizotinib-Fentanilo | 1 | FC | Metabolismo | Aumento Cp de fentanilo por inhibición CYP3A4 | Buena |

Tabla 85: Descripción detallada de las interacciones detectadas con crizotinib.

FC - Farmacocinética

Cp - Concentración plasmática

DABRAFENIB

Se prescribe dabrafenib a 10 pacientes, 7 varones, con una edad media de 64,8 años y una media de 4,2 fármacos prescritos por pacientes. Los fármacos no antineoplásicos más prescritos pertenecen a los grupos A (tracto alimentario y metabolismo), C (sistema cardiovascular) y N (sistema nervioso). Las características de estos pacientes se recogen en las tablas 86 y 87.

| PACIENTES | NÚMERO PACIENTES | EDAD MEDIA | NÚMERO MEDIO DE FÁRMACOS | NÚMERO DE PACIENTES CON INTERACCIÓN |
|-----------|------------------|------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Hombres | 7 | 64,7 | 4,8 | 6 |
| Mujeres | 3 | 65 | 2,6 | 3 |
| Total | 10 | 64,8 | 4,2 | 9 (90%) |

Tabla 86: Características de los pacientes en tratamiento con dabrafenib.

| GRUPO TERAPÉUTICO | NÚMERO PACIENTES | % |
|--|------------------|----|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | 8 | 80 |
| B – Sangre y órganos hematopoyéticos | 1 | 10 |
| C – Sistema cardiovascular | 6 | 60 |
| G – Genitourinario y hormonas sexuales | 1 | 10 |
| H – Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales | 1 | 10 |
| J – Antiinfecciosos de uso sistémico | 1 | 10 |
| L – Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores | 0 | - |
| M – Sistema músculo-esquelético | 2 | 20 |
| N – Sistema nervioso | 6 | 60 |
| R – Sistema respiratorio | 1 | 10 |

Tabla 87: Fármacos no antineoplásicos prescritos en los pacientes con dabrafenib.

Se han detectado 16 interacciones en 9 (90%) de los 10 pacientes en tratamiento con dabrafenib. La mayoría son de tipo farmacocinético, diferenciando entre ambos subtipos (absorción y metabolismo) como se recoge en la tabla 88.

| TIPO DE IF | SUBTIPO DE IF | NÚMERO DE IF |
|-----------------|---------------|--------------|
| Farmacocinética | Absorción | 7 |
| | Metabolismo | 5 |
| Farmacodinámica | - | 4 |

Tabla 88: Características de las interacciones detectadas en el grupo de dabrafenib.

Los principios activos que interactúan con dabrafenib se clasifican de forma mayoritaria en el grupo A (tracto alimentario y metabolismo) donde encontramos varios IBP e hipoglucemiantes. El resto se reparten entre los grupos C (sistema cardiovascular), G (genitourinario y hormonas sexuales), H (preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales) y N (sistema nervioso) como se recoge en la tabla 89.

| GRUPO TERAPÉUTICO | PRINCIPIO ACTIVO |
|--|---|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | Metformina, omeprazol, pantoprazol, vildagliptina |
| C – Sistema cardiovascular | Amlodipino, bisoprolol |
| G – Genitourinario y hormonas sexuales | Silodosina |
| H – Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales | Dexametasona |
| N – Sistema nervioso | Trazodona |

Tabla 89: Fármacos implicados en las interacciones detectadas con dabrafenib.

En la tabla 90 se detalla cada una de las interacciones que se detectan. Se observa que las interacciones farmacocinéticas relacionadas con la absorción se producen por la acción de los IBP sobre el pH intestinal y, en consecuencia, sobre la absorción de dabrafenib. Respecto a las interacciones que afectan al metabolismo se producen por la acción inhibitoria de dabrafenib sobre la isoenzima 3A4 del CYP450 afectando a varios principios activos que son sustratos de dicha isoenzima. Las interacciones farmacodinámicas se relacionan con un menor efecto de los hipoglucemiantes y una mayor cardiotoxicidad.

| IF | Nº IF | Tipo IF | Subtipo IF | Descripción | Documentada |
|-------------------------|-------|---------|-------------|--|-------------|
| Dabrafenib-Amlodipino | 1 | FC | Metabolismo | Reducción Cp de los sustratos CYP3A4 | Aceptable |
| Dabrafenib-Bisoprolol | 2 | FC | Metabolismo | Reducción Cp de los sustratos CYP3A4 | Aceptable |
| Dabrafenib-Dexametasona | 1 | FC | Metabolismo | Reducción Cp de los sustratos CYP3A4 | Aceptable |
| Dabrafenib-Metformina | 2 | FD | - | Riesgo de hiperglucemia | Aceptable |
| Dabrafenib-Omeprazol | 6 | FC | Absorción | Disminución absorción de dabrafenib por ser pH dependiente | Buena |
| Dabrafenib-Pantoprazol | 1 | FC | Absorción | Disminución absorción de dabrafenib por ser pH dependiente | Buena |
| Dabrafenib-Silodosina | 1 | FC | Metabolismo | Reducción Cp de los sustratos CYP3A4 | Aceptable |

| IF | Nº IF | Tipo IF | Subtipo IF | Descripción | Documentada |
|--------------------------|-------|---------|------------|-------------------------|-------------|
| Dabrafenib-Vildagliptina | 1 | FD | - | Riesgo de hiperglucemia | Aceptable |

Tabla 90: Descripción detallada de las interacciones detectadas con dabrafenib.

FD-farmacodinámica

FC - Farmacocinética

Cp - Concentración plasmática

ENZALUTAMIDA

Los pacientes que tienen prescrito enzalutamida son 11, todos ellos hombres con una edad media de 77,7 años. Tienen prescrito una media de 6,6 fármacos entre los que destacan los pertenecientes a los grupos A (tracto alimentario y metabolismo), C (sistema cardiovascular), G (genitourinario y hormonas sexuales) y N (sistema nervioso), como se recoge en las tablas 91 y 92.

| PACIENTES | NÚMERO PACIENTES | EDAD MEDIA | NÚMERO MEDIO DE FÁRMACOS | NÚMERO DE PACIENTES CON INTERACCIÓN |
|-----------|------------------|------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Hombres | 11 | 77,7 | 6,6 | 11 |
| Mujeres | 0 | - | - | - |
| Total | 11 | - | - | 11 (100%) |

Tabla 91: Características de los pacientes en tratamiento con enzalutamida.

| GRUPO TERAPÉUTICO | NÚMERO PACIENTES | % |
|--|------------------|------|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | 10 | 91 |
| B – Sangre y órganos hematopoyéticos | 4 | 36,4 |
| C – Sistema cardiovascular | 9 | 81,8 |
| G – Genitourinario y hormonas sexuales | 7 | 63,6 |
| H – Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales | 5 | 45,5 |
| J – Antiinfecciosos de uso sistémico | 0 | - |
| L – Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores | 0 | - |
| M – Sistema músculo-esquelético | 2 | 18,2 |
| N – Sistema nervioso | 7 | 63,6 |
| R – Sistema respiratorio | 0 | - |

Tabla 92: Fármacos no antineoplásicos prescritos en los pacientes con enzalutamida.

Se detectan un total de 37 interacciones en los once pacientes, todas ellas de tipo farmacocinético relacionadas con el metabolismo, como se observa en la tabla 93.

| TIPO DE IF | SUBTIPO DE IF | NÚMERO DE IF |
|-----------------|---------------|--------------|
| Farmacocinética | Metabolismo | 37 |
| Farmacodinámica | - | - |

Tabla 93: Características de las interacciones detectadas en el grupo de enzalutamida.

Los principios activos que interactúan con enzalutamida se clasifican en varios grupos terapéuticos, destacando el grupo C (sistema cardiovascular) y el grupo N (sistema nervioso) como se recoge en la tabla 94.

| GRUPO TERAPÉUTICO | PRINCIPIO ACTIVO |
|--|---|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | Lansoprazol, omeprazol, pantoprazol |
| C – Sistema cardiovascular | Amlodipino, atorvastatina, carvedilol, isorbida, manidipino, simvastatina, torasemida |
| G – Genitourinario y hormonas sexuales | Doxazosina |
| H – Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales | Deflazacor, hidrocortisona, levotiroxina, prednisona |
| M – Sistema músculo-esquelético | Etoricoxib |
| N – Sistema nervioso | Clorazepato, diazepam, fentanilo, oxicodona/naloxona, tramadol |

Tabla 94: Fármacos implicados en las interacciones detectadas con enzalutamida.

En la tabla 95 se analizan cada una de las interacciones detectadas con enzalutamida. Se observa como todas las interacciones son debidas a la acción inhibitoria que ejerce enzalutamida sobre varias isoenzimas del CYP450, causando una disminución de las Cp de aquellos fármacos que son sustratos de dichas isoenzimas. Destacan los IBP que, en este caso no se relacionan con interacciones farmacocinéticas que afectan a la absorción, o las estatinas o corticoides que son fármacos ampliamente prescritos en pacientes con cáncer.

| IF | Nº IF | Tipo IF | Subtipo IF | Descripción | Documentada |
|----------------------------|-------|---------|-------------|---|-------------|
| Enzalutamida-Amlodipino | 1 | FC | Metabolismo | Disminución de la Cp de amlodipino (sustrato CYP3A4) | Buena |
| Enzalutamida-Atorvastatina | 5 | FC | Metabolismo | Disminución de la Cp de atorvastatina (sustrato CYP3A4) | Buena |
| Enzalutamida-Carvedilol | 1 | FC | Metabolismo | Disminución de la Cp de carvedilol (sustrato CYP2C19) | Buena |

| IF | Nº IF | Tipo IF | Subtipo IF | Descripción | Documentada |
|-------------------------------------|-------|---------|-------------|--|-------------|
| Enzalutamida-Clorazepato | 2 | FC | Metabolismo | Disminución de la Cp de clorazepato (sustrato CYP3A4) | Buena |
| Enzalutamida-Deflazacor | 2 | FC | Metabolismo | Disminución de la Cp de deflazacor (sustrato CYP3A4) | Aceptable |
| Enzalutamida-Diazepam | 3 | FC | Metabolismo | Disminución de la Cp de diazepam (sustrato CYP2C19) | Buena |
| Enzalutamida-Doxazosina | 1 | FC | Metabolismo | Disminución de la Cp de doxazosina (sustrato CYP3A4) | Buena |
| Enzalutamida-Etoricoxib | 1 | FC | Metabolismo | Disminución de la Cp de etoricoxib (sustrato CYP3A4) | Buena |
| Enzalutamida-Fentanilo | 1 | FC | Metabolismo | Disminución de la Cp de fentanilo (sustrato CYP3A4) | Buena |
| Enzalutamida-Hidrocortisona | 1 | FC | Metabolismo | Disminución de la Cp de hidrocortisona (sustrato CYP3A4) | Aceptable |
| Enzalutamida-Isosorbida | 1 | FC | Metabolismo | Disminución de la Cp de isosorbida (sustrato CYP3A4) | Buena |
| Enzalutamida-Lansoprazol | 1 | FC | Metabolismo | Disminución de la Cp de lansoprazol (sustrato CYP3A4) | Buena |
| Enzalutamida-Levotiroxina | 1 | FC | Metabolismo | Disminución de la Cp de levotiroxina (sustrato CYP3A4) | Aceptable |
| Enzalutamida-Manidipino | 1 | FC | Metabolismo | Disminución de la Cp de manidipino (sustrato CYP3A4) | Aceptable |
| Enzalutamida-Omeprazol | 8 | FC | Metabolismo | Disminución de la Cp de omeprazol (sustrato CYP2C19) | Buena |
| Enzalutamida-Oxicodona/ Naloxona | 1 | FC | Metabolismo | Disminución de la Cp de oxicodona/naloxona (sustrato CYP3A4) | Buena |
| Enzalutamida-Pantoprazol | 1 | FC | Metabolismo | Disminución de la Cp de pantoprazol (sustrato CYP2C19) | Buena |

| IF | Nº IF | Tipo IF | Subtipo IF | Descripción | Documentada |
|---------------------------|-------|---------|-------------|--|-------------|
| Enzalutamida-Prednisona | 1 | FC | Metabolismo | Disminución de la Cp de prednisona (sustrato CYP3A4) | Aceptable |
| Enzalutamida-Simvastatina | 2 | FC | Metabolismo | Disminución de la Cp de simvastatina (sustrato CYP3A4) | Buena |
| Enzalutamida-Torasemida | 1 | FC | Metabolismo | Disminución de la Cp de torasemida (sustrato CYP2C9) | Buena |
| Enzalutamida-Tramadol | 1 | FC | Metabolismo | Disminución de la Cp de tramadol (sustrato CYP3A4) | Buena |

Tabla 95 Descripción detallada de las interacciones detectadas con enzalutamida.

FC - Farmacocinética

Cp - Concentración plasmática

CYP - Citocromo P450

ERLOTINIB

Este antineoplásico se ha prescrito en 3 pacientes, dos de ellos hombres, con una edad media de 62 años y una media de fármacos por paciente de 3,3. Estos fármacos se encuentran distribuidos entre los grupos A (tracto alimentario y metabolismo), B (sangre y órganos hematopoyéticos), C (sistema cardiovascular), G (genitourinario y hormonas sexuales), N (sistema nervioso) y R (sistema respiratorio), tal como queda recogido en las tablas 96 y 97.

| PACIENTES | NÚMERO PACIENTES | EDAD MEDIA | NÚMERO MEDIO DE FÁRMACOS | NÚMERO DE PACIENTES CON INTERACCIÓN |
|-----------|------------------|------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Hombres | 2 | 68,5 | 4,5 | 1 |
| Mujeres | 1 | 49 | 1 | 0 |
| Total | 3 | 62 | 3,3 | 1 (33,3%) |

Tabla 96: Características de los pacientes en tratamiento con erlotinib.

| GRUPO TERAPÉUTICO | NÚMERO PACIENTES | % |
|--|------------------|------|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | 1 | 33,3 |
| B – Sangre y órganos hematopoyéticos | 1 | 33,3 |
| C – Sistema cardiovascular | 1 | 33,3 |
| G – Genitourinario y hormonas sexuales | 1 | 33,3 |

| | | |
|--|---|------|
| H – Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales | 0 | - |
| J – Antiinfecciosos de uso sistémico | 0 | - |
| L – Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores | 0 | - |
| M – Sistema músculo-esquelético | 0 | - |
| N – Sistema nervioso | 1 | 33,3 |
| R – Sistema respiratorio | 1 | 33,3 |

Tabla 97: Fármacos no antineoplásicos prescritos en los pacientes con erlotinib.

Se han detectado dos interacciones en uno de los pacientes (33,3%), una de ellas de tipo farmacocinético y la otra de tipo farmacodinámico, como se observa en la tabla 98.

| TIPO DE IF | SUBTIPO DE IF | NÚMERO DE IF |
|-----------------|---------------|--------------|
| Farmacocinética | Absorción | 1 |
| Farmacodinámica | - | 1 |

Tabla 98: Características de las interacciones detectadas en el grupo de erlotinib.

Los principios activos que intervienen en la interacción son omeprazol y ácido acetilsalicílico clasificados en los grupos A (tracto alimentario y metabolismo) y B (sangre y órganos hematopoyéticos) respectivamente, como se puede ver en la tabla 99.

| GRUPO TERAPÉUTICO | PRINCIPIO ACTIVO |
|--------------------------------------|----------------------|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | Omeprazol |
| B – Sangre y órganos hematopoyéticos | Ac. Acetilsalicílico |

Tabla 99: Fármacos implicados en las interacciones detectadas con erlotinib.

En la tabla 100 se analiza cada una de las interacciones. La interacción de erlotinib-omeprazol es de tipo farmacocinético afectando al proceso de absorción ya que omeprazol altera el pH intestinal. En el caso de la interacción entre erlotinib - ácido acetilsalicílico se produce un mayor riesgo de sangrado por lo que se clasifica como interacción farmacodinámica.

| IF | Nº IF | Tipo IF | Subtipo IF | Descripción | Documentada |
|--------------------------------|-------|---------|------------|--------------------|-------------|
| Erlotinib-Ac. acetilsalicílico | 1 | FD | - | Riesgo de sangrado | Buena |

| | | | | | |
|---------------------|---|----|-----------|---|-------|
| Erlotinib-Omeprazol | 1 | FC | Absorción | Disminución absorción de erlotinib por ser ph dependiente | Buena |
|---------------------|---|----|-----------|---|-------|

Tabla 100: Descripción detallada de las interacciones detectadas con erlotinib.

FC - Farmacocinética
FD - Farmacodinámica

EVEROLIMUS

14 pacientes son tratados con este antineoplásico, todas ellas mujeres, con una edad media de 63,7 años y una media de fármacos prescritos de 6,2. Los fármacos mayoritarios se distribuyen en los grupos A (tracto alimentario y metabolismo), N (sistema nervioso) y C (sistema cardiovascular), como se recoge en las tablas 101 y 102.

| PACIENTES | NÚMERO PACIENTES | EDAD MEDIA | NÚMERO MEDIO DE FÁRMACOS | NÚMERO DE PACIENTES CON INTERACCIÓN |
|-----------|------------------|------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Hombres | 0 | - | - | - |
| Mujeres | 14 | 63,7 | 6,2 | 5 |
| Total | 14 | 63,7 | 6,2 | 5 (35,7%) |

Tabla 101: Características de los pacientes en tratamiento con everolimus.

| GRUPO TERAPÉUTICO | NÚMERO PACIENTES | % |
|--|------------------|------|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | 13 | 92,8 |
| B – Sangre y órganos hematopoyéticos | 0 | - |
| C – Sistema cardiovascular | 11 | 78,5 |
| G – Genitourinario y hormonas sexuales | 0 | - |
| H – Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales | 5 | 35,7 |
| J – Antiinfecciosos de uso sistémico | 0 | - |
| L – Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores | 1 | 7,1 |
| M – Sistema músculo-esquelético | 0 | - |
| N – Sistema nervioso | 12 | 85,7 |
| R – Sistema respiratorio | 1 | 7,1 |

Tabla 102: Fármacos no antineoplásicos prescritos en los pacientes con everolimus.

| TIPO DE IF | SUBTIPO DE IF | NÚMERO DE IF |
|-----------------|---------------|--------------|
| Farmacocinética | Metabolismo | 2 |
| Farmacodinámica | - | 3 |

Tabla 103: Características de las interacciones detectadas en el grupo de everolimus.

Los principios activos que intervienen se distribuyen entre los grupos A (tracto alimentario y metabolismo), C (sistema cardiovascular) y H (preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales) como se recoge en la tabla 104.

| GRUPO TERAPÉUTICO | PRINCIPIO ACTIVO |
|--|---------------------------------|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | Metformina |
| C – Sistema cardiovascular | Enalapril, fenofibrato |
| H – Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales | Dexametasona, metilprednisolona |

Tabla 104 Fármacos implicados en las interacciones detectadas con everolimus.

En la tabla 105 se recoge de forma detallada cada una de las interacciones detectadas. Entre las interacciones relacionadas con el metabolismo se observa que tienen lugar con fármacos que inducen el metabolismo de everolimus por actuar sobre la isoenzima 3A4 del CYP450. Respecto a la interacciones farmacodinámicas, se detecta mayor riesgo de toxicidad y una potenciación de la acción inmunosupresora en función del fármaco con el que interacciones everolimus.

| IF | Nº IF | Tipo IF | Subtipo IF | Descripción | Documentada |
|------------------------------|-------|---------|-------------|--|-------------|
| Everolimus-Dexametasona | 1 | FC | Metabolismo | Disminución Cp de everolimus por inducción CYP3A4 | Buena |
| Everolimus-Enalapril | 1 | FD | - | Riesgo de angioedema | Buena |
| Everolimus-Fenofibrato | 1 | FC | Metabolismo | Disminución de Cp de everolimus por inducción CYP3A4 | Aceptable |
| Everolimus-Metformina | 1 | FD | - | Riesgo de hiperglucemia | Aceptable |
| Everolimus-Metilprednisolona | 1 | FD | - | Riesgo de desarrollar infecciones | Buena |

Tabla 105: Descripción detallada de las interacciones detectadas con everolimus.

FD-farmacodinámica
FC - Farmacocinética
Cp - Concentración plasmática

GEFITINIB

Este antineoplásico fue prescrito en 8 pacientes, todas ellas mujeres con una edad media de 65 años y un número medio de fármacos prescritos de 3,2. Estos fármacos se clasificaron de forma mayoritaria en los grupos A (tracto alimentario y metabolismo), N (sistema nervioso) y C (sistema cardiovascular), tal como se recoge en las tablas 106 y 107.

| PACIENTES | NÚMERO PACIENTES | EDAD MEDIA | NÚMERO MEDIO DE FÁRMACOS | NÚMERO DE PACIENTES CON INTERACCIÓN |
|-----------|------------------|------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Hombres | 0 | - | - | - |
| Mujeres | 8 | 65 | 3,2 | - |
| Total | 8 | 65 | 3,2 | 6 (75%) |

Tabla 106: Características de los pacientes en tratamiento con gefitinib.

| GRUPO TERAPÉUTICO | NÚMERO PACIENTES | % |
|--|------------------|------|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | 6 | 75 |
| B – Sangre y órganos hematopoyéticos | 2 | 25 |
| C – Sistema cardiovascular | 4 | 50 |
| G – Genitourinario y hormonas sexuales | 0 | - |
| H – Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales | 2 | 25 |
| J – Antiinfecciosos de uso sistémico | 0 | - |
| L – Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores | 0 | - |
| M – Sistema músculo-esquelético | 0 | - |
| N – Sistema nervioso | 5 | 62,5 |
| R – Sistema respiratorio | 0 | - |

Tabla 107: Fármacos no antineoplásicos prescritos en los pacientes con gefitinib.

Se han detectado 7 interacciones en 6 (75%) de los pacientes, todas ellas de tipo farmacocinético. Las características generales se recogen en la tabla 108.

| TIPO DE IF | SUBTIPO DE IF | NÚMERO DE IF |
|-----------------|---------------|--------------|
| Farmacocinética | Absorción | 6 |
| | Metabolismo | 1 |
| Farmacodinámica | - | - |

Tabla 108: Características de las interacciones detectadas en el grupo de gefitinib.

Los principios activos que intervienen se clasifican en los grupos terapéuticos A (tracto alimentario y metabolismo) y N (tracto alimentario y metabolismo), como se observa en la tabla 109.

| GRUPO TERAPÉUTICO | PRINCIPIO ACTIVO |
|--------------------------------------|------------------|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | Omeprazol |
| N – Sistema nervioso | Carbamazepina |

Tabla 109: Fármacos implicados en las interacciones detectadas con gefitinib.

Cada una de las interacciones detectadas se recoge en la tabla 110. El IBP omeprazol causa interacciones de tipo farmacocinético con gefitinib afectando a la absorción consecuencia de la alteración que produce sobre el pH intestinal. En el caso de carbamezepina, la interacción se relaciona con el metabolismo por actuar como inductor de la isoenzima CYP3A4 provocando una disminución de las Cp del antineoplásico en cuestión.

| IF | Nº IF | Tipo IF | Subtipo IF | Descripción | Documentada |
|-------------------------|-------|---------|-------------|---|-------------|
| Gefitinib-Carbamazepina | 1 | FC | Metabolismo | Disminución Cp de gefitinib por inducción CYP3A4 | Buena |
| Gefitinib-Omeprazol | 6 | FC | Absorción | Disminución absorción de gefitinib por ser pH dependiente | Buena |

Tabla 110: Descripción detallada de las interacciones detectadas con gefitinib.

FC - Farmacocinética

Cp - Concentración plasmática

IMATINIB

Este antineoplásico fue prescrito en 6 pacientes, 4 de ellos hombres, con una edad media de 71,8 años y una media de 4 fármacos prescritos. Dichos fármacos se clasificaron de forma mayoritaria en los grupos A (tracto alimentario y metabolismo) y C (sistema cardiovascular), como se refleja en las tablas 111 y 112.

| PACIENTES | NÚMERO PACIENTES | EDAD MEDIA | NÚMERO MEDIO DE FÁRMACOS | NÚMERO DE PACIENTES CON INTERACCIÓN |
|-----------|------------------|------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Hombres | 4 | 69 | 2,7 | 2 |
| Mujeres | 2 | 77,5 | 8,5 | 2 |
| Total | 6 | 71,8 | 4,6 | 4 (66,7%) |

Tabla 111: Características de los pacientes en tratamiento con imatinib.

| GRUPO TERAPÉUTICO | NÚMERO PACIENTES | % |
|--|------------------|------|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | 5 | 83,3 |
| B – Sangre y órganos hematopoyéticos | 1 | 16,7 |
| C – Sistema cardiovascular | 4 | 66,7 |
| G – Genitourinario y hormonas sexuales | 2 | 33,3 |
| H – Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales | 0 | - |
| J – Antiinfecciosos de uso sistémico | 0 | - |
| L – Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores | 0 | - |
| M – Sistema músculo-esquelético | 1 | 16,7 |
| N – Sistema nervioso | 3 | 50 |
| R – Sistema respiratorio | 0 | - |

Tabla 112: Fármacos no antineoplásicos prescritos en los pacientes con imatinib.

Se detectaron un total de 5 interacciones en 4 pacientes (66,7%), la mayoría de ellas de tipo farmacocinético relacionadas con el metabolismo como se ve en la tabla 113.

| TIPO DE IF | SUBTIPO DE IF | NÚMERO DE IF |
|-----------------|---------------|--------------|
| Farmacocinética | Metabolismo | 4 |
| Farmacodinámica | - | 1 |

Tabla 113: Características de las interacciones detectadas en el grupo de imatinib.

En la tabla 114 se recogen los principios activos que intervienen en las interacciones, clasificados según el grupo terapéutico al que pertenecen. Se observa que la mayoría de los fármacos se relacionan con el grupo N (sistema nervioso).

| GRUPO TERAPÉUTICO | PRINCIPIO ACTIVO |
|--|----------------------------------|
| C – Sistema cardiovascular | Amlodipino |
| G – Genitourinario y hormonas sexuales | Tamsulosina |
| N – Sistema nervioso | Diazepam, metamizol, paracetamol |

Tabla 114: Fármacos implicados en las interacciones detectadas con imatinib.

A continuación, en la tabla 115, se detalla cada una de las interacciones detectadas. Entre las interacciones relacionadas con el metabolismo destaca la acción inhibitoria de imatinib sobre la isoenzima 3A3 y el proceso metabólico de glucuronización, provocando un aumento de las C_p de los sustratos que utilizan estos procesos en su metabolismo.

| IF | Nº IF | Tipo IF | Subtipo IF | Descripción | Documentada |
|----------------------|-------|---------|-------------|---|-------------|
| Imatinib-Amlodipino | 1 | FC | Metabolismo | Aumento Cp de amlodipino por inhibición CYP3A4 | Buena |
| Imatinib-Diazepam | 1 | FC | Metabolismo | Aumento Cp de diazepam por inhibición CYP3A4 | Aceptable |
| Imatinib-Metamizol | 1 | FD | - | Riesgo de inmunosupresión | Aceptable |
| Imatinib-Paracetamol | 1 | FC | Metabolismo | Inhibición de O-glucuronización por imatinib | Aceptable |
| Imatinib-Tamsulosina | 1 | FC | Metabolismo | Aumento Cp de tamsulosina por inhibición CYP3A4 | Aceptable |

Tabla 115: Descripción detallada de las interacciones detectadas con imatinib.

FC - farmacocinética

FD - farmacodinámica

Cp - concentración plasmática

LAPATINIB

Este antineoplásico se prescribió en 4 pacientes, todas ellas mujeres, con una edad media de 57 años y 4 fármacos de media prescritos. Los fármacos no antineoplásicos pertenecían a los grupos A (tracto alimentario y metabolismo) y N (sistema nervioso), como queda reflejado en las tablas 116 y 117.

| PACIENTES | NÚMERO PACIENTES | EDAD MEDIA | NÚMERO MEDIO DE FÁRMACOS | NÚMERO DE PACIENTES CON INTERACCIÓN |
|-----------|------------------|------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Hombres | 0 | - | - | - |
| Mujeres | 4 | 57 | 4 | 3 |
| Total | 4 | 57 | 4 | 3 (75%) |

Tabla 116: Características de los pacientes en tratamiento con lapatinib.

| GRUPO TERAPÉUTICO | NÚMERO PACIENTES | % |
|--------------------------------------|------------------|----|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | 3 | 75 |
| B – Sangre y órganos hematopoyéticos | 1 | 25 |

| GRUPO TERAPÉUTICO | NÚMERO PACIENTES | % |
|--|------------------|----|
| C – Sistema cardiovascular | 2 | 50 |
| G – Genitourinario y hormonas sexuales | 0 | - |
| H – Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales | 2 | 50 |
| J – Antiinfecciosos de uso sistémico | 0 | - |
| L – Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores | 0 | - |
| M – Sistema músculo-esquelético | 0 | - |
| N – Sistema nervioso | 3 | 75 |
| R – Sistema respiratorio | 0 | - |

Tabla 117: Fármacos no antineoplásicos prescritos en los pacientes con lapatinib.

Se detectaron 5 interacciones en 3 (75%) de los 4 pacientes, todas ellas de tipo farmacocinético, tal como se recoge en la tabla 118.

| TIPO DE IF | SUBTIPO DE IF | NÚMERO DE IF |
|-----------------|---------------|--------------|
| Farmacocinética | Absorción | 3 |
| | Metabolismo | 2 |
| Farmacodinámica | - | - |

Tabla 118: Características de las interacciones detectadas en el grupo de lapatinib.

Entre los principios activos que intervienen en las interacciones destacan los pertenecientes al grupo A (tracto alimentario y metabolismo) como se observa en la tabla 119.

| GRUPO TERAPÉUTICO | PRINCIPIO ACTIVO |
|--------------------------------------|------------------------------------|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | Omeprazol, ranitidina, repaglinida |
| N – Sistema nervioso | Morfina |

Tabla 119: Fármacos implicados en las interacciones detectadas con lapatinib.

En la tabla 120 se detallan cada una de las interacciones detectadas. Todas son de tipo farmacocinético pero se diferencian en el subtipo. Entre las interacciones que afectan a la absorción destacan aquellos fármacos que alteran el pH a nivel intestinal mientras que, las interacciones que intervienen a nivel del metabolismo son consecuencia de la acción inhibitoria de lapatinib sobre las isoenzimas del CYP450 y del transportador Gp-P.

| IF | Nº IF | Tipo IF | Subtipo IF | Descripción | Documentada |
|-----------------------|-------|---------|-------------|---|-------------|
| Lapatinib-Morfina | 1 | FC | Metabolismo | Incremento de la Cp de los sustratos Gp-P | Aceptable |
| Lapatinib-Omeprazol | 2 | FC | Absorción | Disminución absorción de lapatinib por ser ph dependiente | Buena |
| Lapatinib-Ranitida | 1 | FC | Absorción | Disminución absorción de lapatinib por ser ph dependiente | Buena |
| Lapatinib-Repaglinida | 1 | FC | Metabolismo | Incremento de la Cp de los sustratos CYP2C8 | Buena |

Tabla 120: Descripción detallada de las interacciones detectadas con lapatinib.

FC - farmacocinética

FD - farmacodinámica

Cp - concentración plasmática

Gp-P-glicoproteína P.

OLAPARIB

Se prescribió olaparib en 4 pacientes, todas ellas mujeres, con una edad media de 61,5 años y una media de 5,2 fármacos prescritos, clasificados de forma mayoritaria en los grupos C (sistema cardiovascular) y N (sistema nervioso). Las características generales se recogen en las tablas 121 y 122.

| PACIENTES | NÚMERO PACIENTES | EDAD MEDIA | NÚMERO MEDIO DE FÁRMACOS | NÚMERO DE PACIENTES CON INTERACCIÓN |
|-----------|------------------|------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Hombres | 0 | - | - | - |
| Mujeres | 4 | 61,5 | 5,2 | 3 |
| Total | 4 | 61,5 | 5,2 | 3 (75%) |

Tabla 121: Características de los pacientes en tratamiento con olaparib.

| GRUPO TERAPÉUTICO | NÚMERO PACIENTES | % |
|--|------------------|----|
| A - Tracto alimentario y metabolismo | 2 | 50 |
| B - Sangre y órganos hematopoyéticos | 1 | 25 |
| C - Sistema cardiovascular | 3 | 75 |
| G - Genitourinario y hormonas sexuales | 0 | - |
| H - Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales | 1 | 25 |

| GRUPO TERAPÉUTICO | NÚMERO PACIENTES | % |
|---|------------------|----|
| J – Antiinfecciosos de uso sistémico | 0 | - |
| L – Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores | 0 | - |
| M – Sistema músculo-esquelético | 1 | 25 |
| N – Sistema nervioso | 3 | 75 |
| R – Sistema respiratorio | 1 | 25 |

Tabla 122: Fármacos no antineoplásicos prescritos en los pacientes con olaparib.

En la tabla 123 se observa que se detectaron 3 interacciones en 3 pacientes (75%), todas ellos de tipo farmacocinético.

| TIPO DE IF | SUBTIPO DE IF | NÚMERO DE IF |
|-----------------|---------------|--------------|
| Farmacocinética | Metabolismo | 3 |
| Farmacodinámica | - | - |

Tabla 123: Características de las interacciones detectadas en el grupo de olaparib.

Todos los principios activos que participan en las interacciones fueron estatinas que se clasifican dentro del grupo terapéutico C (sistema cardiovascular), como se refleja en la tabla 124.

| GRUPO TERAPÉUTICO | PRINCIPIO ACTIVO |
|----------------------------|--|
| C – Sistema cardiovascular | Atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina |

Tabla 124: Fármacos implicados en las interacciones detectadas con olaparib.

En la tabla 125 se describe cada una de las interacciones, todas ellas de tipo farmacocinético relacionadas con el metabolismo, debido al efecto inhibitorio que ejerce olaparib sobre la isoenzima CYP3A4.

| IF | Nº IF | Tipo IF | Subtipo IF | Descripción | Documentada |
|------------------------|-------|---------|-------------|---|-------------|
| Olaparib-Atorvastatina | 1 | FC | Metabolismo | Aumento Cp de atorvastatina por inhibición CYP3A4 | Buena |
| Olaparib-Rosuvastatina | 1 | FC | Metabolismo | Aumento Cp de rosuvastatina por inhibición CYP3A4 | Buena |

| IF | Nº IF | Tipo IF | Subtipo IF | Descripción | Documentada |
|-----------------------|-------|---------|-------------|---|-------------|
| Olaparib-Simvastatina | 1 | FC | Metabolismo | Aumento Cp de rosuvastatina por inhibición CYP3A4 | Buena |

Tabla 125: Descripción detallada de las interacciones detectadas con olaparib.

FC - farmacocinética

PALBOCICLIB

Este antineoplásico fue prescrito en 3 pacientes, todas ellas mujeres, con una edad media de 70,6 años y una media de 5 fármacos prescritos. Los medicamentos más utilizados se encontraban en los grupos A (tracto alimentario y metabolismo) y C (sistema cardiovascular), tal como se recoge en las tablas 126 y 127.

| PACIENTES | NÚMERO PACIENTES | EDAD MEDIA | NÚMERO MEDIO DE FÁRMACOS | NÚMERO DE PACIENTES CON INTERACCIÓN |
|-----------|------------------|------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Hombres | 0 | - | - | - |
| Mujeres | 3 | 70,6 | 5 | 1 |
| Total | 3 | 70,6 | 5 | 1 (33,3%) |

Tabla 126: Características de los pacientes en tratamiento con palbociclib.

| GRUPO TERAPÉUTICO | NÚMERO PACIENTES | % |
|--|------------------|------|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | 3 | 100 |
| B – Sangre y órganos hematopoyéticos | 1 | 33,3 |
| C – Sistema cardiovascular | 2 | 66,7 |
| G – Genitourinario y hormonas sexuales | 0 | - |
| H – Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales | 1 | 33,3 |
| J – Antiinfecciosos de uso sistémico | 0 | - |
| L – Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores | 0 | - |
| M – Sistema músculo-esquelético | 0 | - |
| N – Sistema nervioso | 1 | 33,3 |
| R – Sistema respiratorio | 1 | 33,3 |

Tabla 127: Fármacos no antineoplásicos prescritos en los pacientes con palbociclib.

Se detectó 1 interacción en una de las pacientes (33,3%), siendo ésta de tipo farmacocinético como se recoge en la tabla 128.

| TIPO DE IF | SUBTIPO DE IF | NÚMERO DE IF |
|-----------------|---------------|--------------|
| Farmacocinética | Metabolismo | 1 |
| Farmacodinámica | - | - |

Tabla 128: Características de las interacciones detectadas en el grupo de palbociclib.

El principio activo que interviene en la interacción se recoge en la tabla 129. Pertenece al grupo de las estatinas y se clasifica dentro del grupo terapéutico C (sistema cardiovascular)

| GRUPO TERAPÉUTICO | PRINCIPIO ACTIVO |
|----------------------------|------------------|
| C – Sistema cardiovascular | Rosuvastatina |

Tabla 129: Fármacos implicados en las interacciones detectadas con palbociclib.

La interacción entre palbociclib y rosuvastatina, descrita en la tabla 130, se produce por la acción que ejerce palbociclib sobre el transportador BCRP dando lugar a un aumento de las Cp de rosuvastatina.

| IF | Nº IF | Tipo IF | Subtipo IF | Descripción | Documentada |
|---------------------------|-------|---------|-------------|--|-------------|
| Palbociclib-Rosuvastatina | 1 | FC | Metabolismo | Aumento Cp de los sustratos transportados por BCRP | Buena |

Tabla 130: Descripción detallada de las interacciones detectadas con palbociclib.

FC - farmacocinética

Cp - Concentración plasmática

BCRP - Proteína resistente al cáncer de mama.

PAZOPANIB

Los pacientes en tratamiento con pazopanib son 11, siendo el 91% hombres, con una edad media de 71 años y una media de 7,2 fármacos prescritos por paciente. Entre los fármacos no antineoplásicos prescritos destacan los del grupo A (tracto alimentario y metabolismo), C (sistema cardiovascular), N (sistema nervioso) y B (sangre y órganos hematopoyéticos). Las características generales de los pacientes y sus tratamientos se recogen en las tablas 131 y 132.

| PACIENTES | NÚMERO PACIENTES | EDAD MEDIA | NÚMERO MEDIO DE FÁRMACOS | NÚMERO DE PACIENTES CON INTERACCIÓN |
|-----------|------------------|------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Hombres | 10 | 70,9 | 7,1 | 9 |
| Mujeres | 1 | 77 | 9 | 1 |
| Total | 11 | 71,4 | 7,2 | 10 (91%) |

Tabla 131: Características de los pacientes en tratamiento con pazopanib.

| GRUPO TERAPÉUTICO | NÚMERO PACIENTES | % |
|--|------------------|------|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | 10 | 91 |
| B – Sangre y órganos hematopoyéticos | 6 | 54,5 |
| C – Sistema cardiovascular | 10 | 91 |
| G – Genitourinario y hormonas sexuales | 5 | 45,5 |
| H – Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales | 4 | 36,4 |
| J – Antiinfecciosos de uso sistémico | 0 | - |
| L – Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores | 0 | - |
| M – Sistema músculo-esquelético | 2 | 18,2 |
| N – Sistema nervioso | 7 | 63,6 |
| R – Sistema respiratorio | 2 | 18,2 |

Tabla 132: Fármacos no antineoplásicos prescritos en los pacientes con pazopanib.

En 10 (91%) de los 11 pacientes en tratamiento con pazopanib se detectan 17 interacciones, la mitad de ellas de tipo farmacocinético relacionadas con el proceso de absorción como se refleja en la tabla 133.

| TIPO DE IF | SUBTIPO DE IF | NÚMERO DE IF |
|-----------------|---------------|--------------|
| Farmacocinética | Absorción | 10 |
| Farmacodinámica | - | 7 |

Tabla 133: Características de las interacciones detectadas en el grupo de pazopanib.

En la tabla 134 se clasifican los fármacos no antineoplásicos que intervienen en las interacciones según el grupo terapéutico al que pertenecen. Se observa que la mayoría pertenecen a los grupos A (tracto alimentario y metabolismo) y C (sistema cardiovascular) destacando los IBP en el primer grupo y las estatinas en el segundo.

| GRUPO TERAPÉUTICO | PRINCIPIO ACTIVO |
|--------------------------------------|--|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | Calcio carbonato, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol |
| C – Sistema cardiovascular | Atorvastatina, pitavastatina, pravastatina, simvastatina |
| N – Sistema nervioso | Escitalopram |
| R – Sistema respiratorio | Salmeterol |

Tabla 134: Fármacos implicados en las interacciones detectadas con pazopanib.

Cada interacción detectada se detalla en la tabla 135. Se puede ver que las interacciones farmacocinéticas relacionadas con el proceso de absorción se producen, de forma mayoritaria, por la acción del fármaco sobre el pH intestinal. Respecto a las interacciones farmacodinámicas, todas ellas se relacionan con alteraciones cardiovasculares.

| IF | Nº IF | Tipo IF | Subtipo IF | Descripción | Documentada |
|----------------------------|-------|---------|------------|--|-------------|
| Pazopanib-Atorvastatina | 2 | FD | - | Riesgo elevación de transaminasas (ALT) | Aceptable |
| Pazopanib-Calcio carbonato | 1 | FC | Absorción | Disminución de la Cp de Pazopanib | Aceptable |
| Pazopanib-Escitalopram | 1 | FD | - | Riesgo cardiotoxicidad por prolongación del QT | Buena |
| Pazopanib-Omeprazol | 5 | FC | Absorción | Disminución de la Cp de Pazopanib | Aceptable |
| Pazopanib-Pantoprazol | 3 | FC | Absorción | Disminución de la Cp de Pazopanib | Aceptable |
| Pazopanib-Pitavastatina | 1 | FD | - | Riesgo elevación de transaminasas (ALT) | Aceptable |
| Pazopanib-Pravastatina | 1 | FD | - | Riesgo elevación de transaminasas (ALT) | Aceptable |
| Pazopanib-Rabeprazol | 1 | FC | Absorción | Disminución de la Cp de Pazopanib | Aceptable |
| Pazopanib-Salmeterol | 1 | FD | - | Riesgo potenciación del efectos sobre SCV | Aceptable |
| Pazopanib-Simvastatina | 1 | FD | - | Posible elevación de transaminasas (ALT) | Aceptable |

Tabla 135: Descripción detallada de las interacciones detectadas con pazopanib.

FD - farmacodinámica.

FC - farmacocinética.

ALT - alanina aminotransferasa.

SCV - sistema cardiovascular.

REGORAFENIB

Este antineoplásico se prescribe en 16 pacientes, 10 de ellos hombres, con una edad media de 62,1 años y una media de fármacos prescritos por paciente de 7,3. Estos fármacos se clasifican de forma mayoritaria en los grupos A (tracto alimentario y metabolismo), N (sistema nervioso) y H (preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales), tal como se observa en las tablas 136 y 137.

| PACIENTES | NÚMERO PACIENTES | EDAD MEDIA | NÚMERO MEDIO DE FÁRMACOS | NÚMERO DE PACIENTES CON INTERACCIÓN |
|-----------|------------------|------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Hombres | 10 | 61,2 | 7,4 | 1 |
| Mujeres | 6 | 63,1 | 7,3 | 1 |
| Total | 16 | 62,1 | 7,3 | 2 (12,5%) |

Tabla 136: Características de los pacientes en tratamiento con regorafenib.

| GRUPO TERAPÉUTICO | NÚMERO PACIENTES | % |
|--|------------------|------|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | 16 | 100 |
| B – Sangre y órganos hematopoyéticos | 6 | 37,5 |
| C – Sistema cardiovascular | 9 | 56,2 |
| G – Genitourinario y hormonas sexuales | 2 | 12,5 |
| H – Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales | 10 | 62,5 |
| J – Antiinfecciosos de uso sistémico | 0 | - |
| L – Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores | 0 | - |
| M – Sistema músculo-esquelético | 4 | 25 |
| N – Sistema nervioso | 16 | 100 |
| R – Sistema respiratorio | 2 | 12,5 |

Tabla 137: Fármacos no antineoplásicos prescritos en los pacientes con regorafenib.

Se han detectado 2 interacciones en 2 (12,5%) de los pacientes en tratamiento con regorafenib, ambas de tipo farmacodinámico como queda registrado en la tabla 138.

| TIPO DE IF | SUBTIPO DE IF | NÚMERO DE IF |
|-----------------|---------------|--------------|
| Farmacocinética | - | - |
| Farmacodinámica | - | 2 |

Tabla 138: Características de las interacciones detectadas en el grupo de regorafenib.

En la tabla 139 se observa como los dos fármacos que intervienen en las interacciones pertenecen al grupo terapéutico C (sistema cardiovascular)

| GRUPO TERAPÉUTICO | PRINCIPIO ACTIVO |
|----------------------------|---------------------------|
| C – Sistema cardiovascular | Atorvastatina, bisoprolol |

Tabla 139: Fármacos implicados en las interacciones detectadas con regorafenib.

A continuación, en la tabla 140 se detalla cada una de las interacciones detectadas. Se observa como ambas interacciones son de tipo farmacodinámico que dan lugar a una potenciación de los efectos adversos propios de cada fármaco no antineoplásico.

| IF | Nº IF | Tipo IF | Subtipo IF | Descripción | Documentada |
|---------------------------|-------|---------|------------|--|-------------|
| Regorafenib-Atorvastatina | 1 | FD | - | Riesgo potenciación efectos adversos rosuvastatina | Buena |
| Regorafenib-Bisoprolol | 1 | FD | - | Riesgo de bradicardia | Aceptable |

Tabla 140: Descripción detallada de las interacciones detectadas con regorafenib.

FD - farmacodinámica.

SORAFENIB

Los pacientes tratados con sorafenib fueron 6, 4 de ellos varones, con una edad media de 70 años y un número medio de fármacos prescritos de 5,8. Entre los fármacos más prescritos destacan los del grupo N (sistema nervioso), A (tracto alimentario y metabolismo) y C (sistema cardiovascular), como se recoge en las tablas 141 y 142.

| PACIENTES | NÚMERO PACIENTES | EDAD MEDIA | NÚMERO MEDIO DE FÁRMACOS | NÚMERO DE PACIENTES CON INTERACCIÓN |
|-----------|------------------|------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Hombres | 4 | 72 | 5,7 | 3 |
| Mujeres | 2 | 67 | 6 | - |
| Total | 6 | 70 | 5,8 | 3 (50%) |

Tabla 141: Características de los pacientes en tratamiento con sorafenib.

| GRUPO TERAPÉUTICO | NÚMERO PACIENTES | % |
|--------------------------------------|------------------|------|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | 5 | 83,3 |
| B – Sangre y órganos hematopoyéticos | 0 | - |

| GRUPO TERAPÉUTICO | NÚMERO PACIENTES | % |
|--|------------------|------|
| C – Sistema cardiovascular | 5 | 83,3 |
| G – Genitourinario y hormonas sexuales | 0 | - |
| H – Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales | 1 | 16,7 |
| J – Antiinfecciosos de uso sistémico | 0 | - |
| L – Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores | 1 | 16,7 |
| M – Sistema músculo-esquelético | 1 | 16,7 |
| N – Sistema nervioso | 6 | 100 |
| R – Sistema respiratorio | 0 | - |

Tabla 142: Fármacos no antineoplásicos prescritos en los pacientes con sorafenib.

Se han detectado 4 interacciones en 3 (50%) de los 6 pacientes, todas ellas de tipo farmacodinámico, como se puede observar en la tabla 143.

| TIPO DE IF | SUBTIPO DE IF | NÚMERO DE IF |
|-----------------|---------------|--------------|
| Farmacocinética | - | - |
| Farmacodinámica | - | 4 |

Tabla 143: Características de las interacciones detectadas en el grupo de sorafenib.

Tal como se recoge en la tabla 144, todos los principios activos que intervienen en estas interacciones pertenecen al grupo terapéutico N (sistema nervioso).

| GRUPO TERAPÉUTICO | PRINCIPIO ACTIVO |
|----------------------|---|
| N – Sistema nervioso | Haloperidol, metamizol, paracetamol, sertralina |

Tabla 144: Fármacos implicados en las interacciones detectadas con sorafenib.

De forma más detallada, en la tabla 145 se observa como la mitad de las interacciones farmacodinámicas que se producen se relacionan con un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT.

| IF | Nº IF | Tipo IF | Subtipo IF | Descripción | Documentada |
|-----------------------|-------|---------|------------|--|-------------|
| Sorafenib-Haloperidol | 1 | FD | - | Riesgo cardiotoxicidad por prolongación del QT | Buena |

| IF | Nº IF | Tipo IF | Subtipo IF | Descripción | Documentada |
|-----------------------|-------|---------|------------|--|-------------|
| Sorafenib-Metamizol | 1 | FD | - | Riesgo de inmunosupresión | Aceptable |
| Sorafenib-Paracetamol | 1 | FD | - | Riesgo de hepatotoxicidad | Buena |
| Sorafenib-Sertralina | 1 | FD | - | Riesgo cardiotoxicidad por prolongación del QT | Buena |

Tabla 145: Descripción detallada de las interacciones detectadas con sorafenib.

FD - farmacodinámica.

SUNITINIB

Se prescribió sunitinib a 5 pacientes, 4 de ellos hombres, con una edad media de 56 años y un número medio de fármacos prescritos de 5,6. Entre los fármacos no antineoplásicos prescritos destacan los pertenecientes a los grupos A (tracto alimentario y metabolismo), B (sangre y órganos hematopoyéticos) y N (sistema nervioso). Las características generales se recogen en las tablas 146 y 147.

| PACIENTES | NÚMERO PACIENTES | EDAD MEDIA | NÚMERO MEDIO DE FÁRMACOS | NÚMERO DE PACIENTES CON INTERACCIÓN |
|-----------|------------------|------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Hombres | 4 | 54,7 | 5 | 2 |
| Mujeres | 1 | 61 | 8 | 1 |
| Total | 5 | 56 | 5,6 | 3 (60%) |

Tabla 146: Características de los pacientes en tratamiento con sunitinib.

| GRUPO TERAPÉUTICO | NÚMERO PACIENTES | % |
|--|------------------|----|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | 4 | 80 |
| B – Sangre y órganos hematopoyéticos | 2 | 40 |
| C – Sistema cardiovascular | 4 | 80 |
| G – Genitourinario y hormonas sexuales | 0 | - |
| H – Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales | 1 | 20 |
| J – Antiinfecciosos de uso sistémico | 0 | - |
| L – Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores | 0 | - |

| GRUPO TERAPÉUTICO | NÚMERO PACIENTES | % |
|---------------------------------|------------------|----|
| M – Sistema músculo-esquelético | 0 | - |
| N – Sistema nervioso | 3 | 60 |
| R – Sistema respiratorio | 1 | 20 |

Tabla 147: Fármacos no antineoplásicos prescritos en los pacientes con sunitinib.

En la tabla 148 se puede ver como se han detectado 5 interacciones en 3 (60%) de los 5 pacientes con sunitinib, todas ellas de tipo farmacodinámico.

| TIPO DE IF | SUBTIPO DE IF | NÚMERO DE IF |
|-----------------|---------------|--------------|
| Farmacocinética | - | - |
| Farmacodinámica | - | 5 |

Tabla 148: Características de las interacciones detectadas en el grupo de sunitinib.

Los fármacos que intervienen se clasifican de forma equitativa entre los grupos terapéuticos A (tracto alimentario y metabolismo), B (sangre y órganos hematopoyéticos), H (preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales), N (sistema nervioso) y R (sistema respiratorio), como se refleja en la tabla 149.

| GRUPO TERAPÉUTICO | PRINCIPIO ACTIVO |
|--|----------------------|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | Gliclazida |
| B – Sangre y órganos hematopoyéticos | Ac. Acetilsalicílico |
| H – Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales | Levotiroxina |
| N – Sistema nervioso | Sertralina |
| R – Sistema respiratorio | Roflumilast |

Tabla 149: Fármacos implicados en las interacciones detectadas con sunitinib.

Como se detalla en la tabla 150, todas las interacciones que se detectan son de tipo farmacodinámico y provocan una potenciación de la acción de los fármacos que intervienen en dicha interacción.

| IF | Nº IF | Tipo IF | Subtipo IF | Descripción | Documentada |
|--------------------------------|-------|---------|------------|------------------------|-------------|
| Sunitinib-Ac. acetilsalicílico | 1 | FD | - | Riesgo de hipoglucemia | Aceptable |
| Sunitinib-Gliclazida | 1 | FD | - | Riesgo de hipoglucemia | Buena |

| IF | Nº IF | Tipo IF | Subtipo IF | Descripción | Documentada |
|------------------------|-------|---------|------------|--|-------------|
| Sunitinib-Levotiroxina | 1 | FD | - | Riesgo hipotiroidismo y elevación de TSH | Aceptable |
| Sunitinib-Roflumilast | 1 | FD | - | Riesgo de inmunosupresión | Aceptable |
| Sunitinib-Sertralina | 1 | FD | - | Riesgo de hipoglucemia | Aceptable |

Tabla 150: Descripción detallada de las interacciones detectadas con sunitinib.

FD - farmacodinámica.

TSH - hormona estimulante del tiroides.

TEMOZOLOMIDA

El antineoplásico temozolomida se prescribe en 16 pacientes, 12 de ellos hombres, con una edad media de 51 años y una media de fármacos prescritos de 5,2. Entre los no antineoplásicos prescritos destacan los pertenecientes a los grupos N (sistema nervioso), A (tracto alimentario y metabolismo) y H (preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales). Las características generales se recogen en las tablas 151 y 152.

| PACIENTES | NÚMERO PACIENTES | EDAD MEDIA | NÚMERO MEDIO DE FÁRMACOS | NÚMERO DE PACIENTES CON INTERACCIÓN |
|-----------|------------------|------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Hombres | 12 | 55,1 | 5,7 | 3 |
| Mujeres | 4 | 38,5 | 5,2 | 1 |
| Total | 16 | 51 | 5,2 | 4 (25%) |

Tabla 151: Características de los pacientes en tratamiento con temozolomida.

| GRUPO TERAPÉUTICO | NÚMERO PACIENTES | % |
|--|------------------|------|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | 14 | 87,5 |
| B – Sangre y órganos hematopoyéticos | 7 | 43,7 |
| C – Sistema cardiovascular | 6 | 37,5 |
| G – Genitourinario y hormonas sexuales | 1 | 6,2 |
| H – Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales | 9 | 56,2 |
| J – Antiinfecciosos de uso sistémico | 0 | - |
| L – Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores | 0 | - |
| M – Sistema músculo-esquelético | 0 | - |

| GRUPO TERAPÉUTICO | NÚMERO PACIENTES | % |
|--------------------------|------------------|-----|
| N – Sistema nervioso | 16 | 100 |
| R – Sistema respiratorio | 0 | - |

Tabla 152: Fármacos no antineoplásicos prescritos en los pacientes con temozolomida.

Se han detectado 4 interacciones en 4 pacientes (25%), todas ellas de tipo farmacodinámico como se ve en la tabla 153.

| TIPO DE IF | SUBTIPO DE IF | NÚMERO DE IF |
|-----------------|---------------|--------------|
| Farmacocinética | - | - |
| Farmacodinámica | - | 4 |

Tabla 153: Características de las interacciones detectadas en el grupo de temozolomida.

Los dos principios activos que intervienen en la producción de las interacciones, como se observa en la tabla 154, pertenecen al grupo N (sistema nervioso)

| GRUPO TERAPÉUTICO | PRINCIPIO ACTIVO |
|----------------------|-------------------------|
| N – Sistema nervioso | Ac.valproico, metamizol |

Tabla 154: Fármacos implicados en las interacciones detectadas con temozolomida.

Ambas interacciones son de tipo farmacocinético y da lugar a una potenciación de los efectos adversos de los fármacos no antineoplásicos que intervienen en la interacción.

| IF | Nº IF | Tipo IF | Subtipo IF | Descripción | Documentada |
|---------------------------|-------|---------|------------|--|-------------|
| Temozolomida-Ac.valproico | 2 | FD | - | Riesgo de potenciación de los efectos adversos de temozolomida | Aceptable |
| Temozolomida-Metamizol | 2 | FD | - | Riesgo de mielosupresión | Aceptable |

Tabla 155: Descripción detallada de las interacciones detectadas con temozolomida.

FD - farmacodinámica.

TRIFLURIDINA/TIPIRACILO

Este antineoplásico se prescribe en 30 pacientes, 18 de ellos hombres, con una edad media de 66,5 años y una media de fármacos por paciente de 6,8. Dichos fármacos se encuentran clasificados entre los grupos A (tracto alimentario y metabolismo), N (sistema nervioso) y C (sistema cardiovascular), como se recoge en las tablas 156 y 157.

| PACIENTES | NÚMERO PACIENTES | EDAD MEDIA | NÚMERO MEDIO DE FÁRMACOS | NÚMERO DE PACIENTES CON INTERACCIÓN |
|-----------|------------------|------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Hombres | 18 | 65,7 | 7,5 | 2 |
| Mujeres | 12 | 67,8 | 5,8 | 2 |
| Total | 30 | 66,5 | 6,8 | 4 (13,3%) |

Tabla 156: Características de los pacientes en tratamiento con trifluridina/tipiracilo.

| GRUPO TERAPÉUTICO | NÚMERO PACIENTES | % |
|--|------------------|------|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | 27 | 90 |
| B – Sangre y órganos hematopoyéticos | 7 | 23,3 |
| C – Sistema cardiovascular | 25 | 83,3 |
| G – Genitourinario y hormonas sexuales | 5 | 16,7 |
| H – Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales | 12 | 40 |
| J – Antiinfecciosos de uso sistémico | 0 | - |
| L – Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores | 0 | - |
| M – Sistema músculo-esquelético | 1 | 3,33 |
| N – Sistema nervioso | 26 | 86,7 |
| R – Sistema respiratorio | 3 | 10 |

Tabla 157: Fármacos no antineoplásicos prescritos en los pacientes con trifluridina/tipiracilo.

Se han detectado 4 interacciones en 4 pacientes (13,3%), todas ellas de tipo farmacodinámico como se recoge en la tabla 158.

| TIPO DE IF | SUBTIPO DE IF | NÚMERO DE IF |
|-----------------|---------------|--------------|
| Farmacocinética | - | - |
| Farmacodinámica | - | 4 |

Tabla 158: Características de las interacciones detectadas en el grupo de trifluridina/tipiracilo.

El principio activo que interacciona con este antineoplásico es el metamizol, perteneciente al grupo N (sistema nervioso) como se recoge en la tabla 159.

| GRUPO TERAPÉUTICO | PRINCIPIO ACTIVO |
|----------------------|------------------|
| N – Sistema nervioso | Metamizol |

Tabla 159: Fármacos implicados en las interacciones detectadas con trifluridina/tipiracilo.

Como se recoge en la tabla 160, se trata de una interacción farmacodinámica que da lugar a un mayor riesgo de mielosupresión en el paciente.

| IF | Nº IF | Tipo IF | Subtipo IF | Descripción | Documentada |
|---|-------|---------|------------|-----------------------------|-------------|
| Trifluridina/ tipiracilo- Metamizol | 4 | FD | - | Riesgo de mielosupresión | Aceptable |

Tabla 160: Descripción detallada de las interacciones detectadas con trifluridina/tipiracilo.

FD - farmacodinámica.

VINORELBINA

Vinorelbina se prescribió en 13 pacientes, 5 de ellos hombres, con una edad media de 71,4 años y una media de fármacos prescritos de 4,8. Dichos fármacos se clasificaron de forma mayoritaria en los grupos C (sistema cardiovascular), A (tracto alimentario y metabolismo) y N (sistema nervioso). Las características generales de los pacientes y sus tratamientos se recogen en las tablas 161 y 162.

| PACIENTES | NÚMERO PACIENTES | EDAD MEDIA | NÚMERO MEDIO DE FÁRMACOS | NÚMERO DE PACIENTES CON INTERACCIÓN |
|-----------|------------------|------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Hombres | 5 | 74,8 | 3,6 | 1 |
| Mujeres | 8 | 69,3 | 5,5 | 1 |
| Total | 13 | 71,4 | 4,8 | 2 (15,4%) |

Tabla 161: Características de los pacientes en tratamiento con vinorelbina.

| GRUPO TERAPÉUTICO | NÚMERO PACIENTES | % |
|--------------------------------------|------------------|------|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | 8 | 61,5 |
| B – Sangre y órganos hematopoyéticos | 7 | 53,8 |
| C – Sistema cardiovascular | 10 | 76,9 |

| GRUPO TERAPÉUTICO | NÚMERO PACIENTES | % |
|--|------------------|------|
| G – Genitourinario y hormonas sexuales | 3 | 23 |
| H – Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales | 0 | - |
| J – Antiinfecciosos de uso sistémico | 0 | - |
| L – Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores | 0 | - |
| M – Sistema músculo-esquelético | 0 | - |
| N – Sistema nervioso | 8 | 61,5 |
| R – Sistema respiratorio | 1 | 7,7 |

Tabla 162: Fármacos no antineoplásicos prescritos en los pacientes con vinorelbina.

Se han detectado 2 interacciones en 2 pacientes (15,4%), una de ellas de tipo farmacocinético y la otra de tipo farmacodinámico como se refleja en la tabla 163.

| TIPO DE IF | SUBTIPO DE IF | NÚMERO DE IF |
|-----------------|---------------|--------------|
| Farmacocinética | Absorción | 1 |
| Farmacodinámica | - | 1 |

Tabla 163: Características de las interacciones detectadas en el grupo de vinorelbina.

Los dos principios activos que dan lugar a estas interacciones se clasifican dentro del grupo terapéutico C (sistema cardiovascular)

| GRUPO TERAPÉUTICO | PRINCIPIO ACTIVO |
|----------------------------|---------------------|
| C – Sistema cardiovascular | Digoxina, diltiazem |

Tabla 164: Fármacos implicados en las interacciones detectadas con vinorelbina.

En la tabla 165 se recoge de forma detallada cada una de las interacciones detectadas. Se observa que la digoxina ve alterada su absorción a consecuencia de la toxicidad que vinorelbina causa a nivel intestinal. En el caso de diltiazem, la interacción con vinorelbina provoca una acumulación de dicho fármaco dando lugar a una mayor toxicidad neurológica.

| IF | Nº IF | Tipo IF | Subtipo IF | Descripción | Documentada |
|----------------------|-------|---------|------------|-------------------------------|-------------|
| Vinorelbina-Digoxina | 1 | FC | Absorción | Alteración absorción digoxina | Aceptable |

| IF | Nº IF | Tipo IF | Subtipo IF | Descripción | Documentada |
|-----------------------|-------|---------|------------|--|-------------|
| Vinorelbina-Diltiazem | 1 | FD | - | Riesgo neurotoxicidad por acumulación de vinorelbina | Buena |

Tabla 165: Descripción detallada de las interacciones detectadas con vinorelbina.

FC - farmacocinética.

FD - farmacodinámica.

VII.3.2. Estudio de las interacciones según la base de datos utilizada.

VII.3.2.1. Medinteract®

A través de la base de datos Medinteract® se detectan 97 interacciones en 74 pacientes. Es decir, un 30,8% respecto a las interacciones totales. Las características generales de los pacientes que presentaron interacción con esta base de datos se recogen en la tabla 166.

| PACIENTES | NÚMERO PACIENTES | EDAD MEDIA | NÚMERO MEDIO DE FÁRMACOS |
|-----------|------------------|------------|--------------------------|
| Hombres | 49 | 71,8 | 6,6 |
| Mujeres | 25 | 67,3 | 5,3 |
| Total | 74 | 70,3 | 6,1 |

Tabla 166: Características generales de los pacientes en los que se detecta interacción con Medinteract®.

En la tabla 167 se recoge el número de pacientes en función del número de interacciones detectadas. Se observa como, en más de la mitad de los pacientes, solo se detecta una interacción.

| NÚMERO DE IF | NÚMERO DE PACIENTES | % |
|--------------|---------------------|------|
| 1 | 56 | 75,7 |
| 2 | 13 | 17,6 |
| 3 | 5 | 6,7 |

Tabla 167: Distribución de las interacciones en los pacientes en los que se detecta interacción con Medinteract®.

Los antineoplásicos con los que se detecta interacción a través de la base de datos Medinteract® se recogen en la tabla 168. Se observa que los antineoplásicos que más interaccionan según esta base de datos son capecitabina (24% de los pacientes), enzalutamida y pazopanib (13,5% de los pacientes).

| ANTINEOPLÁSICO | Nº PACIENTES CON IF | Nº DE IF |
|----------------|---------------------|----------|
| Abiraterona | 2 | 2 |
| Afatinib | 1 | 1 |
| Capecitabina | 18 | 20 |
| Ceritinib | 1 | 1 |
| Crizotinib | 1 | 1 |
| Dabrafenib | 8 | 10 |
| Enzalutamida | 10 | 19 |
| Erlotinib | 1 | 2 |
| Everolimus | 2 | 2 |
| Gefitinib | 6 | 7 |
| Imatinib | 1 | 2 |
| Lapatinib | 3 | 4 |
| Olaparib | 3 | 3 |
| Palbociclib | 1 | 1 |
| Pazopanib | 10 | 16 |
| Sorafenib | 2 | 2 |
| Sunitinib | 1 | 1 |
| Temozolomida | 2 | 2 |
| Vinorelbina | 1 | 1 |

Tabla 168: Distribución de las interacciones detectadas con Medinteract® en base al antineoplásico.

En la figura 30 se identifican los principios activos con los que se producen estas interacciones. Se puede ver como intervienen de forma mayoritaria los IBP (destacando el omeprazol), las estatinas o los fármacos antigotosos como alopurinol y los relacionados con la coagulación como acenocumarol o ácido acetilsalicílico.

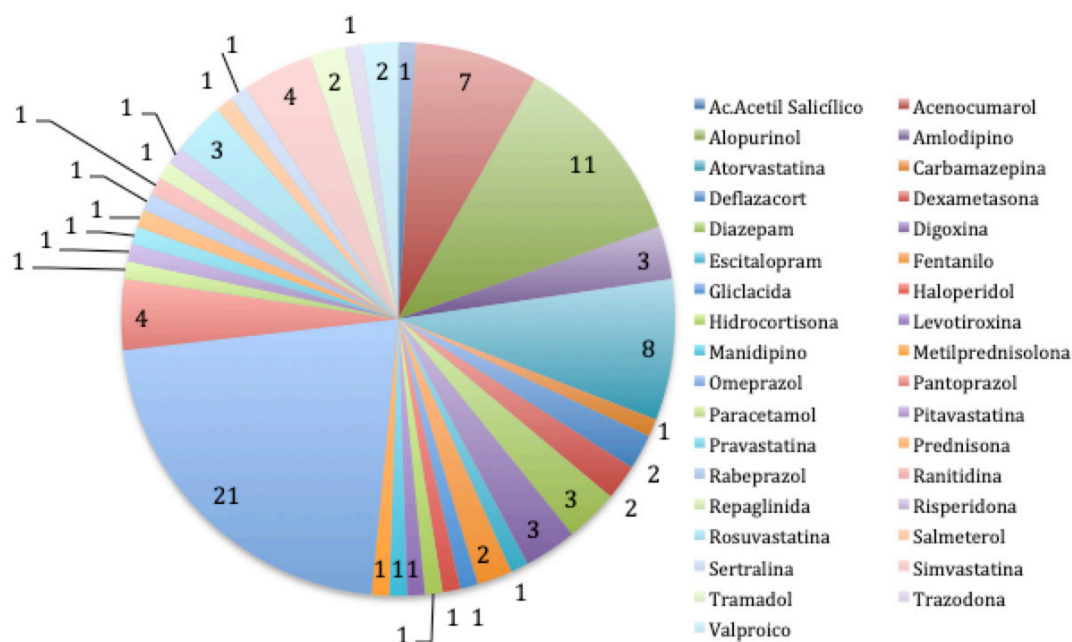


Figura 30: Principios activos que interactúan con los antineoplásicos según Medinteract®.

En cuanto al tipo de interacciones detectadas, en la tabla 169 se recogen las características generales. Se puede ver que, de forma mayoritaria, las interacciones detectadas son de tipo farmacocinético.

| TIPO DE IF | SUBTIPO DE IF | NÚMERO DE IF |
|-----------------|---------------|--------------|
| Farmacocinética | Absorción | 29 |
| | Metabolismo | 34 |
| Farmacodinámica | - | 34 |

Tabla 169: Tipos de interacciones detectadas por la base de datos Medinteract®.

En la tabla 170 se recoge un resumen de todas las interacciones detectadas con la base de datos Medinteract®, estableciendo la gravedad con la que se clasifican según esta base de datos. Se puede apreciar como, de las 97 interacciones que detecta, 21 (21,6%) de ellas se consideran graves, por lo que la recomendación sería sustituir ese principio activo por otro que no interaccione con el antineoplásico.

Las interacciones más graves se producen con capecitabina, análogo de pirimidinas, y con varios ITK.

| ANTINEOPLÁSICO | PRINCIPIO ACTIVO | Nº DE IF | % | GRAVEDAD |
|----------------|------------------|----------|------|----------|
| Abiraterona | Risperidona | 1 | 2,1 | Moderada |
| | Tramadol | 1 | | |
| Afatinib | Rosuvastatina | 1 | 1 | Moderada |
| Capecitabina | Alopurinol | 11 | 11,4 | Grave |
| | Acenocumarol | 7 | 9,3 | Moderada |
| | Digoxina | 2 | | |
| Ceritinib | Omeprazol | 1 | 1 | Moderada |
| Crizotinib | Fentanilo | 1 | 1 | Moderada |
| Dabrafenib | Amlodipino | 1 | 3,1 | Moderada |
| | Dexametasona | 1 | | |
| | Trazodona | 1 | | |
| | Omeprazol | 6 | 7,2 | Grave |
| | Pantoprazol | 1 | | |
| Enzalutamida | Amlodipino | 1 | 19,7 | Moderada |
| | Atorvastatina | 5 | | |
| | Deflazacor | 2 | | |
| | Diazepam | 3 | | |
| | Fentanilo | 1 | | |
| | Hidrocortisona | 1 | | |
| | Levotiroxina | 1 | | |
| | Manidipino | 1 | | |
| Prednisona | 1 | | | |

| | | | | |
|--------------|----------------------|---|------|----------|
| Enzalutamida | Simvastatina | 2 | 19,7 | Moderada |
| | Tramadol | 1 | | |
| Erlotinib | Ac. acetilsalicílico | 1 | 1 | Moderada |
| | Omeprazol | 1 | 1 | Grave |
| Everolimus | Dexametasona | 1 | 2,1 | Moderada |
| | Metilprednisolona | 1 | | |
| Gefitinib | Carbamazepina | 1 | 1 | Grave |
| | Omeprazol | 6 | 6,1 | Moderada |
| Imatinib | Amlodipino | 1 | 2,1 | Moderada |
| | Paracetamol | 1 | | |
| Lapatinib | Omeprazol | 2 | 3,1 | Moderada |
| | Ranitidina | 1 | | |
| | Repaglinida | 1 | | |
| Olaparib | Atorvastatina | 1 | 3,1 | Moderada |
| | Rosuvastatina | 1 | | |
| | Simvastatina | 1 | | |
| Palbociclib | Rosuvastatina | 1 | 1 | Moderada |
| Pazopanib | Atorvastatina | 2 | 16,5 | Moderada |
| | Escitalopram | 1 | | |
| | Omeprazol | 5 | | |
| | Pantoprazol | 3 | | |
| | Pitavastatina | 1 | | |
| | Pravastatina | 1 | | |
| | Rabeprazol | 1 | | |
| | Salmeterol | 1 | | |
| Simvastatina | 1 | | | |
| Sorafenib | Haloperidol | 1 | 2,1 | Moderada |
| | Sertralina | 1 | | |
| Sunitinib | Gliglacida | 1 | 1 | Moderada |
| Temozolomida | Valproico | 2 | 2,1 | Moderada |
| Vinorelbina | Digoxina | 1 | 1 | Moderada |

Tabla 170: Interacciones entre el fármaco antineoplásico y el tratamiento domiciliario según Medinteract® en función de la gravedad de la interacción.

VII.3.2.2. Bot plus®

A través de la base de datos Botplus®, se han detectado 205 interacciones en 182 pacientes. Es decir, con esta base de datos se detectan el 65% del total de las potenciales interacciones estudiadas. Las características generales de esta población se recogen en la tabla 171.

| PACIENTES | NÚMERO PACIENTES | EDAD MEDIA | NÚMERO MEDIO DE FÁRMACOS |
|-----------|------------------|------------|--------------------------|
| Hombres | 117 | 68,3 | 5,6 |
| Mujeres | 65 | 66,5 | 5,7 |
| Total | 182 | 67,6 | 5,7 |

Tabla 171: Características generales de los pacientes en los que se detecta interacción con Botplus®.

En la tabla 172 se puede ver como, al igual que con la base de datos Medinteract®, en la mayor parte de los pacientes se detecta sólo una interacción.

| NÚMERO DE IF | NÚMERO DE PACIENTES | % |
|--------------|---------------------|------|
| 1 | 165 | 90,6 |
| 2 | 12 | 6,6 |
| 3 | 4 | 2,3 |
| 4 | 1 | 0,5 |

Tabla 172: Distribución de las interacciones en los pacientes en los que se detecta interacción con Botplus®.

Los antineoplásicos con los que se detectan mayor número de interacciones según la base de datos Botplus® son capecitabina (74% de los pacientes), enzalutamida (6%) y pazopanib (5%). Estos antineoplásicos también eran los mayoritarios para la base de datos Medinteract®.

| ANTINEOPLÁSICO | Nº PACIENTES CON IF | Nº DE IF |
|----------------|---------------------|----------|
| Abiraterona | 2 | 2 |
| Capecitabina | 134 | 140 |
| Ceritinib | 1 | 1 |
| Crizotinib | 1 | 1 |
| Dabrafenib | 7 | 7 |
| Enzalutamida | 11 | 26 |
| Erlotinib | 1 | 1 |
| Everolimus | 2 | 2 |
| Gefitinib | 6 | 7 |
| Imatinib | 1 | 1 |
| Lapatinib | 3 | 3 |
| Pazopanib | 9 | 10 |
| Regorafenib | 1 | 1 |

| ANTINEOPLÁSICO | Nº PACIENTES CON IF | Nº DE IF |
|----------------|---------------------|----------|
| Sorafenib | 1 | 1 |
| Sunitinib | 1 | 1 |
| Vinorelbina | 1 | 1 |

Tabla 173: Distribución de las interacciones detectadas con Botplus® en base al antineoplásico.

Por otro lado, en la figura 31 se representan los principios activos con los que la base de datos Botplus® detecta interacciones. De forma mayoritaria destacan los IBP (principalmente omeprazol, al igual que ocurría con Medinteract®) y anticoagulantes como acenocumarol. En esta base de datos, las estatinas tienen una menor participación.

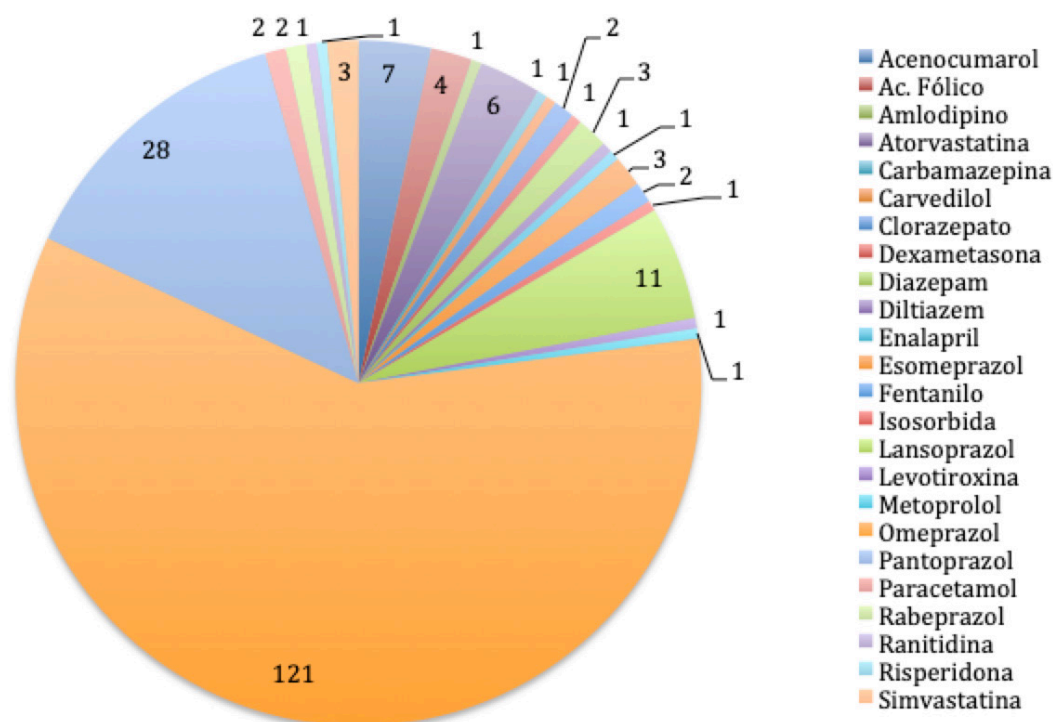


Figura 31: Principios activos que interactúan con los antineoplásicos según Botplus®.

En cuanto al tipo de interacciones detectadas, en la tabla 174 se recogen las características generales donde se ve el predominio de las interacciones farmacocinéticas respecto a las farmacodinámicas.

| TIPO DE IF | SUBTIPO DE IF | NÚMERO DE IF |
|-----------------|---------------|--------------|
| Farmacocinética | Absorción | 156 |
| | Metabolismo | 32 |
| Farmacodinámica | - | 17 |

Tabla 174: Tipos de interacciones detectadas por la base de datos Botplus®.

En la tabla 175 se resumen todas las interacciones detectadas con la base de datos Botplus®, estableciendo la clasificación en función de la gravedad según esta base de datos. En este caso, de las 205 interacciones detectadas, 21 (10,2%) se clasifican como graves. El número de inte-

racciones graves es similar al detectado por Medinteract® aunque el porcentaje es menor ya que el número total de interacciones es mayor que el detectado por Medinteract®.

Respecto a las interacciones graves, los antineoplásicos que destacan son capecitabina, análogo de pirimidinas y varios ITK; lo mismo que ocurría con la base de datos Medinteract®.

| ANTINEOPLÁSICO | PRINCIPIO ACTIVO | Nº DE IF | % | GRAVEDAD |
|----------------|------------------|----------|------|----------|
| Abiraterona | Metoprolol | 1 | 1 | Moderada |
| | Risperidona | 1 | | |
| Capecitabina | Acenocumarol | 7 | 3,4 | Grave |
| | Ac. Fólico | 4 | 64,9 | Moderada |
| | Esomeprazol | 3 | | |
| | Lansoprazol | 10 | | |
| | Omeprazol | 92 | | |
| | Pantoprazol | 23 | | |
| | Rabeprazol | 1 | | |
| Ceritinib | Omeprazol | 1 | 0,5 | Moderada |
| Crizotinib | Fentanilo | 1 | 0,5 | Grave |
| Dabrafenib | Omeprazol | 6 | 3,4 | Grave |
| | Pantoprazol | 1 | | |
| Enzalutamida | Amlodipino | 1 | 12,7 | Moderada |
| | Atorvastatina | 5 | | |
| | Carvedilol | 1 | | |
| | Clorazepato | 2 | | |
| | Diazepam | 3 | | |
| | Fentanilo | 1 | | |
| | Isosorbida | 1 | | |
| | Lansoprazol | 1 | | |
| | Omeprazol | 8 | | |
| | Pantoprazol | 1 | | |
| | Simvastatina | 2 | | |
| Erlotinib | Omeprazol | 1 | 0,5 | Grave |
| Everolimus | Dexametasona | 1 | 0,5 | Grave |
| | Enalapril | 1 | 0,5 | Moderada |
| Gefitinib | Carbamazepina | 1 | 0,5 | Grave |
| | Omeprazol | 6 | 3 | Moderada |
| Imatinib | Paracetamol | 1 | 0,5 | Moderada |
| Lapatinib | Omeprazol | 2 | 1,5 | Grave |
| | Ranitidina | 1 | | |
| Pazopanib | Omeprazol | 5 | 4,9 | Moderada |
| | Pantoprazol | 3 | | |
| | Rabeprazol | 1 | | |
| | Simvastatina | 1 | | |

| ANTINEOPLÁSICO | PRINCIPIO ACTIVO | Nº DE IF | % | GRAVEDAD |
|----------------|------------------|----------|-----|----------|
| Regorafenib | Atorvastatina | 1 | 0,5 | Moderada |
| Sorafenib | Paracetamol | 1 | 0,5 | Moderada |
| Sunitinib | Levotiroxina | 1 | 0,5 | Moderada |
| Vinorelbina | Diltiazem | 1 | 0,5 | Moderada |

Tabla 175: Interacciones entre el fármaco antineoplásico y el tratamiento domiciliario según Botplus® en función de la gravedad de la interacción.

VII.3.2.3. Lexi-interact online®

A través de la base de datos Lexi-interact online® se han detectado 281 interacciones en 206 pacientes. Es decir, es la base de datos que mayor número de interacciones detecta (89,2%) respecto a las otras dos utilizadas. Las características generales de estos pacientes se recogen en la tabla 176.

| PACIENTES | NÚMERO PACIENTES | EDAD MEDIA | NÚMERO MEDIO DE FÁRMACOS |
|-----------|------------------|------------|--------------------------|
| Hombres | 137 | 68 | 5,7 |
| Mujeres | 69 | 66,9 | 5,8 |
| Total | 206 | 67,7 | 5,7 |

Tabla 176: Características generales de los pacientes en los que se detecta interacción con Lexi-interact online®.

Respecto a la clasificación de los pacientes en función del número de interacciones detectadas, en la tabla 177 se observa como en más de la mitad de los pacientes sólo se detecta una sola interacción. Esto mismo ocurría con las bases de datos anteriormente expuestas.

| NÚMERO DE IF | NÚMERO DE PACIENTES | % |
|--------------|---------------------|------|
| 1 | 157 | 73,8 |
| 2 | 38 | 18,4 |
| 3 | 12 | 5,8 |
| 4 | 3 | 1,5 |
| 5 | 1 | 0,5 |

Tabla 177: Distribución de las interacciones en los pacientes en los que se detecta interacción con Lexi-interact online®.

La base de datos Lexi-interact online® detecta un mayor número de interacciones con los antineoplásicos capecitabina (69%), enzalutamida (5,3%) y pazopanib (4,8%). Al igual que ocurría con las bases de datos anteriores, se observa que son los antineoplásicos con los que mayor número de potenciales interacciones se detectan.

| ANTINEOPLÁSICO | Nº PACIENTES CON IF | Nº DE IF |
|-------------------------|---------------------|----------|
| Abiraterona | 4 | 6 |
| Afatinib | 1 | 1 |
| Capecitabina | 142 | 173 |
| Crizotinib | 1 | 1 |
| Dabrafenib | 9 | 16 |
| Enzalutamida | 11 | 35 |
| Erlotinib | 1 | 1 |
| Everolimus | 3 | 3 |
| Gefitinib | 6 | 7 |
| Imatinib | 4 | 5 |
| Lapatinib | 1 | 2 |
| Pazopanib | 10 | 15 |
| Regorafenib | 1 | 1 |
| Sorafenib | 2 | 3 |
| Sunitinib | 2 | 4 |
| Temozolomida | 4 | 4 |
| Trifluridina/tipiracilo | 4 | 4 |

Tabla 178: Distribución de las interacciones detectadas con Lexi-interact online® en base al antineoplásico.

En la figura 32 se recogen los principios activos que interaccionan con los antineoplásicos según la base de datos Lexi-interact online®. Al igual que ocurría con las bases de datos anteriores, destacan los IBP (en su mayoría omeprazol), estatinas (representados sobre todo por atorvastatina) y anticoagulantes como el acenocumarol. Con esta base de datos se observa la intervención del analgésico metamizol, a diferencia de las otras dos bases de datos donde no se describía este tipo de interacción..

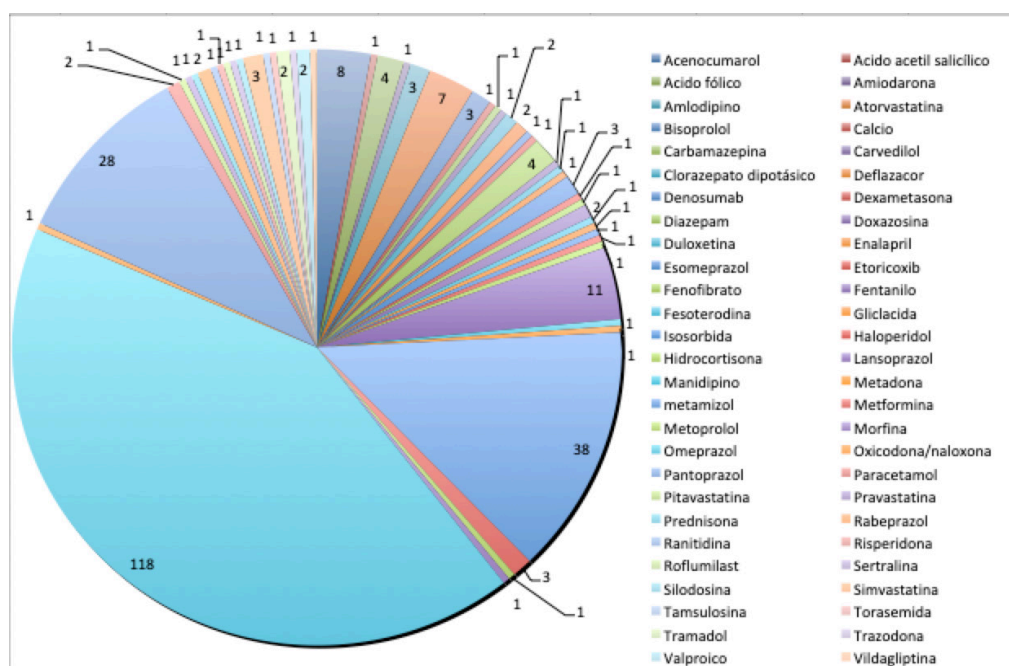


Figura 32: Principios activos que interaccionan con los antineoplásicos según Lexi-interact online®.

En cuanto al tipo de interacciones detectadas, en la tabla 179 se recogen las características generales. Al igual que en las bases de datos anteriores, se observa un predominio de las interacciones de tipo farmacocinético.

| TIPO DE IF | SUBTIPO DE IF | NÚMERO DE IF |
|-----------------|---------------|--------------|
| Farmacocinética | Absorción | 154 |
| | Metabolismo | 55 |
| Farmacodinámica | - | 72 |

Tabla 179: Tipos de interacciones detectadas por la base de datos Lexi-interact online®.

En la tabla 180 se recoge un resumen de todas las interacciones detectadas con la base de datos Lexi-interact online®, estableciendo la clasificación en función de la gravedad según esta base de datos. En este caso, de las 281 interacciones detectadas, 54 (19,2%) se clasifican como graves (X).

Respecto a las anteriores bases de datos, el número total de interacciones detectadas es mayor. Sin embargo, el porcentaje de interacciones graves es algo inferior ya que, tanto Medinteract® como Botplus® presentan un porcentaje de interacciones graves alrededor del 21%.

Entre los antineoplásicos que intervienen en las interacciones graves, se observa una mayor variedad respecto a las bases de datos anteriores. Se puede ver que intervienen ambos análogos de pirimidinas (capecitabina y trifluridina/tipiracilo), varios ITK, el antiandrógeno enzalutamida y el alquilante temozolomida.

| ANTINEOPLÁSICO | PRINCIPIO ACTIVO | Nº DE IF | % | GRAVEDAD |
|----------------|------------------|----------|------|--------------|
| Abiraterona | Acenocumarol | 1 | 2,1 | Moderada (C) |
| | Duloxetina | 1 | | |
| | Fesoterodina | 1 | | |
| | Tramadol | 1 | | |
| | Metoprolol | 1 | | |
| | Risperidona | 1 | | Moderada (D) |
| Afatinib | Carvedilol | 1 | 0,4 | Moderada (D) |
| Capecitabina | Metamizol | 30 | 10,7 | Grave (X) |
| | Acenocumarol | 7 | 50,9 | Moderada (D) |
| | Ac. Fólico | 4 | | |
| | Amiodarona | 1 | | |
| | Denosumab | 1 | | |
| | Esomeprazol | 3 | | |
| | Lansoprazol | 10 | | |
| | Metadona | 1 | | |
| | Omeprazol | 92 | | |
| | Pantoprazol | 23 | | |
| Rabeprazol | 1 | | | |

| ANTINEOPLÁSICO | PRINCIPIO ACTIVO | Nº DE IF | % | GRAVEDAD |
|----------------|------------------------|-----------|------|--------------|
| Crizotinib | Fentanilo | 1 | 0,4 | Grave (X) |
| Dabrafenib | Amlodipino | 1 | 5,7 | Moderada (D) |
| | Bisoprolol | 2 | | |
| | Dexametasona | 1 | | |
| | Omeprazol | 6 | | |
| | Pantoprazol | 1 | | |
| | Silodosina | 1 | | |
| | Trazodona | 1 | | |
| | Metformina | 2 | | |
| | Vildagliptina | 1 | | Moderada (C) |
| Enzalutamida | Deflazacor | 2 | 1 | Grave (X) |
| | Fentanilo | 1 | | |
| | Amlodipino | 1 | 10,7 | Moderada (D) |
| | Atorvastatina | 5 | | |
| | Clorazepato | 2 | | |
| | Diazepam | 3 | | |
| | Doxazosina | 1 | | |
| | Etoricoxib | 1 | | |
| | Isosorbida | 1 | | |
| | Lansoprazol | 1 | | |
| | Manidipino | 1 | | |
| | Omeprazol | 8 | | |
| | Oxicodona/ Naloxona | 1 | | |
| | Pantoprazol | 1 | | |
| | Simvastatina | 2 | | |
| | Torasemida | 1 | | |
| | Tramadol | 1 | | |
| | Hidrocortisona | 1 | | |
| | Prednisona | 1 | | |
| | Erlotinib | Omeprazol | 1 | 0,4 |
| Everolimus | Enalapril | 1 | 1 | Moderada (C) |
| | Fenofibrato | 1 | | |
| | Metformina | 1 | | |
| Gefitinib | Carbamazepina | 1 | 2,5 | Moderada (D) |
| | Omeprazol | 6 | | |
| Imatinib | Amlodipino | 1 | 1,4 | Moderada (C) |
| | Diazepam | 1 | | |
| | Paracetamol | 1 | | |
| | Tamsulosina | 1 | | |
| | Metamizol | 1 | 0,4 | Grave (X) |

| ANTINEOPLÁSICO | PRINCIPIO ACTIVO | Nº DE IF | % | GRAVEDAD |
|-----------------------------|----------------------|----------|-----|--------------|
| Lapatinib | Morfina | 1 | 0,7 | Moderada (C) |
| | Ranitidina | 1 | | |
| Pazopanib | Atorvastatina | 2 | 3,9 | Grave (X) |
| | Omeprazol | 5 | | |
| | Pantoprazol | 3 | | |
| | Rabeprazol | 1 | | |
| | Calcio | 1 | 1,4 | Moderada (D) |
| | Pitavastatina | 1 | | Moderada (C) |
| | Pravastatina | 1 | | |
| | Simvastatina | 1 | | |
| Regorafenib | Bisoprolol | 1 | 0,4 | Moderada (C) |
| Sorafenib | Metamizol | 1 | 0,4 | Grave (X) |
| | Haloperidol | 1 | 0,7 | Moderada (C) |
| | Paracetamol | 1 | | Moderada (D) |
| Sunitinib | Ac. acetilsalicílico | 1 | 1,4 | Moderada (C) |
| | Gliclacida | 1 | | |
| | Sertralina | 1 | | |
| | Roflumilast | 1 | | Moderada (D) |
| Temozolomida | Metamizol | 2 | 0,7 | Grave (X) |
| | Valproico | 2 | 0,7 | Moderada (C) |
| Trifluridina/ tipiracilo | Metamizol | 4 | 1,4 | Grave (X) |

Tabla 180: Interacciones entre el fármaco antineoplásico y el tratamiento domiciliario según Lexi-interact online® en función de la gravedad de la interacción.

En la tabla 181 se recoge un resumen de todas las interacciones que se han detectado según la base de datos utilizada, el tipo de interacciones detectada y la gravedad de la misma.

| Antineoplásico | Med. Domiciliaria | Gravedad | | | Nº interacciones detectadas | Tipo interacción | Descripción | Parámetro afectado |
|----------------|-------------------|-------------|---------|----------|-----------------------------|------------------|----------------------------|--------------------|
| | | Medinteract | Lexicom | Botplus | | | | |
| Abiraterona | Acenocumarol | | C | | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Duloxetina | | D | | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Fesoterodina | | C | | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Metoprolol | | D | Moderada | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Risperidona | Moderada | D | Moderada | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Tramadol | Moderada | C | | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Carvedilol | | D | | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Rosuvastatina | Moderada | | | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Ac. Fólico | | C | Moderada | 4 (1,3%) | Farmacodinámica | Más toxicidad capecitabina | Seguridad |
| Capecitabina | Acenocumarol | Moderada | D | Grave | 7 (2,2%) | Farmacodinámica | Riesgo sangrado | Seguridad |
| | Alopurinol | Grave | | | 11 (3,5%) | Farmacodinámica | Menor efecto capecitabina | Seguridad |
| | Amiodarona | | C | | 1 (0,3%) | Farmacodinámica | Prolongación intervalo QT | Seguridad |
| | Denosumab | | C | | 1 (0,3%) | Farmacodinámica | Inmunosupresión | Seguridad |
| | Digoxina | Moderada | | | 2 (0,6%) | Farmacocinética | Alt. Absorción | Efectividad |
| Omeprazol | Esomeprazol | | C | Moderada | 3 (0,9%) | Farmacocinética | Alt. Absorción | Efectividad |
| | Lansoprazol | | C | Moderada | 10 (3,2%) | Farmacocinética | Alt. Absorción | Efectividad |
| | Metadona | | C | | 1 (0,3%) | Farmacodinámica | Prolongación intervalo QT | Seguridad |
| | Metamizol | | X | | 30 (9,5%) | Farmacodinámica | Mielosupresión | Seguridad |
| | Omeprazol | | C | Moderada | 92 (29,2%) | Farmacocinética | Alt. Absorción | Efectividad |

| Antineoplásico | Med. Domiciliaria | Gravedad | | | Nº interacciones detectadas | Tipo interacción | Descripción | Parámetro afectado |
|----------------|-------------------|-------------|---------|----------|-----------------------------|------------------|------------------|--------------------|
| | | Medinteract | Lexicom | Botplus | | | | |
| Capecitabina | Pantoprazol | | C | Moderada | 23 (7,3%) | Farmacocinética | Alt. Absorción | Efectividad |
| | Rabeprazol | | C | Moderada | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. Absorción | Efectividad |
| Ceritinib | Omeprazol | Moderada | | Moderada | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. Absorción | Efectividad |
| | Fentanilo | Moderada | X | Grave | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| Dabrafenib | Amlodipino | Moderada | D | | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Bisoprolol | | D | | 2 (0,6%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Dexametasona | Moderada | D | | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Metformina | | C | | 2 (0,6%) | Farmacodinámica | Hiper glucemia | Seguridad |
| | Omeprazol | Grave | D | Grave | 6 (1,9%) | Farmacocinética | Alt. Absorción | Efectividad |
| | Pantoprazol | Grave | D | Grave | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. Absorción | Efectividad |
| | Silodosina | | D | | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Trazodona | Moderada | D | | 1 (0,3%) | Farmacodinámica | Cardiotoxicidad | Seguridad |
| | Vildagliptina | | C | | 1 (0,3%) | Farmacodinámica | Hiper glucemia | Seguridad |
| | Amlodipino | Moderada | D | Moderada | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| Enzalutamida | Atorvastatina | Moderada | D | Moderada | 5 (1,6%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Carvedilol | | | Moderada | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Clorazepato | | D | Moderada | 2 (0,6%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Deflazacor | Moderada | X | | 2 (0,6%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Diazepam | Moderada | D | Moderada | 3 (0,9%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Doxazosina | | D | | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Etoricoxib | | D | | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Fentanilo | Moderada | X | Moderada | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Hydrocortisona | Moderada | C | | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |

| Antineoplásico | Med. Domiciliaria | Gravedad | | | Nº interacciones detectadas | Tipo interacción | Descripción | Parámetro afectado |
|----------------|------------------------|-------------|---------|----------|-----------------------------|------------------|----------------------|--------------------|
| | | Medinteract | Lexicom | Botplus | | | | |
| Enzalutamida | Isosorbida | | D | Moderada | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Lansoprazol | | D | Moderada | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Levotiroxina | Moderada | | | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Manidipino | Moderada | D | | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Omeprazol | | D | Moderada | 8 (2,5%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Oxicodona/ Naloxona | | D | | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Pantoprazol | | D | Moderada | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Prednisona | Moderada | C | | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Simvastatina | Moderada | D | Moderada | 2 (0,6%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Torasemida | | D | | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| Erlotinib | Tramadol | Moderada | D | | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Ac. Acetilsalicílico | Moderada | | | 1 (0,3%) | Farmacodinámica | Riesgo hemorragias | Seguridad |
| | Omeprazol | Grave | X | Grave | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. Absorción | Efectividad |
| | Dexametasona | Moderada | | Grave | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| Everolimus | Enalapril | | C | Moderada | 1 (0,3%) | Farmacodinámica | Riesgo angioedema | Seguridad |
| | Fenofibrato | | C | | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Metformina | | C | | 1 (0,3%) | Farmacodinámica | Riesgo hiperglucemia | Seguridad |
| Gefitinib | Metilprednisolona | Moderada | | | 1 (0,3%) | Farmacodinámica | Riesgo infección | Seguridad |
| | Carbamazepina | Grave | D | Grave | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Omeprazol | Moderada | D | Moderada | 6 (1,9%) | Farmacocinética | Alt. Absorción | Efectividad |

| Antineoplásico | Med. Domiciliaria | Gravedad | | | Nº interacciones detectadas | Tipo interacción | Descripción | Parámetro afectado |
|----------------|-------------------|-------------|---------|----------|-----------------------------|------------------|------------------|--------------------|
| | | Medinteract | Lexicom | Botplus | | | | |
| Imatinib | Amlodipino | Moderada | C | | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Diazepam | | C | | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Metamizol | | X | | 1 (0,3%) | Farmacodinámica | Imunosupresión | Seguridad |
| | Paracetamol | Moderada | C | Moderada | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Tamsulosina | | C | | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. Metabolismo | Efectividad |
| Lapatinib | Morfina | | C | | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Omeprazol | Moderada | | Grave | 2 (0,6%) | Farmacocinética | Alt. Absorción | Efectividad |
| | Ranitidina | Moderada | C | Grave | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. Absorción | Efectividad |
| | Repaglinida | Grave | | | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Atorvastatina | Moderada | | | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| Olaparib | Rosuvastatina | Moderada | | | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Simvastatina | Moderada | | | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Atl. metabolismo | Efectividad |
| Palbociclib | Rosuvastatina | Moderada | | | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. metabolismo | Efectividad |
| | Atorvastatina | Moderada | X | | 2 (0,6%) | Farmacodinámica | Elevación ALT | Seguridad |
| Pazopanib | Calcio | | D | | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. Absorción | Efectividad |
| | Escitalopram | Moderada | | | 1 (0,3%) | Farmacodinámica | Cardiotoxicidad | Seguridad |
| | Omeprazol | Moderada | X | Moderada | 5 (1,6%) | Farmacocinética | Alt. Absorción | Efectividad |
| | Pantoprazol | Moderada | X | Moderada | 3 (0,9%) | Farmacocinética | Alt. Absorción | Efectividad |
| | Pitavastatina | Moderada | C | | 1 (0,3%) | Farmacodinámica | Elevación ALT | Seguridad |
| Pazopanib | Pravastatina | Moderada | C | | 1 (0,3%) | Farmacodinámica | Elevación ALT | Seguridad |
| | Rabeprazol | Moderada | X | Moderada | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. Absorción | Efectividad |
| | Salmeterol | Moderada | | | 1 (0,3%) | Farmacodinámica | Cardiotoxicidad | Seguridad |
| | Simvastatina | Moderada | C | Moderada | 1 (0,3%) | Farmacodinámica | Elevación ALT | Seguridad |

| Antineoplásico | Med. Domiciliaria | Gravedad | | | Nº interacciones detectadas | Tipo interacción | Descripción | Parámetro afectado |
|----------------|----------------------|-------------|---------|----------|-----------------------------|------------------|---------------------------|--------------------|
| | | Medinteract | Lexicom | Botplus | | | | |
| Regorafenib | Atorvastatina | | | Moderada | 1 (0,3%) | Farmacodinámica | Potenciación toxicidad | Seguridad |
| | Bisoprolol | | C | | 1 (0,3%) | Farmacodinámica | Riesgo bradicardia | Seguridad |
| Sorafenib | Haloperidol | Moderada | C | | | Farmacodinámica | Prolongación intervalo QT | Seguridad |
| | Metamizol | | X | | 1 (0,3%) | Farmacodinámica | Mielosupresión | Seguridad |
| | Paracetamol | | D | Moderada | 1 (0,3%) | Farmacodinámica | Hepatotoxicidad | Seguridad |
| | Sertralina | Moderada | | | 1 (0,3%) | Farmacodinámica | Cardiotoxicidad | Seguridad |
| | Ac. acetilsalicílico | | C | | 1 (0,3%) | Farmacodinámica | Hipoglucemia | Seguridad |
| Sunitinib | Gliclacida | Moderada | C | | 1 (0,3%) | Farmacodinámica | Hipoglucemia | Seguridad |
| | Levotiroxina | | | Moderada | 1 (0,3%) | Farmacodinámica | Hipotiroidismo | Seguridad |
| | Roflumilast | | D | | 1 (0,3%) | Farmacodinámica | Inmunosupresión | Seguridad |
| | Sertralina | | C | | 1 (0,3%) | Farmacodinámica | Hipoglucemia | Seguridad |
| | Ac. Valproico | Moderada | C | | 2 (0,6%) | Farmacodinámica | Tox. Hematológica | Seguridad |
| Temozolomida | Metamizol | | X | | 2 (0,6%) | Farmacodinámica | Mielosupresión | Seguridad |
| | Metamizol | | X | | 4(1,3%) | Farmacodinámica | Mielosupresión | Seguridad |
| Vinorelbina | Digoxina | Moderada | | | 1 (0,3%) | Farmacocinética | Alt. Absorción | Efectividad |
| | Diltiazem | | | Moderada | 1 (0,3%) | Farmacodinámica | Neurotoxicidad | Seguridad |

Tabla 181: Resumen de las interacciones detectadas en función del antineoplásico prescrito y la base de datos utilizada.

VII.3.3. Pacientes en seguimiento y posterior intervención respecto a las interacciones detectadas.

VII.3.3.1. Características generales

Considerando que uno de los pilares fundamentales en el tratamiento oncológico de los pacientes es la detección de potenciales interacciones para intentar prevenir la aparición de efectos adversos o pérdidas de eficacia del tratamiento antineoplásico, se llevó a cabo la detección de interacciones y su posterior seguimiento en el grupo piloto seleccionado según los criterios expuestos en el punto VI.6.2. *Puesta en marcha del proyecto*. En caso necesario, se procedía a la intervención mediante la monitorización de la interacción o la suspensión del fármaco en cuestión.

Se incluyeron 17 pacientes, 10 de ellos hombres, con una edad media de 62,4 años. Las características generales de este grupo de seguimiento se recogen en la tabla 182.

| GRUPO | NÚMERO PACIENTES | % | RANGO EDAD (AÑOS) | EDAD MEDIA (AÑOS) |
|---------|------------------|------|-------------------|-------------------|
| Hombres | 10 | 58,8 | 54-87 | 63,6 |
| Mujeres | 7 | 41,2 | 38-79 | 60,7 |
| Global | 17 | 100 | 38-87 | 62,4 |

Tabla 182: Descripción general de la población incluida en el proyecto piloto de seguimiento de interacciones.

Los pacientes incluidos en este grupo piloto estaban diagnosticados principalmente de cáncer colorrectal (41,2%) y de cáncer de pulmón (35,3%). De forma minoritaria se incluyeron algunos pacientes con melanoma, hepatocarcinoma o GIST como se refleja en la tabla 183.

| DIAGNÓSTICO | PACIENTES TOTALES | | HOMBRES | | MUJERES | |
|-----------------|-------------------|------|---------|------|---------|------|
| | NÚMERO | % | NÚMERO | % | NÚMERO | % |
| Ca. Colorrectal | 7 | 41,2 | 4 | 57,2 | 3 | 42,8 |
| Ca. Pulmón | 6 | 35,3 | 4 | 66,7 | 2 | 33,3 |
| Melanoma | 2 | 11,7 | 1 | 50 | 1 | 50 |
| GIST | 1 | 5,9 | 0 | - | 1 | 100 |
| Hepatocarcinoma | 1 | 5,9 | 1 | 100 | 0 | - |

Tabla 183: Tipos de tumores diagnosticados en el grupo piloto diferenciado por sexos.

VII.3.3.2. Agentes Antineoplásicos Orales

En la tabla 184 se recogen los antineoplásicos que fueron prescritos dentro de este grupo y su relación con respecto al sexo. Se observa cómo el fármaco mayoritariamente prescrito es trifluridina/tipiracilo (23,5%) ya que es uno de los fármacos más utilizados para las últimas líneas de cáncer colorrectal, junto con regorafenib (17,6%). De forma minoritaria encontramos varios ITK utilizados para el tratamiento del cáncer de pulmón.

| FÁRMACOS | PACIENTES TOTALES | | HOMBRES | | MUJERES | |
|-----------------------------|----------------------|------|---------|------|---------|------|
| | NÚMERO | % | NÚMERO | % | NÚMERO | % |
| Afatinib | 1 | 5,9 | 1 | 100 | 0 | - |
| Alectinib | 1 | 5,9 | 0 | - | 1 | 100 |
| Capecitabina | 1 | 5,9 | 1 | 100 | 0 | - |
| Dabrafenib | 2 | 11,8 | 1 | 50 | 1 | 50 |
| Gefitinib | 1 | 5,9 | 0 | - | 1 | 100 |
| Imatinib | 1 | 5,9 | 0 | - | 1 | 100 |
| Nintedanib | 1 | 5,9 | 1 | 100 | 0 | - |
| Regorafenib | 3 | 17,6 | 1 | 33,3 | 2 | 66,7 |
| Topotecan | 2 | 11,8 | 2 | 100 | 0 | - |
| Trametinib | 1 | 5,9 | 0 | - | 1 | 100 |
| Trifluridina/ Tipiracilo | 4 | 23,5 | 3 | 75 | 1 | 25 |

Tabla 184: Distribución de los pacientes en función del antineoplásico prescrito y su distinción por sexos.

VII.3.3.3. Tratamiento domiciliario

En la tabla 185 se recoge la distribución de los pacientes en base al número de fármacos que tienen prescritos en su tratamiento domiciliario. La mayor parte de los pacientes tienen prescritos fármacos en un rango de 2-9.

| NÚMERO FÁRMACOS | NÚMERO PACIENTES | % |
|-----------------|------------------|------|
| 1 | 1 | 5,9 |
| 2 | 3 | 17,6 |
| 3 | 1 | 5,9 |
| 4 | 2 | 11,8 |
| 5 | 2 | 11,8 |
| 6 | 2 | 11,8 |
| 7 | 1 | 5,9 |
| 8 | 1 | 5,9 |
| 9 | 2 | 11,8 |
| 10 | - | - |
| 11 | 1 | 5,9 |
| 12 | - | - |
| 13 | - | - |
| 14 | 1 | 5,9 |

Tabla 185: Distribución de los pacientes del grupo piloto según el número de fármacos prescritos.

Los tratamientos domiciliarios, clasificados según el grupo terapéutico, se recogen en la tabla 186. Al igual que ocurría con la población global analizada, los fármacos se clasifican de forma mayoritaria en los grupos terapéuticos C (sistema cardiovascular), A (tracto alimentario y metabolismo) y N (sistema nervioso).

| GRUPO TERAPÉUTICO | NÚMERO | % |
|--|--------|------|
| A – Tracto alimentario y metabolismo | 21 | 21,4 |
| B – Sangre y órganos hematopoyéticos | 5 | 5,1 |
| C – Sistema cardiovascular | 28 | 28,6 |
| G – Genitourinario y hormonas sexuales | 4 | 4 |
| H – Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales | 7 | 7,1 |
| J – Antiinfecciosos de uso sistémico | 2 | 2 |
| L – Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores | 2 | 2 |
| M – Sistema músculo-esquelético | 4 | 4 |
| N – Sistema nervioso | 21 | 21,4 |
| R – Sistema respiratorio | 4 | 4 |

Tabla 186: Clasificación de los tratamiento domiciliarios prescritos en función del grupo terapéutico.

En la figura 33 se recoge la distribución de los pacientes en base a los grupos terapéuticos a los que pertenecen los tratamientos domiciliarios prescritos.

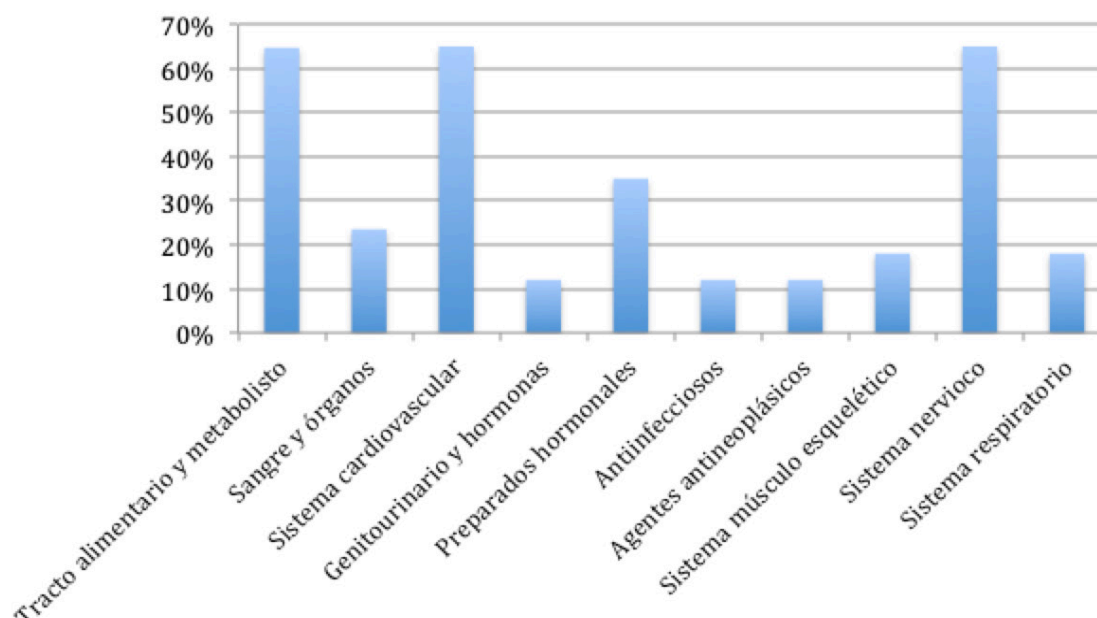


Figura 33: Porcentaje de pacientes en base a los fármacos domiciliarios prescritos, clasificados según el grupo terapéutico.

VII.3.3.4. Interacciones

En los 17 pacientes incluidos se han detectado un total de 6 interacciones en 5 pacientes (29,4%), tal como se puede observar en la tabla 187.

| NÚMERO DE INTERACCIONES | NÚMERO DE PACIENTES | % |
|-------------------------|---------------------|------|
| 0 | 12 | 70,6 |
| 1 | 4 | 23,5 |
| 2 | 1 | 5,9 |

Tabla 187: Distribución de la población de estudio en función del número de interacciones con el antineoplásico oral.

En la tabla 188 se recogen de forma detallada el número de interacciones detectadas en función del antineoplásico oral prescrito. Se observa como la mayoría de los antineoplásicos presentan una sola interacción, a excepción de capecitabina que da lugar a dos interacciones.

| FÁRMACO ANTINEOPLÁSICO | NÚMERO DE INTERACCIONES | % |
|-------------------------|-------------------------|------|
| Afatinib | 1 | 16,7 |
| Alectinib | 0 | - |
| Capecitabina | 2 | 33,3 |
| Dabrafenib | 1 | 16,7 |
| Gefitinib | 0 | - |
| Imatinib | 1 | 16,7 |
| Nintedanib | 0 | - |
| Regorafenib | 0 | - |
| Topotecan | 0 | - |
| Trametinib | 0 | - |
| Trifluridina/Tipiracilo | 1 | 16,7 |

Tabla 188: Número de interacciones detectadas en función del antineoplásico prescrito.

En la figura 34 se representa el porcentaje de pacientes en los que se detecta alguna interacción en base al fármaco antineoplásico prescrito.

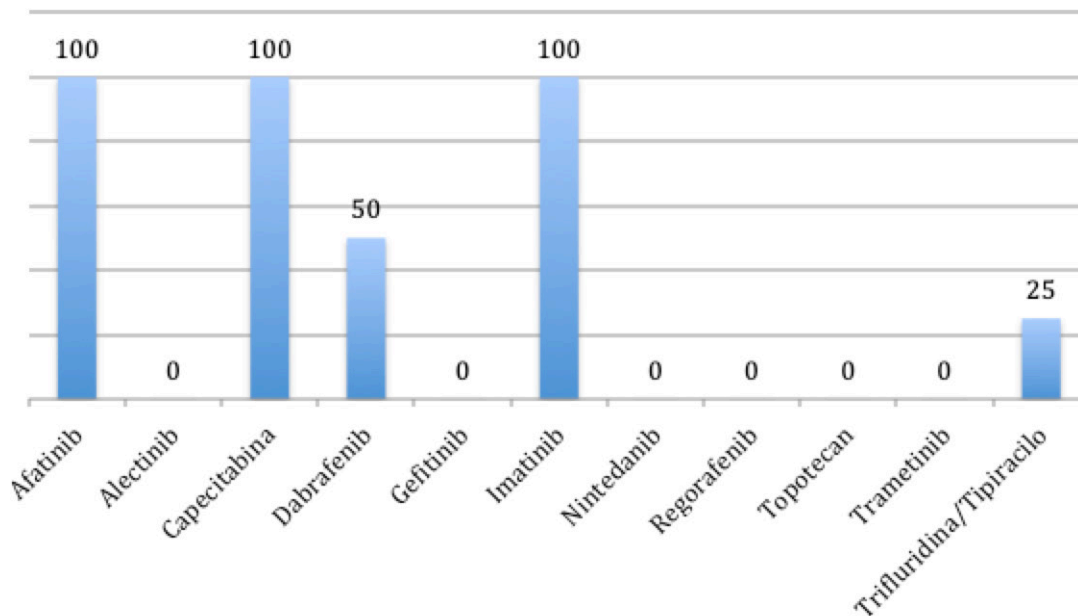


Figura 34: Porcentaje de pacientes en los que se detecta interacción respecto al antineoplásico prescrito.

En cuanto al tratamiento domiciliario que interviene en las interacciones, en la figura 35 se representan los principios activos que han dado lugar a una potencial interacción con los antineoplásicos orales. Se puede observar cierta variabilidad aunque siguen destacando los IBP (omeprazol y lansoprazol) y el analgésico metamizol.

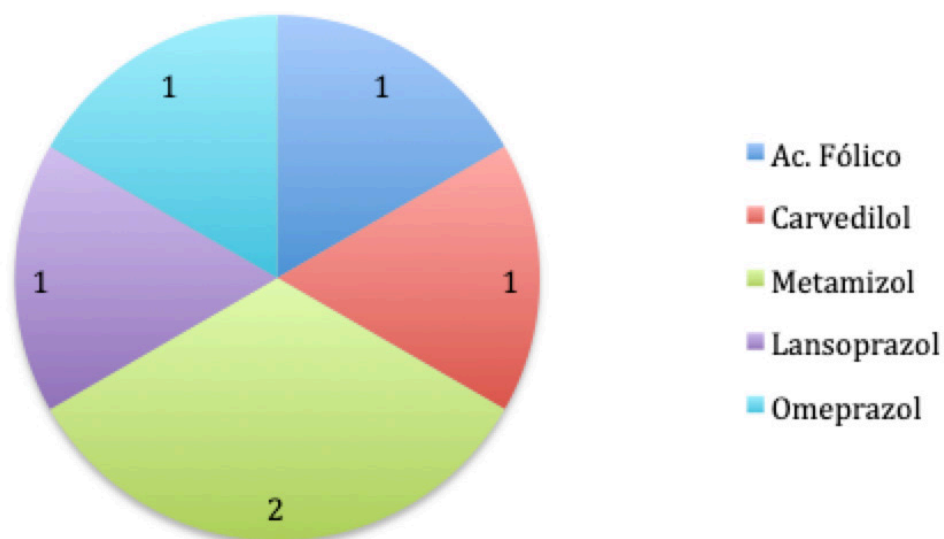


Figura 35 Principios activos implicados en las interacciones farmacológicas.

En la tabla 189 se detallan los tipos de interacciones que se han detectado. Se observa que la proporción entre farmacocinética y farmacodinámica se encuentra en el 50%.

| TIPO DE IF | SUBTIPO DE IF | NÚMERO DE IF | % |
|-----------------|---------------|--------------|------------|
| Farmacocinética | Absorción | 2 | 33,3 |
| | Metabolismo | 1 | 16,7 |
| Farmacodinámica | Toxicidad | 3 | 50 |
| TOTAL | | 6 | 100 |

Tabla 189: Tipo de interacciones detectadas.

En la tabla 190 se detalla cada una de las interacciones detectadas, el tipo de intervención que se llevó a cabo y el seguimiento que se realizó en el paciente.

| IF | Tipo IF | Gravedad | Base de datos | Intervención |
|-----------------------------------|-------------------|---------------|---|---|
| Afatinib-Carvedilol | FC Metabolismo | D | Lexi-interact online® | Sustitución carvedilol por bisoprolol |
| Imatinib-Metamizol | FD | X | Lexi-interact online® | Retirada de metamizol. Dexketoprofeno si necesidad de analgesia |
| Trifluridina/tipiracilo-Metamizol | FD | X | Lexi-interact online® | Retirada de metamizol. Dexketoprofeno si necesidad de analgesia |
| Capecitabina-Ac.fólico | FD | Moderada C | Lexi-interact online® Botplus® | Retirada ac.fólico con niveles analíticos adecuados |
| Capecitabina-Lansoprazol | FC Absorción | Moderada C | Lexi-interact online® Botplus® | Retirada Lansoprazol. Pauta de ranitidina si molestias gástricas |
| Dabrafenib-Omeprazol | FC Absorción | Grave D | Lexi-interact online® Botplus® Medinteract® | Retirada de omeprazol |

Tabla 190: Interacciones detectadas en el grupo piloto e intervención realizada durante la consulta multidisciplinar.

1. I.AFATINIB - CARVEDILOL

Interacción de tipo farmacocinético relacionada con el metabolismo. Carvedilol es un antagonista no selectivo de los receptores adrenérgicos alfa-1 y beta-2 que produce una inhibición de la Gp-P.

Imatinib es un ITK que se une en un porcentaje muy elevado a las proteínas plasmáticas. La Gp-P es una de las proteínas que intervienen en su transporte.

La administración conjunta de ambos fármacos puede ocasionar una interacción como consecuencia de la acción inhibitoria de la Gp-P por parte de carvedilol. Esto hace que imatinib no se pueda unir a la Gp-P y, en consecuencia, la proporción de fármaco libre sea mayor, pudiendo ocasionar una potenciación de los efectos adversos causados por el antineoplásico.

La detección de esta interacción se llevó a cabo con la base de datos Lexi-interact online® con una clasificación D por lo que se recomendó la sustitución del fármaco, siempre que fuera posible.

Se decidió una sustitución de carvedilol por bisoprolol, beta-bloqueante cardioselectivo por los receptores beta-1 con el que no se describía ningún tipo de interacción con afatinib.

En el seguimiento se observó una clara mejoría de la toxicidad en el paciente sin necesidad de recurrir a reducciones de dosis del antineoplásico.

2. IMATINIB - METAMIZOL

Metamizol es una pirazolona con actividad analgésica, antipirética y antiespasmódica muy utilizada en la población general y, de forma más específica, en la población de pacientes con cáncer con el fin de aliviar el dolor que ocasiona esta patología.

Imatinib es un ITK bastante selectivo utilizado en el tratamiento de varias neoplasias de la sangre y en el tumor tipo GIST. Como la mayoría de los antineoplásicos tienen capacidad de producir mielosupresión a nivel medular.

La base de datos Lexi-interact online® describe una potencial interacción de categoría X entre ambos fármacos debido a la potenciación de la mielosupresión que puede ocasionar metamizol al administrarlo conjuntamente con imatinib. Principalmente se describe un mayor riesgo de agranulocitosis y pancitopenia.

Se decidió la retirada de metamizol durante el tratamiento con imatinib y pauta de otro analgésico como dexketoprofeno con el que no se describía ningún tipo de interacción.

En ciclos sucesivos a la retirada de metamizol, se observó una mejora analítica de la paciente que permitió mantener el tratamiento con imatinib durante algún ciclo más.

3. TRIFLURIDINA/TIPIRACILO - METAMIZOL

Metamizol es una pirazolona con actividad analgésica, antipirética y antiespasmódica muy utilizada en la población general y, de forma más específica, en la población de pacientes con cáncer con el fin de aliviar el dolor que ocasiona esta patología.

Trifluridina/tipiracilo es una asociación de un análogo de timidina y un inhibidor de timidina fosforilasa, ambos con acción a nivel de la síntesis del ADN. Su eficacia ha sido observada en líneas celulares de cáncer colorrectal, tanto sensibles como resistentes a 5-Fu.

La base de datos Lexi-interact online® describe una interacción de tipo farmacodinámico de categoría X al asociar ambos fármacos. La potencial interacción es debida al mayor riesgo de agranulocitosis y pancitopenia consecuencia de la acción conjunta de ambos fármacos.

Se decidió la retirada de metamizol durante el tiempo que se administrasra la quimioterapia. Se le indicaron otros analgésicos como dexketoprofeno.

Durante el seguimiento en la consulta, la paciente tuvo buena tolerancia al tratamiento y no experimentó pancitopenias graves.

4. CAPECITABINA - AC.FÓLICO

El ácido fólico es una vitamina del grupo B que interviene en la síntesis de bases púricas y pirimidínicas, además de en la eritropoyesis. Su deficiencia produce una síntesis defectuosa de ADN en cualquier célula por lo que, ante una deficiencia, se procede a la administración por vía exógena.

Capecitabina es un antineoplásico que actúa como precursores del citostático 5-FU, utilizado en el tratamiento de múltiples neoplasias.

La interacción entre ambos fármacos es ampliamente conocida por ser utilizada en los ciclos de quimioterapia intravenosa con 5-FU para potenciar el tiempo en el que el citostático permanece en la célula cancerígena. A diferencia del 5-FU, capecitabina no requiere esta potenciación del efecto por lo que la administración conjunta de ambos fármacos puede llevar a una potenciación de la toxicidad.

Esta interacción es detectada por las base de datos Lexi-interact online® y Botplus®, con una categoría C.

En la consulta multidisciplinar se realizó una analítica al paciente donde se observaron niveles adecuados de ácido fólico por lo que se procedió a la retirada del fármaco y control periódico de los niveles de ácido fólico en sangre.

Durante el seguimiento el paciente permaneció estable y sin signos de mayor toxicidad.

5. CAPECITABINA - LANSOPRAZOL

Lansoprazol es un inhibidor específico, no competitivo e irreversible de la bomba de protones que actúa impidiendo la producción de ácido gástrico, tanto a nivel basal como ante un estímulo.

Capecitabina es un antineoplásico que actúa como precursor del citostático 5-FU, utilizado en el tratamiento de múltiples neoplasias.

Se detecta una interacción de tipo farmacocinético relacionado con el proceso de absorción entre ambos fármacos. Dicha interacción es descrita por la base de datos Lexi-interact online® y Botplus® con una clasificación de moderada o categoría C.

La interacción tiene lugar como consecuencia de la alteración del pH gástrico que ocasiona lansoprazol al actuar sobre la bomba de protones. Dicha alteración conlleva una disminución de la absorción de capecitabina que da lugar a una disminución de sus C_p y, por tanto, una menor acción del fármaco sobre las células tumorales.

Se decidió sustituir lansoprazol por ranitidina, un fármaco que también actúa frente a la úlcera péptica pero mediante un antagonismo específico, competitivo y reversibles de los re-

ceptores de histamina. Este mecanismo no actúa sobre el pH intestinal y, por tanto no afecta a la absorción de capecitabina.

Durante el seguimiento del paciente no se observaron signos que mostrasen una disminución de la eficacia de capecitabina.

6. DABREFENIB - OMEPRAZOL

Omeprazol es un inhibidor específico, no competitivo e irreversible de la bomba de protones que actúa impidiendo la producción de ácido gástrico, tanto a nivel basal como ante un estímulo.

Dabrafenib es un potente inhibidor de varias proteínas quinasas que se encuentran implicadas en la proliferación celular del tumor.

La interacción entre ambos fármacos, descrita por las bases de datos Lexi-interact online®, Botplus® y Medinteract®, es de tipo farmacocinético relacionada con el proceso de absorción y clasificada como grave o categoría D.

Tiene lugar por la alteración que produce omeprazol sobre el pH gástrico provocando una menor absorción de dabrafenib y, en consecuencia, una disminución de sus Cp y una menor acción sobre el tumor.

Se decidió retirar el tratamiento con omeprazol y buscar otro tratamiento óptimo para la úlcera péptica. La ranitidina, fármaco que actúa sobre los receptores de histamina, tampoco podía utilizarse por interaccionar de forma grave con dabrafenib. En el caso de almagato, fármaco no absorbible que actúa como antiácido, no se observó ningún tipo de interacción con dabrafenib. Por tanto, se recomendó el uso de estos fármacos si aparecían molestias gástricas.

Durante el seguimiento del paciente en la consulta no se observaron signos de una menor eficacia del antineoplásico. De hecho se trataba de un paciente que no presentaba una respuesta clara al tratamiento. A raíz de este seguimiento y dedicación a la hora de explicarle la forma de tomar la medicación, se obtuvo una mayor respuesta consiguiendo una estabilización de la enfermedad.

VIII. DISCUSIÓN

VIII. DISCUSIÓN

El objetivo principal de esta tesis doctoral consiste en desarrollar un estudio acerca de las interacciones que se detectan entre el tratamiento domiciliario de cada paciente y el fármaco antineoplásico oral prescrito para el tratamiento del cáncer. El análisis de las interacciones se ha llevado a cabo mediante la consulta de diversas bases de datos especializadas en el análisis de las interacciones.

La elección de las bases de datos a utilizar se realizó en función de la calidad de las mismas y la disponibilidad para acceder a ellas.

El artículo de Rodríguez Terol et al. determina dos grupos de criterios para llevar a cabo la elección de la base de datos:

- Criterios descriptivos: Fecha de la primera edición, precio, idioma o número de interacciones que se describen.
- Criterios usados en la evaluación: Aquí se encuentran criterios mínimos de calidad y criterios que aportan peso ponderal a la evaluación.

Finalmente, para el desarrollo de esta tesis doctoral se utilizaron 3 bases de datos: Medinteract®, Lexi-interact online® y Botplus®. Las tres cumplen los criterios mínimos establecidos por Rodríguez Terol. El resto de bases de datos tuvieron que ser descartadas por no tener acceso a ellas desde el servicio de farmacia del Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres.

La tesis doctoral se estructura en tres partes: En una primera parte se lleva a cabo el estudio global de las interacciones detectadas al analizar el tratamiento de cada paciente con el antineoplásico oral que le ha sido prescrito. En una segunda parte, se realiza un análisis detallado de las interacciones que son detectadas por cada una de las bases de datos consultadas. Finalmente, a raíz de un proyecto de consulta multidisciplinar entre el servicio de oncología médica y el de farmacia hospitalaria del Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres, se establece un pequeño grupo de pacientes en el que se realiza el análisis de potenciales interacciones y, en caso necesario, se interviene para evitar que dichas interacciones traigan consigo una reducción de la eficacia o una mayor toxicidad por parte del fármaco antineoplásico.

Los antineoplásicos incluidos en el estudio fueron: Abiraterona, afatinib, alectinib, axitinib, capecitabina, ceritinib, crizotinib, dabrafenib, enzalutamida, erlotinib, everolimus, gefitinib, imatinib, lapatinib, nintedanib, olaparib, palbociclib, pazopanib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, temozolomida, topotecan, trametinib, trifluridina/tipiracilo y vinorelbina. Todos ellos son antineoplásicos orales que se dispensan en la consulta de atención farmacéutica del servicio de farmacia del hospital y que están destinados al tratamiento de tumores sólidos.

Los resultados del análisis general revela que, a nivel del antineoplásico, los subgrupos que más intervienen en las interacciones farmacológicas son los análogos de las pirimidinas seguidos por los ITK y los antiandrógenos.

Si se lleva a cabo un análisis más específico a nivel del principio activos, se observa que los fármacos más implicados en producir una potencial interacción son capecitabina, enzalutamida, pazopanib o dabrafenib. En el lado opuesto se encuentran fármacos como axitinib, alectinib, nintedanib, trametinib o topotecan, que no se relacionan con la detección de interacciones farmacológicas.

Con respecto a los tratamientos domiciliarios involucrados en la acción de las interacciones farmacológicas destacan los IBP (mayoritariamente omeprazol), estatinas, analgésicos como el metamizol, antigotoso como el alopurinol o anticoagulantes como el acenocumarol.

Los pacientes oncológicos son muy susceptibles de desarrollar interacciones entre fármacos que pueden ocasionar graves efectos adversos. El estudio de Bjerrum et al. determina que el 4% de las muertes en pacientes hospitalizados con cáncer se relacionan con interacciones entre fármacos. Sin embargo, a pesar de estos datos, son pocos los estudios que se realizan comparados con la población general en materia de interacciones farmacológicas (Riechelmann et al. 2007).

Estos pacientes reciben un gran número de fármacos concomitantes con la quimioterapia, además de sus tratamientos de base para tratar otras patologías o comorbilidades asociadas. Además, en los últimos años, se ha incrementado la edad de los paciente diagnosticados. Todo esto provoca un aumento de la susceptibilidad de estos pacientes al desarrollo de potenciales interacciones con respecto a la población general (Leeuwen et al, 2013).

Se puede apreciar como existen multitud de publicaciones que describen el desarrollo de interacciones en poblaciones generales en las que se administran fármacos pertenecientes a distintos grupos terapéuticos: Antivirales, antihipertensivos, AINES... Sin embargo, son muy pocos los estudios que utilizan poblaciones de pacientes con cáncer para su desarrollo (Leeuwen et al. 2010).

Este hecho se puede deber a que, en la mayoría de los países no se lleva a cabo una revisión rutinaria de los tratamiento farmacológicos de los pacientes con cáncer. Es decir, a diferencia de otro tipo de poblaciones, en la población con cáncer no existe una rutina de analizar el tratamiento farmacológico del paciente a la hora de prescribir un esquema de quimioterapia (Leeuwen et al. 2015).

Actualmente, nos encontramos en un momento de amplio desarrollo farmacológico ya que existe un potente arsenal terapéutico en oncología debido, en parte, al gran aumento del número de fármacos introducidos en terapéutica en los últimos años. No hay que olvidar que la mayor parte de estos nuevos fármacos son de administración oral y que también han traído consigo un incremento en el número de reacciones adversas y la aparición de nuevas interacciones farmacológicas.

Son muchos los factores que afectan a la susceptibilidad de un paciente con cáncer como las características genéticas, las patologías de base, la dieta, el estado nutricional o la edad (Aguilella 2014).

Además, en los pacientes oncológicos que reciben terapia antineoplásica por vía oral no hay que olvidar los cambios fisiológicos que trae consigo esta patología como alteración de los procesos de absorción consecuencia de la aparición de mucositis o proceso de malnutrición, la toma de medicación como tratamiento de soporte que pueden alterar enzimas implicadas en el metabolismo o alteraciones de la excreción de los fármacos consecuencia de fallos hepáticos o renales (Leeuwen et al. 2010).

En la bibliografía publicada también se aprecia como la mayoría de los antineoplásicos orales son sustratos de las enzimas del CYP450 y, muchos de ellos, también actúan como inductores o inhibidores de estas enzimas. Por tanto, teóricamente todos los antineoplásicos orales tienen la capacidad de actuar y/o modificar la acción de otros fármacos causando potenciales interacciones (Ratain et al. 2017).

En el estudio de Rentero Redondo et al. se determina que un 44% de todos los pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales presentaron al menos una interacción. En la población de estudio se observa cierta concordancia ya que se detectan interacciones en el 55% de la población aunque, la media de interacciones por paciente es algo inferior (1,4%). Esto puede deberse, en parte a que el estudio se ha centrado en la interacción única con los antineoplásicos en lugar de analizar todas las medicaciones entre sí, como realiza Redondo et al. en su estudio.

Si se analizan los pacientes en los que se detecta algún tipo de interacción en función del antineoplásico prescrito, se observa que la mayoría de los pacientes presentan una o dos interacciones. Como se indicó anteriormente, la media de interacciones por pacientes en este estudio se estableció en 1,4%.

Estos datos concuerdan con los estudios publicados donde la mayoría de los pacientes analizados presentan una o dos interacciones, estableciéndose la media de interacción por paciente en 1,8 (Riechelmann et al. 2005).

En el estudio de Liñara et al. de 2018 la media de interacciones es algo menor que nuestro estudio pero se mantiene en torno a 1-1,5.

Sin embargo, en este estudios se recoge un grupo reducido donde se detectan varias interacciones en un mismo paciente, llegando a darse hasta cinco interacciones diferentes en un paciente. Todos aquellos que presentan cuatro o cinco interacciones diferentes tenían prescrito enzalutamida como antineoplásico. Este antineoplásico, antagonista androgénico, se relaciona con multitud de interacciones farmacológicas ya que sufre un metabolismo hepático extenso y, además, es un fuerte inductor enzimático del citocromo P 450 (Ficha técnica enzalutamida).

Al realizar el análisis de las interacciones en función del antineoplásico prescrito se observa que, el 100% de los pacientes que tienen prescrito enzalutamida y ceritinib presentan una o varias interacciones y que, en el caso de dabrafenib, lapatinib, pazopanib o imatinib el porcentaje de pacientes que presenta al menos una interacción oscila entre el 75-90%.

También se aprecia que más de la mitad de los fármacos antineoplásicos prescritos en el estudio se clasifican dentro de los ITK. Este grupo de fármacos, ampliamente desarrollado en los últimos años, se está considerando parte de la medicación crónica de los pacientes ya que se usan durante largos períodos de tiempo. Es fundamental conocer que la familia del CYP450 está muy implicada en la metabolización de este grupo de fármacos. De hecho, varios estudios han demostrado que la administración de los ITK junto con fármacos que inducen o inhiben el metabolismo llevan a importantes alteraciones del efecto de estos fármacos. La co-administración con fármacos inductores conllevan una disminución de la eficacia de los ITK en un 23-57% mientras que, si se administran de forma conjunta con inhibidores, el riesgo de toxicidad se incrementa en un 24-74% (Ling Teo et al. 2014).

En este estudio se observa como muchos de los fármacos implicados en el desarrollo de interacciones pertenecen al grupo de los ITK. De hecho, más de la mitad de los antineoplásicos que intervienen en las potenciales interacciones se clasifican dentro de este grupo.

Respecto a los tratamientos no antineoplásicos que intervienen en las interacciones, se observa que todos ellos son fármacos utilizados en terapias de soporte o destinados al tratamiento de comorbilidades. Destacan los IBP (53%) ampliamente utilizados en la población general o los antidepresivos (4,1%), estatinas (5,7%), antihipertensivos (6%) o analgésicos/opioides (15,2 %) que son terapias de soporte frecuentes en los pacientes con cáncer. En este aspecto se observa

concordancia con los estudios publicados como el realizado por Liñana et al. donde se determina que los fármacos más implicados en las interacciones son analgésico y antidepresivos seguidos de IBP o ansiolíticos (Liñara et al. 2018).

Se observa como los IBP son el grupo mayoritariamente implicado en las interacciones en el grupo de estudio. Son muchos los estudios que concuerdan con este resultado. De hecho, en alguno de ellos se llega a recomendar limitar el uso de IBP siempre que sea posible para evitar el efecto que esta potencial interacción puede tener respecto a la eficacia y/o toxicidad de la terapia antineoplásica (Rui Viladoms et al 2018).

El estudio de Cheng et al. hace referencia a la interacción entre capecitabina e IBP, una de las más destacadas en este estudio. Concluye que, aunque no queda claro si los IBP reducen la eficacia de capecitabina, en los pacientes en los que se prescribe capecitabina con intención curativa se debería estudiar esta interacción con precaución y prescribir una alternativa a los IBP siempre que sea posible.

Otro de los fármacos importantes al que se hace referencia en muchos de los estudios son los anticoagulantes, principalmente acenocumarol. En nuestro estudio es uno de los fármacos implicados en las interacciones, en su mayoría con el antineoplásico capecitabina. Este tipo de interacción ya fue descrita por Leeuwen et al. debido al riesgo que puede suponer para el paciente por sus efectos sobre la coagulación y, por tanto, el riesgo de hemorragia.

Una acción importante y que puede pasar desapercibida en algunos pacientes es el riesgo de prolongar el intervalo QT, que se puede ver aumentado consecuencia de las interacciones farmacológicas. En el estudio aparecen hasta seis interacciones relacionadas con una prolongación del intervalo QT.

La mayoría de las interacciones detectadas se clasificaron dentro del grupo de interacciones farmacocinéticas (71%), afectando principalmente a los procesos de absorción y metabolismo.

El proceso de absorción en los antineoplásicos de administración oral es crucial ya que, entre otras cosas, determina la cantidad de fármaco activo que va a pasar a la circulación sistémica para ejercer su acción citostática.

La absorción de un fármaco depende de sus características físico-químicas que determinan su estabilidad y solubilidad. Por ello, hay dos tipos de interacciones relacionadas con la absorción: Los cambios sobre la solubilidad y las modificaciones a nivel molecular.

En relación con los cambios sobre la solubilidad, es fundamental tener en cuenta la administración conjunta con fármacos que puedan alterar las condiciones intestinales para que se lleve a cabo el proceso de absorción. Es el caso de los IBP que modifican el pH del estómago y provocan una menor absorción de los fármacos antineoplásicos orales (Levêque et al . 2015).

Según algunos estudios americanos, entre el 20-30% de los pacientes con cáncer tienen prescritos algún fármaco modificador del pH digestivos, sobre todo IBP (Smelick et al. 2013).

En este estudio, la mitad de las interacciones se relacionan con procesos de absorción en las que, de forma mayoritaria, intervienen los IBP. Los antineoplásicos con los que principalmente se desarrollan estas interacciones son: Capecitabina, ceritinib, dabrafenib, erlotinib, gefitinib, lapatinib o pazopanib.

Algunos estudios muestran que el omeprazol disminuye hasta en un 58% las concentraciones de erlotinib. Por ello, en varias publicaciones, se recomienda evitar el uso de IBP en esta población.

Además, se ha estudiado que los IBP se relacionan con el proceso de interacción no solo por la alteración de la solubilidad sino que pueden aumentar las concentraciones del antineoplásico por una inhibición de la vía metabólica CYP2C19 o por la inhibición de la excreción a través del transportador BCRP (Levêque et al. 2015).

Esto se puede observar también en esta población por la interacción entre los IPB y enzalutamida.

El proceso del metabolismo se produce por la acción sobre la familia del CYP 450, que son un gran grupo de enzimas que intervienen en el metabolismo de fase I de la mayoría de fármacos, nutrientes y sustancias endógenas. La enzima más característica es la CYP 3A4, que se encarga del metabolismo de más del 50% de todos los fármacos (Ling Teo et al. 2014).

Relacionadas con el metabolismo encontramos un 20% de las interacciones de este estudio. Los antineoplásicos más implicados son abiraterona, enzalutamida y varios ITK como son imatinib o gefitinib. Esto se encuentra en concordancia con los estudios publicados, que afirman la importancia de conocer los mecanismos de metabolización de los fármacos para saber la acción en la que se puede traducir la aparición de una potencial interacción entre dos fármacos (Ling Teo et al. 2014).

El 30% restante de las interacciones descritas en el estudio se relaciona con el proceso farmacodinámico. En general, suelen ser interacciones menos estudiadas porque en muchos casos pasan desapercibidas confundiendo con toxicidades propias del antineoplásico prescrito.

En este grupo se localizan las interacciones con los fármacos anticoagulantes que potencian el riesgo de sangrado al interactuar con ciertos antineoplásicos; el riesgo de hipoglucemias cuando los antineoplásicos se administran de forma conjunta con antidiabéticos orales, o el riesgo de prolongación del intervalo QT al administrar ciertos antineoplásicos orales con fármacos que, por sí mismos tienen la capacidad de alterar el intervalo QT.

Estos efectos observados en el estudio ya fueron presentados en algunos estudios como el de Leeuwen et al. en 2015.

En la segunda parte de la tesis, se destaca la variabilidad observada en el análisis de interacciones al utilizar diferentes bases de datos. Entre los resultados obtenidos, vemos que el número de interacciones detectadas varía entre las bases de datos al igual que la gravedad con la que se define una determinada interacción.

El estudio de Rodríguez Terol ya afirmaba la gran heterogeneidad existente entre las bases de datos. En general, la gravedad se puede clasificar en grado 2, 3 o 4 y no existe ninguna coincidencia entre las bases de datos respecto a la descripción o al concepto. Esto supone un gran problema a la hora de intentar llevar a cabo una estandarización del análisis.

Además, hay que destacar la diversidad de fuentes de información sobre interacciones que existe en la actualidad y que plantea un grave problema a los profesionales a la hora de recopilar y valorar información acerca de una determinada interacción.

Todo esto hace que el papel del farmacéutico a la hora de ayudar en la detección y prevención de la aparición de interacciones sea clave para el correcto manejo de la información y las bases de datos. Los farmacéuticos se encuentran en una posición privilegiada para aportar recomendaciones sobre el manejo de las interacciones farmacológicas. El conocimiento de las bases farmacológicas y la necesidad de disponer de información actualizada y contrastada para evitar, minimizar o tratar los riesgos que supone una mala asociación de fármacos en los

pacientes, es un área de conocimiento en la que el farmacéutico es necesario y eficaz (Girona Grumós et al. 2014).

En este estudio se observa una gran diferencia en el número de interacciones detectadas en función de las bases de datos. Así, con Medinteract® se detectan un 30% de las interacciones globales analizadas mientras que la base de datos Lexi-interact online® llega a detectar casi el 90% de las interacciones que se han analizado.

Este hecho ya fue expuesto en los trabajos de Fernández de Palencia et al. y otros estudios similares donde se detectan diferencias significativas entre las bases de datos utilizadas (Fernández de Palencia et al. 2015).

El estudio de Bossaer et al. de 2017 afirma que la variación entre las bases de datos para identificar las potenciales interacciones puede ser debida a la falta de estandarización en los criterios para determinar las interacciones que son realmente relevante. Además, influye también la escasez de publicaciones en población real.

Sería necesario, según diferentes autores, la identificación de interacciones fármaco-fármaco que no sean relevantes con el fin de crear listas que eviten la aparición de numerosas alertas en los programas de prescripción on-line que llevan a los clínicos a ignorar muchas de ellas.

A la hora de realizar un estudio sobre interacciones, sería necesario desarrollar el análisis basado en dos bases de datos seleccionadas en función de diferentes características como es la práctica clínica del especialista y el acceso real a las bases de datos (Bossaer et al. 2017).

Se puede apreciar la existencia de cierto consenso en las interacciones relacionadas con los IBP o los antidepresivos, aunque la clasificación varía de moderada a potencialmente grave en función de la base de datos. Sin embargo, hay otras interacciones que sólo son detectadas por una de las aplicaciones como las interacciones con metamizol detectadas por Lexi-Interact Online® con una clasificación de X debido al riesgo de agranulocitosis y aplasia medular. Este hecho ya fue advertido en el estudio publicado por Díaz Carrasco et al. en 2018.

También la interacción entre los antineoplásicos orales y el alopurinol, que sólo es descrita por la base de datos Medinteract® y documentada en la ficha técnica de capecitabina.

Por tanto, al llevar a cabo el análisis mediante tres bases de datos diferentes, se aprecia la diferencia en el número de interacciones detectadas y los fármacos no antineoplásicos que interaccionan con los citostáticos orales. Existe cierto consenso en los fármacos antineoplásicos que más intervienen en la aparición de interacciones. Se puede ver como capecitabina, enzalutamida o algunos ITK son los antineoplásicos mayoritarios, lo que concuerda con los estudios que se han ido describiendo anteriormente.

En la tercera parte de la tesis, se intenta determinar la importancia de intervenir en el momento en el que se detecta la potencial interacción farmacológica, evitando la aparición de toxicidades o, por el contrario, pérdidas de eficacia del antineoplásico que lleven a una progresión precoz y a un fracaso de la línea terapéutica.

En el subgrupo analizado de manera prospectiva se observó una mejora de la toxicidad atribuida al antineoplásico al detectar una interacción farmacológica que estaba aumentando su efecto.

En otro de los pacientes se detectó la interacción antes de comenzar con el tratamiento antineoplásico, evitando así una pérdida de eficacia o una aparición anticipada de efectos adversos consecuencia del aumento de las concentraciones plasmáticas del antineoplásico por la interac-

ción con alguno de los tratamiento domiciliarios.

En el grupo seleccionado en base a los criterios expuesto en el punto VI.6 del material y método, se llevó a cabo un análisis prospectivo de las potenciales interacciones que se podían detectar y de la posible intervención realizada.

La detección de una posible interacción fue menor que en algunos de los estudios publicados (30%) y los pacientes presentaron, en su mayoría, una única interacción. Eso se puede explicar por la reducida muestra de pacientes, al tratarse de un proyecto piloto de pocos meses de duración.

Los fármacos antineoplásicos implicados en las interacciones fueron: Afatinib, capecitabina, dabrafenib, imatinib y trifluridina/tipiracilo. Estos fármacos concuerdan con los estudios publicados, siendo en su mayoría antineoplásicos clasificados como ITK.

La medicación concomitante también se relacionaba con los estudios publicados, destacando el uso de IBP o analgésicos.

Las bases de datos utilizadas en este grupo piloto fueron las mismas que en el resto de la población de estudios: Medinteract®, Botplus® y Lexi-interact online®. Se observa la misma variabilidad entre ellas de forma que Lexi-interact online® detecta el 100% de las interacciones estudiadas en este grupo piloto mientras que Botplus® y Medinteract® detectan un 50% y un 17% respectivamente.

Respecto a la gravedad de las interacciones detectadas, varía la clasificación entre moderada y grave dependiendo del tipo de aplicaciones pero, es cierto que todas determinan la importancia de modificar la terapia para evitar fallos en el tratamiento antineoplásico.

A raíz de este estudio puede quedar argumentada la susceptibilidad y el riesgo que presenta la población de pacientes con cáncer de sufrir una interacción farmacológica. Sin embargo, este elevado riesgo no se traduce en un mayor estudio y conocimiento de estos pacientes.

Es fundamental aludir al trabajo multidisciplinar de todos los profesionales sanitarios que están en contacto directo con estos pacientes para conseguir una mayor prevención y detección de estas interacciones farmacológicas. El abordaje multidisciplinar y poner los conocimientos de todos los profesionales al servicio del paciente es fundamental para conseguir los objetivos relacionados con las interacciones farmacológicas y la mejora de la calidad de vida.

El estudio de Mulkerin et al. determina que la quimioterapia oral requiere un enfoque y unas habilidades distintas a las que estamos acostumbrados con la quimioterapia intravenosa ya que se plantean desafíos relacionados con la seguridad del paciente. En este aspecto, se concluye que la visión multidisciplinar puede mejorar la seguridad en el ámbito de la quimioterapia oral y ayudar al desarrollo de metodología específica para su manejo.

A través de los estudios publicados, se puede reconocer la población con mayor riesgo e intervenir sobre ella de forma eficaz. El conocimiento de las bases de datos y su integración en los sistemas de prescripción electrónica pueden llevar a una mejora de la detección de interacciones que realmente supongan un riesgo añadido en la terapia de los pacientes.

Con este fin debemos ser capaces de seleccionar la base de datos sobre interacciones farmacológicas más adecuada y contribuir a su implementación en los sistemas de prescripción electrónica para conseguir una catalogación de las interacciones farmacológicas en práctica clínica asistencial y reducir el número de falsas alertas.

Todo este proceso no es simple pero es fundamental para evitar riesgos y conseguir que los pacientes se beneficien de una terapia farmacológica eficaz y segura (Girona Brumós et al. 2014).

IX. CONCLUSIONES

IX. CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos, se puede concluir que:

- Los pacientes oncológicos son un grupo muy susceptible de sufrir interacciones farmacológicas debido al alto número de fármacos que requieren para tratar su diagnóstico oncológico. Esto, asociado a la medicación de soporte necesaria para paliar los efectos secundarios y la medicación habitual debido a la presencia de patología concomitante, provoca que las probabilidades de interacciones farmacológicas aumenten de forma exponencial.
- Los resultados obtenidos indican que el 54,6% de los pacientes presentan interacciones con algún antineoplásico. Esto es indicativo de la importancia que tiene la detección de las interacciones en el inicio de tratamiento.
- Los antineoplásicos que más intervienen son capecitabina, enzalutamida, dabrafenib, pazopanib y gefitinib. Por el contrario, alectinib, axitinib, topotecan o nintedanib no están implicados en ninguna interacción en el estudio realizado.
- Según el subgrupo terapéutico, los fármacos que más interaccionan son los análogos de pirimidinas, entre ellos capecitabina. Este antineoplásico se prescribe de forma muy habitual en el tratamiento de múltiples tipos de cáncer. El otro subgrupo implicado son los ITK, fármacos ampliamente prescritos en los últimos años por el avance que ha supuesto en el tratamiento del cáncer, pero que no están exentos de efectos adversos y son partícipes de múltiples interacciones farmacológicas.
- Respecto a la medicación concomitante, destacan los fármacos pertenecientes a los grupos del tracto alimentario, cardiovascular y sistema nervioso. En especial destacan los IBP, en concreto omeprazol, las estatinas y los fármacos anticoagulantes como el acenocumarol.
- La mayoría de las interacciones detectadas son de tipo farmacocinético. Se observa una mayor relevancia de las interacciones relacionadas con el metabolismo y la absorción de los fármacos.
- El análisis realizado en función de la base de datos revela las diferencias que existen entre ellas a la hora de detectar determinadas interacciones. Parece evidente la necesidad de consensuar la relevancia de las interacciones en la práctica clínica diaria y las bases de datos que permiten una mayor detección de las mismas.
- La intervención realizada en el grupo de seguimiento permitió detectar precozmente las posibles interacciones y modificar el tratamiento farmacológico de los pacientes evitando posibles efectos adversos. Con la detección precoz se puede conseguir un mejor resultado del antineoplásico en cuestión durante un período de tiempo más prolongado.
- La colaboración entre oncólogos y farmacéuticos a través de proyectos de consultas conjuntas se manifiesta como fundamental para conseguir un abordaje multidisciplinar y un mayor seguimiento de los pacientes.

X. BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFÍA

Acuña Vega A, Díaz Redondo T, Marín Pozo J.F. Cáncer colorrectal. En: Morillo Verdugo, R, Díaz Navarro J, Molina Cuadrado E, Martínez de la Plata JE editores. Herramientas clave en el manejo de la Farmacoterapia para el residente de cuarto año de Farmacia Hospitalaria. Capítulo 31. SEFH. Madrid. 2014. P 435-446.

Agencia Europea del Medicamento (AEM). Ficha técnica Abiraterona.
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_es.pdf [Consultada 2 octubre de 2018].

Agencia Europea del Medicamento (AEM). Ficha técnica Afatinib.
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002280/WC500152392.pdf [Consultada 19 septiembre de 2018].

Agencia Europea del Medicamento (AEM). Ficha técnica Alectinib.
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216136901/anx_136901_es.pdf. [Consultada 19 septiembre de 2018].

Agencia Europea del Medicamento (AEM). Ficha técnica Axitinib.
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120903123691/anx_123691_es.pdf [Consultada 24 de mayo de 2019].

Agencia Europea del Medicamento (AEM). Ficha técnica Capecitabina.
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf [Consultada 19 septiembre de 2018].

Agencia Europea del Medicamento (AEM).Ficha técnica Ceritinib.
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003819/WC500187504.pdf [Consultada 19 septiembre de 2018].

Agencia Europea del Medicamento (AEM). Ficha técnica Crizotinib.
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121023124213/anx_124213_es.pdf [Consultada 19 septiembre de 2018].

Agencia Europea del Medicamento (AEM). Ficha técnica Dabrafenib.
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141121130071/anx_130071_es.pdf [Consultada 2 octubre de 2018].

Agencia Europea del Medicamento (AEM). Ficha técnica Enzalutamida.
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_es.pdf [Consultada 2 octubre de 2018].

Agencia Europea del Medicamento (AEM). Ficha técnica Erlotinib.
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf [Consultada 19 septiembre de 2018].

Agencia Europea del Medicamento (AEM). Ficha técnica Everólimus.

[http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product Information/human/001038/WC500022814.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf) [Consultada 19 septiembre de 2018].

Agencia Europea del Medicamento (AEM). Ficha técnica Gefitinib.

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009062459389/anx_59389_es.pdf [Consultada 19 septiembre de 2018].

Agencia Europea del Medicamento (AEM). Ficha técnica Imatinib.

[http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product Information/human/000406/WC500022207.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf) [Consultada 19 septiembre de 2018].

Agencia Europea del Medicamento (AEM). Ficha técnica Lapatinib.

[http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product Information/human/000795/WC500044957.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000795/WC500044957.pdf) [Consultada 19 septiembre de 2018].

Agencia Europea del Medicamento (AEM). Ficha técnica Nintedanib.

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141121130020/anx_130020_es.pdf [Consultada 19 septiembre de 2018].

Agencia Europea del Medicamento (AEM). Ficha técnica Olaparib.

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141216130230/anx_130230_es.pdf [Consultada 19 septiembre de 2018].

Agencia Europea del Medicamento (AEM). Ficha técnica Palbociclib.

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161109136168/anx_136168_es.pdf [Consultada 19 septiembre de 2018].

Agencia Europea del Medicamento (AEM). Ficha técnica Pazopanib.

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/votrient-epar-product-information_es.pdf [Consultada 4 octubre de 2018].

Agencia Europea del Medicamento (AEM). Ficha técnica Regorafenib.

[http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product Information/human/002573/WC500149164.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002573/WC500149164.pdf) [Consultada 19 septiembre de 2018].

Agencia Europea del Medicamento (AEM). Ficha técnica Sorafenib.

[http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product Information/human/000690/WC500027704.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf) [Consultada 19 septiembre de 2018].

Agencia Europea del Medicamento (AEM). Ficha técnica Sunitinib.

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160211134124/anx_134124_es.pdf [Consultada 5 octubre de 2018].

Agencia Europea del Medicamento (AEM). Ficha técnica Temozolomida.

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150527131802/anx_131802_es.pdf [Consultada 5 octubre de 2018].

Agencia Europea del Medicamento (AEM). Ficha técnica Topotecan. [http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product Information/human/000123/WC500051542.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000123/WC500051542.pdf) [Consultada 19 septiembre de 2018].

Agencia Europea del Medicamento (AEM). Ficha técnica Trametinib. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160816135479/anx_135479_es.pdf [Consultada 5 octubre de 2018].

Agencia Europea del Medicamento. Ficha técnica Trifluridina/tipiracilo. [http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product Information/human/003897/WC500206246.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003897/WC500206246.pdf) [Consultada 19 septiembre de 2018].

Agencia Europea del Medicamento (AEM). Ficha técnica Vinorelbina. https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/65979/65979_ft.pdf [Consultada 19 septiembre de 2018].

Aguilella Vizcaíno MJ. Atención farmacéutica hospitalaria en pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales. [Tesis doctoral]. Madrid. Universidad Complutense de Madrid. 2014.

Alarcón-Payer C, Jiménez Morales A, Calleja Hernández MA. Manejo del dolor oncológico. En: Morillo Verdugo, R, Díaz Navarro J, Molina Cuadrado E, Martínez de la Plata JE editores. Herramientas clave en el manejo de la Farmacoterapia para el residente de cuarto año de Farmacia Hospitalaria. Capítulo 27. SEFH. Madrid. 2014. P 375-391.

Alcalá Sanz A, Marín Pozo J.F, López Leyva P. Cáncer de mama. En: Morillo Verdugo, R, Díaz Navarro J, Molina Cuadrado E, Martínez de la Plata JE editores. Herramientas clave en el manejo de la Farmacoterapia para el residente de cuarto año de Farmacia Hospitalaria. Capítulo 30. SEFH. Madrid. 2014. P 421-433.

Aldaz Pastor A, Porta Oltra B. Interacciones farmacológicas de la terapia oncológica. En: Girona Grumós L, editores. Introducción a las interacciones farmacológicas. Capítulo 4. 1ª Ed. Madrid. 2012. SEFH. P 132-183.

Almenar D, Bernárdez B, Carrasco JJ, Climente M, Esteban M, Fluixá C et al. Continuidad asistencial del paciente con antineoplásicos orales. En: Jiménez Torres, V editores. Real Academia Nacional de Farmacia. 1ª Ed. Valencia. 2015.

Bastida C, Grau A, Márquez M, Tuset M, De Lazzari E, Martínez E et al. Polypharmacy and potential drug-drug interactions in an HIV-infected elderly population. *Farm Hosp* 2017. 4(5):618-624.

Beamud Cortés M, Torregrosa Maicas, MD. Cáncer de próstata y cáncer de testículo. Servicio de Urología y Servicio de Oncología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia. Módulo 1.5. Máster Propio en Oncología Farmacéutica. 6ª Edición. 2018. Universidad de Valencia.

Bjerrum L, Andersen M, Petersen G, Kragstrup J. Exposure to potential drug interactions in primary health care. *Scand J Prim Health Care*. 2003.21:153-158.

Blasco A, Caballero C. Toxicidad de los tratamientos oncológicos. SEOM 2013. [Consultado 16 de mayo de 2019] <https://seom.org/115-informacion-al-publico-guia-de-tratamientos/efectos-secundarios-de-la-quimioterapia>

Bonafont i Pujol X, Costa i Pagès J. Adherencia al tratamiento farmacológico. Sanitat. 2004. 16(3).

Bosch Roig C, Vicent Verge JM. Cáncer de colon y recto. Servicio de Oncología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. Módulo 1.3. Máster Propio en Oncología Farmacéutica. 6ª Edición. 2018. Universidad de Valencia.

Bossaer JB, Thomas CM. Drug interaction database sensitivity with oral antineoplastics: An exploratory analysis. Journal Of Oncology Practice. 2017.13(3)217-222.

Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, Brors O, Hilbert T. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. J Intern Med 2001.250:327-341.

Burnett-Hartman A, Newcomb P, Potter J. Infectious agents and colorectal cancer: a review of Helicobacter pylori, Streptococcus bovis, JC virus and human papillomavirus. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.2008;17(11)2970-2979.

Cajaraville G, Carreras M.J., Massó J. Tamés M.J. Oncología. En: Gamundi Planas editores. Farmacia Hospitalaria. Tomo 1. Capítulo 14. SEFH. Madrid. 2002 P 1172-1226.

Campo JM. Cáncer de ovario. SEOM 2017. [Consultado el 15 de mayo de 2019]. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/ovario>

Campos Cervera J, Cabrera Espinós E. Cáncer esófago-gástrico. Servicio de Oncología. Hospital Arnau de Vilanova Valencia. Módulo 1.7. Máster Propio en Oncología Farmacéutica. 6ª Edición. 2018. Universidad de Valencia.

Caribé RA, Chave GR, Pocognoni JD, Souza IA. Potenciales interacciones medicamentosas en pacientes con sepsis internados en la unidad de terapia intensiva. Farm Hosp 2013;37(5):383-387.

Carmona Bayonas A, Jiménez Fonseca P. Cuidados continuos: Cuidados de soporte y paliación. SEOM 2013. [Consultado el 16 de mayo de 2019]. <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/cuidados-de-soporte>

Carrascosa Lloret V, Molins Palau C. Cáncer de vejiga y cáncer de riñón. Servicio de Urología y Servicio de Oncología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia. Módulo 1.6. Máster Propio en Oncología Farmacéutica. 6ª Edición. 2018. Universidad de Valencia.

Carreras MJ, Bernal C, Monterde J. Nuevas estrategias terapéuticas en el tratamiento del cáncer. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Vall d'Hebron. 2012. Formación continuada para farmacéuticos de hospital. Tema 1.4 Cursos Ferrer.

Casado Abad G, Espinosa Arranz E, Herrero Ambrosi A. Melanoma. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Paz. Curso Online de formación en oncohematología. Madrid. SEFH. 2016.

Chen V, Lemos M, Hunter N, Badry N, Lemos J. Concomitant use of capecitabine and proton pump inhibitors - Is it safe?. 2019. J Oncol Pharm Practice. <https://doi.org/10.1177%2F1078155219846952>.

Chu E, DeVita V. Cancer Chemotherapy drug manual. 1ªEd. Estados Unidos. Jones&Bartlett Learning. 2016.

Cobos M. Cáncer de pulmón. SEOM 2017. [Consultado el 15 de mayo de 2019]. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-pulmon>

Cortiñas Villazón L, Carvajales Álvarez M, Lozano Blázquez A. Manejo del paciente oncológico. En: Poveda Andrés JL, Martínez de la Plata JE, Calleja Hernández MA editores. Guía rápida de farmacia hospitalaria. Tomo 1. Capítulo 11. SEFH. Madrid. 2014. P 193-214.

Díaz-Carrasco MS, Almanche-Rivadeneira M, Tomás-Luis A, Pelegrín-Montesino S, Ramírez-Roig C, Fernández-Ávila JJ. Estudio observacional sobre interacciones farmacológicas en pacientes oncológicos ingresados. Farm Hosp 2018;41(1):10-15.

Díaz-Rubio E. Nuevas dianas terapéuticas en cáncer: Fármacos frente a los receptores de tirosina quinasa. Hospital Clínico San Carlos. 2007. Madrid.

Domingo del Pozo S, Santaballa Bertrán A. Tumores ginecológicos. Servicio de Ginecología y Servicio de Oncología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. Módulo 1.6. Máster Propio en Oncología Farmacéutica. 6ª Edición. 2018. Universidad de Valencia.

Fernández de Palencia Espinosa MA, Díaz Carrasco MS, Alonso Romero JL, et al. Potencial drug-drug interactions in oncological adult inpatients at a Spanish hospital: epidemiology and risk factors. Int J Clin Pharm 2015;37:1021-7.

Ferriols Lisart R, Ferriols Lisart F, Alós Albiñana M, Magraner Gil J. Calidad de vida en oncología clínica. Farm Hosp. 1995; 19 (6): 315-322.

Flórez J. Farmacología Humana. En: Elsevier Masson editores. 5ªEd. Barcelona. 2008.p.1521.

Gallego Plazas J. Cáncer de hígado. SEOM 2017. [Consultado el 15 de mayo de 2019]. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/higado>

Gebbia V, Bellavia G, Ferràù F, Valerio MR. Adherence, compliance and persistence to oral antineoplastic therapy: a review focused on chemotherapeutic and biologic agents. Drug Saf. 2012. 11: S49-S59.

Gil Raga M, Tarazona Llaveró N. Cáncer de páncreas, hígado y vías biliares. Servicio de Oncología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. Módulo 1.3. Máster Propio en Oncología Farmacéutica. 6ª Edición. 2018. Universidad de Valencia.

Girona Brumós L, Juárez Giménez JC, Lalueza Groto P. Interacciones farmacológicas: un reto profesional. *Farm Hosp* 2014.38(3):151-153.

Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med* 2001;14:447-50.

González del Alba A, Lázaro Quintela M. Cáncer de próstata. SEOM 2017. [Consultado el 15 de mayo de 2019]. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/prostata>

Grávalos C, González Flores E. Cáncer de colon y recto. SEOM 2017. [Consultado el 15 de mayo de 2019]. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/colon-recto>

Grávalos C, González Flores E. Cáncer gástrico. SEOM 2017. [Consultado el 15 de mayo de 2019]. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/estomago>

Green J, Amoyal N, Nisotel L, Fishbein J, Macdonald J, Stagl J, et al. A systematic review of adherence to oral antineoplastic therapies. *The oncologist*. 2016. 21:354-376.

Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica (GEDEFO). Documento de consenso sobre el uso de Antineoplásicos orales. SEFH. 2009.

Guillén Ponce C, Molina Garrido MJ. Qué es, cómo funciona y tipos de quimioterapia. SEOM 2015. [Consultado el 16 de mayo de 2019]. <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/que-es-como-funciona-y-tipos-de-quimioterapia>

International Agency for Research on Cancer. Latest global cancer data. World Health Organization. 2018. [Consultado 15 de mayo de 2019]. https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/pr263_E.pdf

Kohler GI, Bode-Boger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Boger RH. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in hospital treatment and relation to multiple drug use. *Clin Pharmacol Ther* 2000. 38:504-13.

Lamas Díaz MJ, Bernárdez Ferrán B. El farmacéutico en las unidades de onco-hematología. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. 2010. Formación continuada para farmacéuticos de hospital IV. Tema 3.4 Cursos Ferrer.

Leeuwen RWF, Brundel DHS, Neef C, Gelder T, Mathijssen RHJ, Burger DM, Jansman GA. Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drug. *British Journal of Cancer*. 2013. 108:1071-1078.

Leeuwen RWF, Jansman FGA, Bernt PMLA, Man F, Piran F, Vincenten I et al. Drug-drug interactions in patients treated for cancer: a prospective study on clinical interventions. *Annals of oncology*. 2015. 26:992-997.

Leeuwen RWF, Swart EL, Boom FA, Schuitenmaker MS, Hugtenburg JG. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among ambulatory cancer patients: a prevalence study using an advanced screening method. *BMC Cancer*. 2010. 10:679.

Levêque D, Duval C, Poulat C, Palas B, Aatmani A, Dory A et al. Mécanismes des interactions pharmacocinétiques impliquant les agents anticancéreux oraux. *Bull Cancer* 2015; 102:65-72.

Lling Teo Y, Kiat Ho H, Chan A. Metabolism-related pharmacokinetic drug-drug interactions with tyrosine kinase inhibitors: current understanding, challenges and recommendations. *Br. J Clin Pharmacol* 79(2):241-253.

Liñana Granell C, Ferrando Piqueres R, Álvarez Martín T, Mendoza Aguilera M, García Martínez T, Montañes Pauls B. Riesgo de interacciones farmacológicas en pacientes polimedicados en tratamiento con inhibidores de la tirosinasa. *Rev OFIL* 2018;28(2):122-128.

Lluch Hernández A, Bermejo de las Heras B. Cáncer de mama. Catedrático de Universidad (Departamento de medicina) y Servicio de Hematología y Oncología. Hospital Clínico Universitario. Valencia. Módulo 1.1. Máster Propio en Oncología Farmacéutica. 6ª Edición. 2018. Universidad de Valencia.

López Doldán MC, Varela Correo JJ. Manejo del dolor. En: Poveda Andrés JL, Martínez de la Plata JE, Calleja Hernández MA editores. Guía rápida de farmacia hospitalaria. Tomo 1. Capítulo 6. SEFH. Madrid. 2014. P 103-121.

López Vallejo J.F, Díaz Navarro J. Cáncer de pulmón. En: Morillo Verdugo, R, Díaz Navarro J, Molina Cuadrado E, Martínez de la Plata JE editores. Herramientas clave en el manejo de la Farmacoterapia para el residente de cuarto año de Farmacia Hospitalaria. Capítulo 32. SEFH. Madrid. 2014. P 447-455.

Macarulla T. Cáncer de páncreas. SEOM. 2017. [Consultado 15 de mayo de 2019]. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/pancreas>

Maestu Maiques I, Martín Ureste M. Cáncer de pulmón. Servicio de Oncología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia. Módulo 1.2. Máster Propio en Oncología Farmacéutica. 6ª Edición. 2018. Universidad de Valencia.

Marcos Rodríguez JA, Portero Frías MA. Interacciones farmacológicas de los inhibidores de la tirosinasa en leucemia mieloide crónica. 1 Ed. Sevilla. Junta de Andalucía. 2014.

Marcos Rodríguez JA, Sánchez Sánchez E, Vicente Baz D. Guía de interacciones farmacológicas en cáncer renal. 1 Ed. Sevilla. Junta de Andalucía. 2014.

Martínez Jáñez, N. Melanoma. SEOM. 2017. [Consultado 16 de mayo de 2019]. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/melanoma>

Minh VL, McCart GM, Tsourounis C. An assessment of freeonline drug-drug interaction screening programs (DSPs). *Hospital Pharmacy*. 2003;31:17-22.

Mulkerin D, Bergsbaken J, Fischer J, Mulkerin M, Bohler A, Mably M. Multidisciplinary optimization of oral chemotherapy delivery at the university of Wisconsin carbone cancer center. *American Society of Clinical Oncology*, 2016. 10(12):912-923.

Muñoz Carmona DM, Faga Cantamessa C, Márquez García-Salazar M, Gómez Millán J, Bayo E. Nuevas perspectivas en el tratamiento paliativo del glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico recidivado con implantes de carmustina. *Oncología*. 2005; 28(5):249-257.

Olivera Fernández R, Fernández Ribeiro F, Pineiro Corrales, G Crespo Diz C. Adherencia a tratamientos antineoplásicos orales. *Farm. Hosp*. 2014. 38: 475-481.

Peralta ML, Carvajal P. Adherencia al tratamiento. *Rev. Cent. Dermatol. Pascua*. 2008. 17(3).

Pérez Segura, P. Tumores cerebrales. SEOM. 2017. [Consultado 16 de mayo de 2019]. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/tumores-cerebrales>

Porta Oltra B, Rosique D. Terapia antineoplásica. Efectos adversos de la quimioterapia. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. Módulo 3.5. Máster Propio en Oncología Farmacéutica. 6ª Edición. 2018. Universidad de Valencia.

Puente J, Velasco G. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla?. SEOM. 2017. [Consultado 15 de mayo de 2019]. <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>

Ratain M, Parsad S. Drug-Drug interactions with oral antineoplastic agents. *JAMA Oncology*. 2017;3(6)736-737.

Red Española de Registro del Cáncer (REDECAN). Estimación de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Octubre 2014.

Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimación de la incidencia del cáncer en España. Enero 2019.

Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimación de la incidencia del cáncer en España. Enero 2020.

Rentero Redondo L, Garrido Ameigeiras MR, Pérez Puente P, Rivero Cava S, Martín Cillero T, Gómez Espárrago M. Análisis de interacciones medicamentosas entre el tratamiento oncológico oral y la medicación domiciliar. *Abst N° 952 Farm Hosp 2013 (suppl 1)65-4*.

Ribed Sanchez A. Programa de seguimiento farmacoterapéutico en pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales. [Tesis doctoral]. Madrid. Universidad Complutense de Madrid. 2015.

Riechelmann RP, Moreira F, Smaletz O, Saad ED. Potencial for drug interactions in hospitalized cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005;56:289-290.

Riechelmann RP, Tannock IA, Wang L, Saad ED, Taback NA, Krzyzanowska MK. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:592-600.

Riu-Viladoms G, Carcelero San Martín E, Martín-Conde MT, Creus N. Drug interactions with oral antineoplastic drugs: The role of the pharmacist. *Eur J Cancer Care*. 2019;28:12944.

Rodríguez Moreno JF. Cáncer de vejiga. SEOM 2017. [Consultado el 15 de mayo de 2019]. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/vejiga>

Rodríguez Terol A, Caraballo MO, Palma D, Santos-Ramos B, Molina T, Desongles T. Calidad estructural de las bases de datos de interacciones. *Farm Hosp* 2009; 33(3):134-46.

Rosholm JU, Bjerrum L, Hallas J, Worm J, Gram LF. Polypharmacy and the risk of drug-drug interactions among danish elderly. *Dan Med Bull* 1998;45:210-3.

Sala M.L, Blanco B, Pérez M, Pérez M. Hematología Clínica. En: Gamundi Planas editores. *Farmacia Hospitalaria*. Tomo 1. Capítulo 10. SEFH. Madrid. 2002 P 1031-1076.

Sánchez-Gómez E, Arco Prados Y. Revisión de las interacciones farmacológicas de los fármacos antineoplásicos orales dispensados en un servicio de farmacia. *Farm Hosp*. 2014; 38(4). 338-363.

Santaballa Bertrán A. Cáncer de mama. SEOM 2017. [Consultado el 15 de mayo de 2019]. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama>

Seoane González B. TNM. Escala de estadiaje del cancer. 2003. *Medicina Interna*. CHU Juan Canalejo. A coruña. [Consultado el 24 de mayo de 2019]. <https://meiga.info/escalas/TNM.pdf>

Singh H, Singh B. Drug-drug interactions in cancer chemotherapy. An observational study in a tertiary health care center. *Drug Metabol Pers Ther* 2017;32(4):219-223.

Smelick GS, Heffron TP, Chu L, Dean B, West DA, DuVall SL et al. Prevalence of acid-reducing agents (ARA) in cancer populations and ARA drug-drug interactions potential for molecular targeted agents in clinical development. *Mol Pharm* 2013. 10:4055-62.

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Base de datos Medinteract. 2019. <https://www.sefh.es/recursos-iniciativas-socios-medinteract.php>

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2018.


Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2020.

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Cuidados en el paciente oncológico. 2013. Colección oncovida. https://seom.org/seomcms/images/stories/.../folleto_n10.pdf

Up to date. 2018. https://www.uptodate-com.ses.al7.csinet.es/drug-interactions/?source=responsive_home#di-disclaimer [Consultado 5 de octubre de 2018].

XI. ANEXOS

Anexo 2:



Servicios de Farmacia Hospitalaria y Oncología Médica

RECOMENDACIONES GENERALES.

EL PACIENTE AÑADIRÁ A SU MEDICACIÓN HABITUAL:

- Si náuseas o vómitos, Yatrox (Ondansetron®) 8 mg cada 12 h vo los tres primeros días tras la quimioterapia (ojo porque estríñe) (H. de día)
- Si persisten náuseas o vómitos, Primperan (Metoclopramida®) vo cada 8 h 1 comp. (Receta)
- Si diarrea, dieta astringente, suero oral y Fortasec (Loperamida®) 1 cápsula después de cada deposición (máximo 6 al día)
- Si estreñimiento, Movicol (Macrogol®) sobres, dosis máxima 2-2-2 al día
- Si llagas o inflamación de la boca, Mycostatin (Nistatina® enjuagues y tragar cada 8 h vo (Receta)
- Si descamación o sequedad cutánea, cremas/pomadas con urea.
- Evitar radiación solar directa, y en caso de exposición, aplicarse Crema solar con factor d Protección 50+.

CUÁNDO HAY QUE ACUDIR AL MÉDICO DE FORMA URGENTE

Debe acudir, sin demora, a Urgencias si entre ciclo y ciclo aprecia:

- **FIEBRE MAYOR O IGUAL A 38°C QUE NO CEDE TRAS LA TOMA DE PARACETAMOL DE 1 G VO, ACUDIRÁ A URGENCIAS**, sobre todo si se acompaña de tos con expectoración purulenta, fatiga, dolor o hemorragia al orinar, inflamación de la zona del catéter o cualquier otro síntoma asociado con deterioro de su situación general.
 - Aparición de hematomas y/o hemorragias sin traumatismo previo o traumatismo mínimo.
 - Pérdida de fuerza o sensibilidad en un brazo o pierna de forma súbita
 - Pérdida de conocimiento.
 - Aparición de fatiga intensa de forma súbita.
 - Aparición de taquicardias.
 - Vómitos o diarrea importantes y persistentes que no ceden con el tratamiento médico recomendado.
- Mucositis que le impida ingerir alimentos blandos o incluso líquidos.

