



10 TEMAS CANDENTES EN farmacia oncohematológica

Coordinadores:

Miguel Ángel Calleja Hernández

Margarita Garrido Siles

Ana Lozano Blázquez

José Manuel Martínez Sesmero

M^a Estela Moreno Martínez





10 TEMAS CANDENTES EN farmacia oncohematológica

*Asunción Albert Marí, María Dolores Alvarado Fernández,
Begoña Barragán García, Beatriz Bernárdez Ferrán,
Bàrbara Boyeras Vallespir, Miguel Ángel Calleja Hernández,
Margarita Garrido Siles, Fernando Gutiérrez Nicolás,
Ana Lozano Blázquez, José Antonio Marcos Rodríguez,
José Manuel Martínez Sesmero, Clara Martorell Puigserver,
M^a Estela Moreno Martínez, Ana Moya Gil,
María Micaela Viña Romero, Isabel Zapico García,
Julio Zarco Rodríguez*



© IPSEN PHARMA S.A. y SEFH

Este documento ha sido financiado por Ipsen. La conclusiones, interpretaciones y opiniones en él, corresponden exclusivamente a los autores. Ipsen declina cualquier responsabilidad sobre el contenido del material.

Editado por Edikamed Rosselló, 186 - 08008 Barcelona www.edikamed.com

Impreso por: CGA

ISBN: 978-84-09-05725-2

Depósito legal: M-33637-2018

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita del Copyright, la reproducción parcial o total de esta obra. Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a EdikaMed S.L., o a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar, escanear o hacer copias digitales de algún fragmento de esta obra.

Prólogo

La especialidad de Farmacia Hospitalaria ha vivido una gran transformación desde sus comienzos, mejorando tanto en sus funciones logísticas como en las tecnológicas e incorporando, de forma gradual con un crecimiento exponencial, las actividades más clínicas y cercanas al paciente.

En esta transformación, sin duda, la farmacia oncohematológica es un claro ejemplo de superespecialización (subespecialización), liderado por el grupo de farmacia oncológica de la SEFH (Gedefo) se ha mejorado la formación y capacitación de los profesionales de farmacia hospitalaria, creando un cuerpo de conocimiento que está permitiendo mejorar la asistencia a los pacientes y tener un papel muy importante en la atención al paciente oncohematológico.

Esta área es, sin duda, la que mayor grado de innovación terapéutica está teniendo en estos momentos y en esta obra se destacan los 10 aspectos en los que el cambio está siendo más relevante y para los que nos debemos preparar en los próximos años. La individualización de la terapia, inherente a nuestra profesión, la mejora de los procesos, conciliación de los tratamientos, la seguridad y trazabilidad de los tratamientos son algunos de los temas que se destacan. Añadimos a todos estos, los que hacen que el paciente sea más protagonista aún y sus preferencias, su calidad de vida con la humanización de la asistencia, los resultados reportados por el propio paciente y la activación de los mismos haciendo que sean protagonistas y se impliquen más aún como un agente sanitario más en los mejores resultados en salud.

Agradezco mucho a los autores todo el esfuerzo que han realizado para sintetizar todo el conocimiento y la experiencia en cada uno de los capítulos así como al equipo coordinador por todo el trabajo de priorización de temas de presente-futuro, de selección de autores y revisión de documentos. También quiero agradecer a Ipsen por apostar por la formación del farmacéutico de hospital y a nuestro equipo de la secretaría de la SEFH por su apoyo incondicional en el apoyo a que las grandes ideas se conviertan en proyectos de éxito que permitan que mejoremos la formación de los farmacéuticos de hospital y el nivel de excelencia de nuestros servicios de farmacia.

A ti, lector de la obra, te deseo que la lectura de este documento te cambie como me ha pasado a mí y permita que mejores tu práctica asistencial y con ella los resultados de salud de los pacientes que atendemos.

Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández
Hospital Universitario Virgen Macarena
Presidente SEFH

01



Clara Martorell Puigserver
Board Certified Oncology Pharmacist. Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitari Son Espases



Bàrbara Boyeras Vallespir
Board Certified Oncology Pharmacist. Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitari Son Espases

04



M^a Estela Moreno Martínez
Board Certified Oncology Pharmacist. Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

02



Asunción Albert Marí
Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia



Ana Moya Gil
Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

05



Fernando Gutiérrez Nicolás
Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Tenerife



María Micaela Viña Romero
Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Tenerife

03



Ana Lozano Blázquez
Directora UGC de Farmacia. Hospital Universitario Central. Asturias



Isabel Zapico García
Farmacéutica Especialista UGC de Farmacia. Hospital Universitario Central. Asturias

06



**José Antonio
Marcos Rodríguez**

*Farmacéutico
Especialista
Farmacia
Hospitalaria.
Servicio de
Farmacia. H. U.
Virgen Macarena.
Sevilla*



**María Dolores
Alvarado
Fernández**

*Farmacéutica
Especialista
Farmacia
Hospitalaria.
Servicio de
Farmacia. H. U.
Virgen Macarena.
Sevilla*

08



**Beatriz
Bernárdez Ferrán**

*Board Certified Oncology Pharmacist.
Unidad de Farmacia Oncológica.
Servicio de Farmacia.
Complejo Hospitalario Universitario
de Santiago de Compostela*



**Miguel Ángel
Calleja Hernández**

*Jefe de Servicio
de Farmacia.
H. U. Virgen
Macarena.
Sevilla*

09



**José Manuel
Martínez Sesmero**

*Jefe del Servicio
de Farmacia
del Hospital Clínico
San Carlos. Madrid*

07



**Margarita
Garrido Siles**

*Board Certified Oncology Pharmacist.
Farmacéutica Especialista en
Farmacia Hospitalaria.
Unidad de Farmacia Oncológica.
Hospital Costa del Sol. Marbella*

10



**Julio
Zarco Rodríguez**

*Director del área
de personalización
de la atención
sanitaria y RSC
Hospital Clínico San
Carlos. Presidente
Fundación
HUMANS*



**Begoña
Barragán García**

*Presidenta de
AEAL, Asociación
de Afectados por
Linfoma, Mieloma
y Leucemia y del
Grupo Español
de Pacientes con
Cáncer (GEPAC)*

5-FU	5-Fluorouracilo
APEAS	Seguridad del paciente en atención primaria
ASHP	<i>American Society of Health-System Pharmacists</i>
AUC	Área bajo la curva
CIRS	<i>Charlson Comorbidity Index y Cumulative Illness Rating Scale</i>
C _{MTX}	Concentraciones de metotrexato
CSGA	<i>Cancer-Specific Geriatric Assessment</i>
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
DB	<i>Dose banding</i>
DMT	Dosis máxima tolerada
EM	Error de medicación
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ENEAS	Seguridad del paciente durante la hospitalización
ESPEN	Sociedad Europea de Nutrición Clínica
FC	Farmacocinética
FG	Farmacogenética
GEDEFO	Grupo de Farmacia Oncológica
GWAS	<i>Genome-Wide Association Study</i>
HOPA	<i>Hematology Oncology Pharmacy Association</i>
INSHT	Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo
ISPOR	<i>International Society Outcomes Research and Pharmacoeconomics</i>
ITK	Inhibidores de tirosina quinasa
LMC Ph+	Leucemia mieloide crónica Filadelfia positivo
MAI	<i>Medication Appropriateness Index</i>
MNA	<i>Mini Nutritional Assessment</i>
MPI	Medicamentos potencialmente inapropiados
MTX	Metotrexato
NEHI	<i>New England Healthcare Institute</i>
NIOSH	<i>National Institute for Occupational Safety and Health</i>
OH	Oncohematológico
OSHA	<i>Occupational Safety and Health Administration</i>
PAIPO	Plan de Atención Integral del paciente oncológico
PAM	<i>Patient Activación Measurement</i>
PE	Prescripción electrónica
PRE	<i>Patient Reported Experience</i>
PREM	<i>Patient Reported Experience Measures</i>
PRO	<i>Patient Reported Outcomes</i>
PROM	<i>Patient Reported Outcomes Measures</i>
QOPI	<i>Quality Oncology Practice Initiative</i>
RFID	<i>Radio frequency identification</i>
SAOP2	<i>Senior Adult Oncology Program 2</i>
SC	Superficie corporal
SEFH	Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
SG	Supervivencia global
SLP	Supervivencia libre de progresión
STOPP	<i>Screening Tool for Older People's Prescription</i>
TDM	<i>Therapeutic Drug Monitoring o monitorización farmacoterapéutica</i>
UCPC	Unidad Centralizada de Preparación de Citostáticos
UFC	Unidades de Farmacocinética Clínica
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>
UTP	Unidad de terapia parenteral
VES	<i>Vulnerable Elders Survey</i>
VGI	Valoración Geriátrica Integral

Índice

01 Diseño y circuitos de la Unidad de Farmacia Oncohematológica <i>Clara Martorell Puigserver, Bàrbara Boyeras Vallespir</i>	8
02 Controversias del <i>dose banding</i> o dosis estandarizadas <i>Asunción Albert Marí, Ana Moya Gil</i>	13
03 Sistemas de seguridad, trazabilidad y calidad <i>Ana Lozano Blázquez, Isabel Zapico García</i>	18
04 Farmacocinética: utilidad y nuevos enfoques <i>M^a Estela Moreno Martínez</i>	23
05 Personalización del tratamiento: farmacogenética y marcadores <i>Fernando Gutiérrez Nicolás, María Micaela Viña Romero</i>	29
06 Conciliación interniveles <i>José Antonio Marcos Rodríguez, María Dolores Alvarado Fernández, Miguel Ángel Calleja Hernández</i>	34
07 Valoración del paciente oncohematológico geriátrico <i>Margarita Garrido Siles</i>	39
08 Papel activo del paciente oncohematológico <i>Beatriz Bernárdez Ferrán</i>	46
09 Patient Reported Outcomes, Patient Reported Experience y papel de las aplicaciones móviles (App) <i>José Manuel Martínez Sesmero</i>	52
10 Humanización en la asistencia al paciente oncohematológico <i>Julio Zarco Rodríguez, Begoña Barragán García</i>	57

01

Diseño y circuitos de la Unidad de Farmacia Oncohematológica

Clara Martorell Puigserver
Bàrbara Boyeras Vallespir

Antecedentes

En las Unidades de Farmacia Oncohematológica se manipulan medicamentos peligrosos, clasificados así por sus propiedades carcinogénicas, genotóxicas, teratógenas, con capacidad de producir toxicidad reproductiva, o toxicidad en órganos a dosis bajas.

A pesar de que de forma histórica el grupo más importante de medicamentos peligrosos se consideraban los antineoplásicos, en los últimos años se han incorporado medicamentos con usos muy diversos y que afectan a todo el personal sanitario que se deben tener en cuenta a la hora de definir los circuitos de preparación de este tipo de medicamentos. El término «Medicamento Peligroso» (*Hazard drug*), fue introducido por primera vez por la *American Society of Health-System Pharmacists* (ASHP) en 1990 y posteriormente adoptado por la *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA), siendo utilizado por primera vez por el *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) en su alerta publicada en 2004 para aquellos medicamentos que presentan características de peligrosidad¹. La alerta del NIOSH incluía una lista de Medicamentos Peligrosos², que se actualizó en 2010³, 2012⁴, 2014⁵ y 2016⁶.

A la hora de diseñar la estructura de las unidades de farmacia oncohematológica y los circuitos de distribución de este tipo de medicamentos, se debe tener en cuenta que la manipulación de medicamentos peligrosos incluye los procesos de recepción, almacenaje, elaboración, dispensación, transporte y eliminación de productos e incluye tanto preparaciones estériles como no estériles.

En nuestro país y en la mayoría de países del entorno se han desarrollado por separado las normativas que regulan la preparación de medicamentos en cuanto a calidad de la preparación y seguridad para el paciente, y las que abarcan los aspectos sobre la protección del trabajador en la manipulación de agentes peligrosos. Sobre este último aspecto, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó el «Protocolo de Vigilancia Sanitaria Específica para los trabajadores expuestos a Agentes Citostáticos» en noviembre de 2003 con el objetivo de establecer las características básicas para la vigilancia de la salud de los trabajadores expuestos a agentes citostáticos, y estableció unas normas de utilización seguras y unas condiciones de vigilancia sanitaria sistemáticas⁷.

¿Dónde estamos?

En junio de 2014 se publicaron las Guías de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria, por la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia. Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios⁸. Estas guías tienen como objetivo principal asegurar la calidad de los medicamentos preparados en los servicios de farmacia, tanto de preparaciones estériles como no estériles. Para ello se describen los requisitos de personal, de instalaciones y equipos, la documentación necesaria para garantizar la trazabilidad de las preparaciones, la necesidad de establecer procedimientos normalizados de trabajo para las distintas preparaciones que estén validados por el farmacéutico y los controles de calidad. En los anexos de estas guías podemos encontrar una matriz de riesgo para preparaciones estériles y otra para no estériles, pero el riesgo al que se refieren es al de la calidad de la preparación elaborada, no al riesgo para el manipulador. Hay que destacar que estas guías no tienen en cuenta la seguridad de los trabajadores que pueden estar en contacto con los medicamentos.

Existen varios documentos tanto nacionales como internacionales que recogen y desarrollan las recomendaciones más importantes sobre la manipulación segura de los fármacos citostáticos⁹⁻¹¹. En la mayoría de estas guías se definen las condiciones necesarias para la correcta manipulación de este tipo de fármacos teniendo en cuenta medidas de protección para el personal y el medio ambiente.

En septiembre de 2014 se publicó una actualización de la lista de medicamentos peligrosos de la NIOSH en la que por primera vez se clasifica los medicamentos peligrosos en 3 grupos⁵:

- Grupo 1: medicamentos antineoplásicos.
- Grupo 2: medicamentos no antineoplásicos que cumplen al menos un criterio de los siguientes: carcinogenicidad, teratogenicidad u otra toxicidad para el desarrollo, toxicidad reproductiva, toxicidad en órganos a bajas dosis, genotoxicidad y/o nuevos medicamentos con perfiles de estructura y toxicidad similar a medicamentos existentes que se determinaron como peligrosos.
- Grupo 3: medicamentos que presentan riesgo para el proceso reproductivo y que pueden afectar a hombres y mujeres que están intentando concebir de forma activa, y mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, pero que no comportan riesgo para el resto del personal.

Esta actualización de NIOSH sirvió de base para la publicación en 2016 del documento técnico «Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración» del

Es necesario que cada centro sanitario establezca medidas uniformes y pactadas por todos los actores implicados en la gestión de medicamentos peligrosos, y asegure una adecuada información y formación de todo el personal implicado

Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT)¹. Esta publicación ha provocado que en la mayoría de centros hospitalarios se hayan cambiado los circuitos internos para mejorar la protección del personal sanitario y no sanitario expuesto a medicamentos peligrosos y no solo para el personal directamente en contacto con los fármacos antineoplásicos.

El documento del INSHT recomienda revisar todos los medicamentos del formulario del hospital, clasificarlos en función del riesgo y añadir las instrucciones de manipulación en el programa de prescripción electrónica, junto con una señalización específica en los almacenes que alerten de su peligrosidad para adaptarse a la nueva normativa. En algunos casos, se han cambiado las formas farmacéuticas de los medicamentos peligrosos para evitar tener que manipularlos para adecuar la dosis para algún paciente y en los casos en los que esto no es posible se han establecido las medidas de protección oportuna para una manipulación segura: preparación en cabina de seguridad biológica y uso de sistemas cerrados en las unidades de enfermería (cuando la preparación en cabina no es posible)¹². Es importante destacar que el riesgo para el personal en contacto con medicamentos peligrosos se relaciona con el nivel de exposición, de modo que exposiciones puntuales implican un riesgo mínimo para el personal manipulador.

¿Hacia dónde queremos ir?

El trabajo por gestión de procesos hace imprescindible disponer de regulaciones que engloben los aspectos tanto de seguridad del producto y paciente como de seguridad del personal sanitario.

En este sentido, el capítulo 800 de la *United States Pharmacopeia* (USP-800) describe los estándares de práctica y calidad para el manejo de medicamentos peligrosos para promover la seguridad del paciente, la seguridad del trabajador y la protección del medio ambiente¹³. Se impulsó debido a la necesidad de complementar las recomendaciones de la USP 797 y USP 795 que establecían la normativa para la manipulación y la elaboración de fórmulas magistrales estériles y no estériles respectivamente, pero sin tener en cuenta si eran o no medicamentos peligrosos.

Se trata de una guía de obligado cumplimiento en los Estados Unidos de América para las entidades que manejan medicamentos peligrosos y que les obliga a incorporar los estándares de este capítulo en su plan de seguridad ocupacional. El capítulo hace hincapié en que la lista de medicamentos peligrosos se tiene que revisar una vez al año, y define que la responsabilidad del correcto mantenimiento de este listado es de la entidad. Además, cada entidad debe tener una persona designada, calificada y capacitada para ser responsable de desarrollar e implementar los procedimientos apropiados; supervisar el cumplimiento de este capítulo y otras leyes, regulaciones y estándares aplicables; garantizar la competencia del personal; y asegurar el control ambiental de las áreas de almacenamiento y preparación.

En nuestro entorno, el grado de concienciación en el ámbito sanitario sobre los riesgos que puede suponer la manipulación de medicamentos

Mensajes clave

- Cada centro debe tener una persona responsable de la gestión de medicamentos peligrosos.
- La gestión de medicamentos peligrosos implica todos los procesos relacionados con los mismos: recepción, almacenaje, preparación, dispensación, transporte, administración y gestión de residuos.
- Es necesario que todo el personal que pueda estar en contacto con medicamentos peligrosos esté formado y capacitado para minimizar la exposición.

peligrosos no es homogéneo, lo que implica una disparidad de criterios y de métodos de actuación en función del centro, e incluso dentro del mismo centro según el servicio analizado. Por tanto se hace necesario establecer medidas uniformes y pactadas por todos los actores implicados en la gestión de este tipo de medicamentos y asegurar una adecuada información y formación de todo el personal implicado¹⁴.

En cuanto a los controles ambientales y de salud de los trabajadores que están en contacto con medicamentos peligrosos, se hace necesaria una revisión por parte de las autoridades pertinentes del «Protocolo de Vigilancia Sanitaria Específica para los trabajadores expuestos a Agentes Citostáticos» que data del año 2003, y posiblemente cambiar agentes citostáticos por medicamentos peligrosos.

Bibliografía

1. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Avalado por: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria SEFH: Grupo de Farmacia Oncológica GEDEFO, Grupo Farmacotecnia y Grupo Productos Sanitarios GPS. Barcelona, septiembre 2016.
2. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH). NIOSH alert: preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. [Internet]. Cincinnati, septiembre 2004. [Consultado: 12/06/2018]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>.
3. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH). NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2010. [Internet]. Cincinnati, septiembre 2010. [Consultado: 12/06/2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2010-167/pdfs/2010-167.pdf?id=10.26616/NIOSH-PUB2010167>.
4. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH). NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2012. [Internet]. Cincinnati, junio 2012. [Consultado: 12/06/2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2012-150/pdfs/2012-150.pdf>.
5. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH). NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2014. [Internet]. Cincinnati, septiembre 2014. [Consultado: 12/06/2018]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138.pdf>.
6. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH). NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2016. [Internet]. Cincinnati, septiembre 2016. [Consultado: 12/06/2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/pdfs/2016-161.pdf>.
7. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia Sanitaria Específica para los trabajadores expuestos a Agentes Citostáticos. Edita Ministerio de Sanidad y Consumo. ISBN: 84-7670-660-X. Madrid, noviembre de 2003.
8. MSSSI Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en los servicios de Farmacia Hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [Internet]. Madrid, junio 2014. Disponible en: <http://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>.
9. Alonso Herreros JM, Cercós Lletí AC, Gaspar Carreño M, González-Haba Peña E, Márquez Peiró JF, Pernía López MS. Estructura para la manipulación segura de Medicamentos Peligrosos: recomendaciones sobre instalaciones, sistemas cerrados y equipos de protección individual. En: Poveda JL, coordinador. Medicamentos Peligrosos. Monografías de Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria: Medicamentos peligrosos (nº 6). 1ª ed. Barcelona: Bayer Hispania SL, 2016. p. 32-69.

10. International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. ISOPP Standards of Practice Safe Handling of Cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract* 2007;13;1.

11. Jaadar Y, Maes B, Vidts LA, Liévin V, Demoulin M. Monoclonal Antibodies Handling and Administration Risk Management. *Int J Pharm* 2018; 8(1): 110-120.

12. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Recomendaciones sistemas cerrados para el manejo de los medicamentos y productos peligrosos. [Internet]. Madrid, mayo 2017. [Consultado: 12/06/2018]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/Sistemas-Cerrados_2017_Rcn.pdf.

13. U.S. Pharmacopoeia. General Chapter <800> Hazardous Drugs-Handling in Healthcare Settings. [Internet]. [Consultado: 12/06/2018]. Disponible en: <http://www.usp.org/compounding/general-chapter-hazardous-drugs-handling-healthcare>.

14. Gaspar Carreño M, Achau Muñoz R, Torrico Martín F, Agún Gonzalez JJ, Sánchez Santos JC, Cercos Lletí AC, et al. Desarrollo de un procedimiento para el manejo seguro de medicamentos peligrosos. *Farm Hosp*. 2017;41 (2):222-256.

02

Controversias del *dose banding* o dosis estandarizadas

Asunción Albert Marí
Ana Moya Gil

Antecedentes

El *dose banding* (DB) en Oncología y Hematología es un sistema de estandarización de dosis en el que mediante el consenso previo entre prescriptores y farmacéuticos, las dosis de anti-neoplásicos calculadas de forma individual que se encuentren dentro de un intervalo o banda de dosis se redondean al alza o a la baja a una dosis estandarizada con una variación límite del $\pm 5\%$. El DB no suele aplicarse en pacientes con pesos extremos, incluidos en ensayos clínicos y pediátricos. Existen diferentes opciones para el DB sin prácticamente diferencias entre ellas, basadas en: intervalos de superficie corporal (SC), dosis final calculada (el más habitual) o el método logarítmico¹.

Los antineoplásicos son dosificados de manera individualizada, según SC, el peso o el área bajo la curva (AUC) objetivo, traduciéndose en una preparación exclusiva, generalmente de manera inmediata previa a su administración. Esto unido al incremento de la demanda, genera elevada presión asistencial para las Unidades de Terapia Parenteral (UTP), dilatación del tiempo de espera de los pacientes y probabilidad de errores de medicación (EM) en el proceso farmacoterapéutico². En este contexto, surge el DB como un nuevo método de trabajo para optimizar los recursos, mejorar la capacidad de las UTP y reducir tiempos de espera¹. Los beneficios del DB se resumen en la tabla 1.

Paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción de los tiempos de espera para iniciar la administración del tratamiento • Mayor porcentaje de tratamientos administrados según la agenda programada • Facilita/favorece la administración en el domicilio del paciente y la telemedicina
Profesional	<ul style="list-style-type: none"> • Reduce la presión asistencial en áreas con aumento creciente de la carga de trabajo • Menor número de interrupciones por llamadas telefónicas (ambas causa de EM) • Reorganización de los tiempos profesionales ahorrados en preparación • Permite adaptarse a picos de trabajo o ampliar la cobertura en fines de semana/festivos • Reducción de reclamaciones al Servicio de Farmacia • Incremento de la satisfacción de los profesionales sanitarios

Proceso	<ul style="list-style-type: none"> • Elaboración en lotes o series con los correspondientes controles de calidad • Reducción del número de EM y productos no conformes • Reingeniería de los procesos asociados a la cadena terapéutica • Incorporación de nuevas tecnologías, por ejemplo, preparación asistida (tecnología de reconocimiento por imágenes y gravimetría) o robotización • Incrementa la eficiencia (aprovechamiento de viales parcialmente utilizados y reutilización de mezclas elaboradas y no administradas al paciente) • Ahorro de tiempos profesionales, especialmente si la elaboración la realizan terceros • Mejora la calidad y seguridad del proceso farmacoterapéutico
---------	---

Tabla 1. Beneficios del *dose banding* o dosis estandarizadas.

El primer paso para su implantación es el consenso del equipo asistencial. Todas las encuestas indican que los prescriptores están de acuerdo con el redondeo máximo $\pm 5\%$ ³. Aunque existe controversia sobre su impacto clínico, los pocos estudios realizados con 14 antineoplásicos no muestran diferencias entre la variabilidad interindividual y parámetros cinéticos entre las dosis estándar de DB y dosis calculadas, incluidos pacientes pediátricos que presentan mayor variabilidad interindividual en su metabolismo⁴⁻⁷. Por lo que *a priori*, no se espera ningún impacto en la seguridad ni en la efectividad con el DB. También, el tratamiento de soporte puede ser candidato a DB sin diferencias en efectividad y seguridad al utilizar dosis estándar⁸.

Los fármacos candidatos a DB deben ser fármacos preparados con frecuencia elevada (por ejemplo > 250 preparaciones/año), y sin gran variabilidad en el rango de dosis. Se sugiere la utilización de 5 dosis estándar que cubran al menos el 60% de las dosis preparadas como criterio de selección⁹. Además, estos fármacos deben disponer de una estabilidad fisicoquímica adecuada en un amplio ámbito de concentraciones. Según los estudios un mínimo entre 7-14 días, aunque algunos autores apuntan 28 días, sin olvidar la estabilidad microbiológica asignada de 9 días refrigerados para la preparación de lotes con riesgo moderado¹⁰. No obstante, es necesario aplicar los controles recomendados a fin de aumentar el periodo de validez genérico tras aplicar la matriz de riesgo de las Guías de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos y *USP Chapter 797*.

Es importante considerar si el DB se aborda mediante la elaboración por terceros o desde el propio hospital. En esta última opción, los anteriores aspectos son fundamentales, además de definir el *stock* para cada dosis estándar y rediseñar los procesos y circuitos para garantizar una rotación adecuada y minimizar las pérdidas por caducidad⁹. Por otra parte, se requiere la adaptación de los sistemas de información y tecnologías y actualización de los procedimientos normalizados de trabajo para poder integrar tanto la elaboración de dosis individualizadas como la dosis estándar al preparar el tratamiento de un paciente, y el análisis continuo de los resultados. Los cambios son menores cuando su implantación está basada en la externalización.

Las dosis estándar no comprometen la efectividad ni la seguridad respecto a las dosis calculadas a partir de parámetros biométricos según la evidencia disponible

¿Dónde estamos?

Existe interés creciente por el DB y ha aumentado el número de publicaciones sobre este tema. La desviación máxima del 5%, bien aceptada por los prescriptores, ha sido superada por las dosis fijas de algunos anticuerpos monoclonales. Para fármacos de soporte y anticuerpos monoclonales se ha propuesto un 10% máximo en discrepancia de dosis¹¹. La dosificación basada en la SC no ha demostrado reducir la variabilidad interindividual, ni su objetivo de seleccionar la dosis óptima para cada paciente. La *Hematology/Oncology Pharmacy Association* (HOPA) acaba de publicar un posicionamiento de redondeo de dosis de quimioterapia y anticuerpos monoclonales hasta del 10%¹².

En Inglaterra su implantación se ha abordado a nivel nacional y su objetivo es que el 90% de hospitales utilicen el DB en 2018. Este modelo incluye más de 20 fármacos candidatos basándose en la elaboración por terceros. La metodología para su implantación está publicada y están disponibles las listas de fármacos con las dosis estándar propuestas según el modelo de dosis final calculada¹³. Es cierto que las dosis estándar del modelo logarítmico están ganando aceptación, ya que no requieren definir dosis estándar diferentes para cada fármaco, mantienen la proporcionalidad entre las dosis y son más fáciles de integrar en los sistemas de información¹⁴.

La mayoría de tratamientos antineoplásicos se elaboran de forma individualizada extemporánea tras su confirmación por el oncólogo o hematólogo, bien el día antes o el mismo día de administración, según la estabilidad fisicoquímica. En el Hospital Universitario y Politécnico La Fe se ha estimado que el 30% de los antineoplásicos y el 40% de las preparaciones podrían adaptarse a dosis estándar. Las experiencias publicadas con la elaboración de DB a nivel hospitalario implican menor número de fármacos elaborados debido a los requerimientos de gestión de stocks, caducidades y almacenaje a nivel institucional⁹. El fármaco seleccionado para iniciar el DB ha sido el 5-fluorouracilo en perfusión continua. En nuestro país se han publicado algunos trabajos de elaboración de lotes en DB, como en el caso del Hospital Universitario Dr. Peset que elaboran una dosis estándar basada en el modelo de dosis final calculada de bortezomib 2325 mg (0,93 mL) en jeringas de polipropileno adecuada para dosis entre 2214-2448 mg y de lotes de levofolinato de calcio de 175 mg y 350 mg (ámbito de dosis entre 159-195 mg y 318-389 mg)^{8,15}. Sin embargo, todavía son experiencias limitadas. Por otra parte, está pendiente la comercialización de dosis fijas de gemcitabina en 5 dosis estándar por la industria (1200-2000 mg).

Un estudio observacional para valorar las expectativas de oncólogos y farmacéuticos sobre el DB mediante una encuesta distribuida *on line* (Sociedades Españolas de Oncología Médica, Grupo Español de Melanoma y Farmacia Hospitalaria) puso de manifiesto que el 78% de los farmacéuticos y el 42% de los oncólogos conocían el DB ($p < 0,001$). El 80% estarían de acuerdo con un porcentaje máximo de variación respecto a la dosis calculada del $\pm 5\%$ para el tratamiento radical. En el análisis por tipo de profesional no hubieron diferencias ni en los fármacos candidatos (citostáticos y anticuerpos monoclonales) ni en el porcentaje $\pm 5\%$ en tratamiento curativo o radical. Sin embargo, en el ámbito paliativo los farmacéuticos aceptarían un mayor porcentaje de desviaciones del $\pm 10\%$ (55% vs. 39%, $p = 0,005$). El 76% de los oncólogos apoyaría la estandarización de dosis en su ámbito de trabajo vs. al 71% de los farmacéuticos¹⁶. La figura 1 resume estos resultados.

El uso del DB reduce los tiempos de profesionales, dependiendo del método utilizado y se maximiza con la externalización. Si se aborda desde el propio hospital, se produce una redistribución de la carga de trabajo hacia otros turnos con menor presión asistencial. Por otra

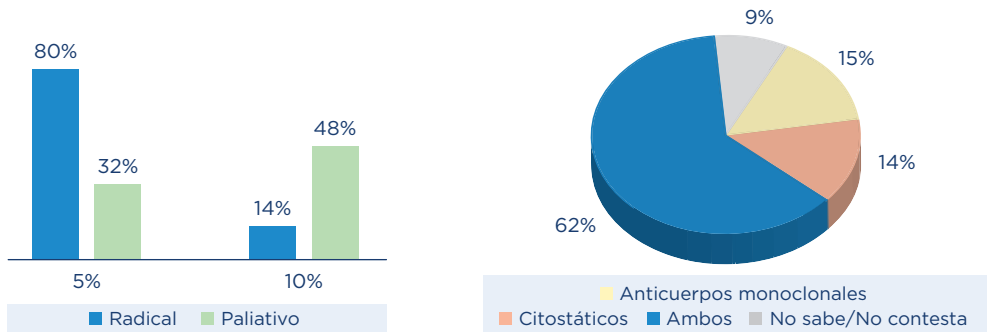


Figura 1. Aceptación de máxima desviación de dosis según la indicación del tratamiento (izquierda) y fármacos candidatos a DB (derecha).

parte, genera una reducción de los tiempos de dispensación al disponer de las preparaciones en *stock* y de los tiempos de espera de los pacientes hasta del 50%. Por ejemplo, el DB del levofolínato de calcio ha supuesto reducir en 10 minutos el tiempo de preparación del tratamiento antineoplásico integral en la UTP⁸.

Actualmente, los sistemas de información no contemplan preparar dosis estándar en lotes. No obstante, algunos permiten de forma asistida proponer y/o sustituir la dosis estándar correspondiente al prescribir la dosis individualizada.

¿Hacia dónde queremos ir?

Al igual que han hecho otros países, se debería definir a nivel nacional y entre sociedades científicas el método de cálculo del DB, fármacos, dosis estándar y rango de desviación de dosis aceptado para su utilización.

Por otra parte, son necesarios cambios en los sistemas de información que gestionan el proceso farmacoterapéutico antineoplásico para la gestión asistida del DB, integrando esta metodología en la preparación y dispensación del esquema antineoplásico del paciente individual. Se deben asegurar los sistemas de calidad y seguridad de la preparación (gravimetría, robots, etc.), gestión de *stocks* y de caducidades de las dosis estándar preparadas en lotes. Este es un factor limitante para su implantación.

Mensajes clave

- El DB o estandarización de dosis es una estrategia de eficiencia, seguridad y calidad que permite redistribuir tiempos/circuitos de trabajo y reducir los tiempos de espera de los pacientes.
- Su implantación requiere ser consensuada por un equipo interdisciplinar, seleccionar los fármacos candidatos en función de una estabilidad fisicoquímica y microbiológica adecuada, analizar su consumo, definir dosis estándar y rangos de aplicación, y normalizar preparaciones y stocks para cada fármaco.
- Son necesarios cambios y adaptaciones de los sistemas de información que gestionan el proceso farmacoterapéutico, especialmente en la preparación.

Bibliografía

1. National Cancer Control Programme (NCCP) Working Group. Dose banding for systemic anticancer therapy (SACT) Guidance document. Ireland's Health Service. [Internet]. 2016 [citado jun 2018]. Disponible en: <http://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/medonc/NCCP%20Dose%20Banding%20Guidance%20Document.pdf>.
2. Pérez Huertas P, Cueto Sola M, Escobar Cava P, Borrell García C, Albert-Marí A, López Briz E, et al. Dose banding aplicado a la elaboración de antineoplásicos: una revisión narrativa de la literatura. *Farm Hosp*. 2015;39(4):210-16.
3. Royo MA, Moya A, Porta B, Albert A, Maestu I, Climente M. Opinión de los oncólogos médicos sobre estandarización de dosis en antineoplásicos. IV Congreso de Oncología Médica y Farmacia Oncológica. Toledo, 2016. [Citado jun 2018]. Disponible en: <https://www.tendiendopuentes.es/wp-content/themes/meeton/pdf/posters/67.pdf>
4. Chatelut E, White-Koning M, Mathijssen R, Puisset F, Baker S, Sparreboom A. Dose banding as an alternative to body surface area-based dosing of chemotherapeutic agents. *Br J Cancer*. 2012;107:1100-6.
5. Kaestner S, Walker V, Perren T, Sewell GJ. Pharmacokinetic assessment of dose-banded chemotherapy. [Resumen]. *Pharmacother*. 2005;25:1545.
6. Ogungbenro K, Patel A, Duncombe R, Nuttall R, Clark J, Lorigan P. Dose Rationalization of Pembrolizumab and Nivolumab Using Pharmacokinetic Modeling and Simulation and Cost Analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103:582-90.
7. White-Koning M, Osborne C, Paci A, Boddy AV, Chatelut E, Veal GJ. Investigating the potential impact of dose banding for systemic anti-cancer therapy in the paediatric setting based on pharmacokinetic evidence. *Eur J Cancer*. 2018;91:56-67.
8. Cortell Fuster C, Moya-Gil A, Royo Peiró, MÀ, Vicent Verge JM, Bosch Roig CE, Climente Martí M. Dose-banding de levofolínato cálcico en cáncer colorrectal metastásico como herramienta lean para el proceso farmacoterapéutico oncológico. *Rev OFIL*. Recibido 4/11/2017. Aceptado 7/2/2018.14.
9. Pouliquen AL, Escalup L, Jourdan N, Cottu P, Faure P, Madelaine-Chambrin I. Dose standardisation of anticancer drugs. *Int J Clin Pharm*. 2011;33:221-8.
10. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. [Internet]. Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerios de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2014. [Citado jun 2018]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf
11. Francis SM, Heyliger A, Miyares MA, Viera M. Potential cost savings associated with dose rounding antineoplastic monoclonal agents, *J Oncol Pharm Practice*. 2015;21(4):280-284.
12. Fahrenbruch R, Kintzel P, Bott AM, Gilmore S, Markham R. Dose rounding of biologic and cytotoxic anticancer agents: A position statement of the Hematology/Oncology Pharmacy Association. *J Oncol Pract*. 2018;14(3): e130-e136.
13. National Dose Banding Table drug list. National Health Service England. 2018 [Citado jun 2018]. Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/01/national-dose-banding-table-drug-list-v7.pdf>
14. Claus B, De Pourcq K, Clottens N, Kruse V, Gemmel P, Vandenbroucke J. The impact of logarithmic dose banding of anticancer drugs on pharmacy compounding efficiency at Ghent University Hospital. *Eur J Hosp Pharm*. 2017. doi.org/ 10.1136/ejpharm-2016-001093. Epub 2017 Mar 4.
15. Cortell Fuster C, Moya Gil A, Martínez Benavides J, Climente Martí M. Dose banding de bortezomib subcutáneo para el tratamiento de mieloma múltiple refractario. Libro de comunicaciones 62.º Congreso de la SEFH. Madrid 2017. [Citado jul 2018]. Disponible en: <https://www.sefh.es/eventos/62congreso/img/libro-comunicaciones-62-congreso-sefh.pdf>
16. Ruiz Milló O, Royo Peiró MA, Moya Gil A, Gras Colomer E, Climente Martí M, Maestu Maiques I. Análisis comparativo de expectativas de farmacéuticos y oncólogos sobre la estandarización de dosis (Dose-banding) de antineoplásicos en práctica clínica. 63.º Congreso Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Palma de Mallorca, 2018. Pendiente de aceptación.

03

Sistemas de seguridad, trazabilidad y calidad

Ana Lozano Blázquez
Isabel Zapico García

Antecedentes

En los últimos 20 años el abordaje de los pacientes oncohematológicos (OH) ha evolucionado de manera notable: la creciente velocidad de incorporación de nuevos agentes, y el incremento en el número y diversidad de pacientes atendidos hacen más complejas y exigentes las intervenciones asistenciales. Diversos factores acentúan la complejidad en este ámbito: los pacientes (especialmente vulnerables, edades extremas, comorbilidades), los medicamentos (de estrecho margen terapéutico, potencialmente peligrosos para el paciente y el manipulador¹, incluidos en esquemas de tratamiento muy diversos), los procesos (elevada presión asistencial, cuantitativa y en tiempos de respuesta) y los profesionales (necesidad de adquisición de competencias y habilidades específicas). En el caso de la elaboración de mezclas antineoplásicas, se conjuga la necesidad de mantener la asepsia de las mezclas, reducir el riesgo ocupacional y garantizar el contenido de los preparados, tanto desde un punto de vista cualitativo, como cuantitativo.

El *Institute for Safe Medication Practices* define como «medicamento de alto riesgo» aquel que cuando se utiliza incorrectamente presenta una mayor probabilidad de causar daños graves o incluso mortales a los pacientes². Los medicamentos antineoplásicos se consideran de alto riesgo dado que los errores de medicación con estos fármacos, bien por exceso (toxicidad), bien por defecto (disminución de su efectividad), pueden tener consecuencias fatales. La mejora en la seguridad de los pacientes atendidos es uno de los objetivos estratégicos del Ministerio de Sanidad³ que requiere la implicación en todos los niveles institucionales y de profesionales, que deben desarrollar las acciones necesarias para su consecución.

La seguridad debe mantenerse y garantizarse a lo largo de todo el proceso terapéutico, desde la prescripción hasta la administración, pasando por la validación y elaboración, desarrollando medidas que permitan minimizar la probabilidad de error o, en caso de producirse, detectarlo antes de que este alcance al paciente.

¿Dónde estamos?

La gestión de la farmacoterapia de los pacientes OH desde una Unidad Centralizada de Preparación de Citostáticos (UCPC) es un modelo universalmente implantado en nuestro ámbito, que aporta beneficios incuestionables:

- Mayor seguridad para el personal manipulador frente a la exposición a medicamentos peligrosos.
- Mayor calidad de las mezclas: estandarización de las normas de elaboración y preparación por personal específicamente formado en el manejo de estos fármacos. Garantía de estabilidad y asepsia, en cumplimiento de los criterios y directrices establecidos en la Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria⁴.
- Mayor calidad asistencial: disminución de la carga de trabajo en unidades de enfermería, permitiendo intensificar esfuerzos en la atención al paciente.
- Optimización de recursos materiales y minimización de la contaminación.

La importancia de la gestión informatizada de los procesos se ha hecho especialmente evidente en el ámbito de la oncohematología (gravedad de los errores de medicación⁵, complejidad de la farmacoterapia, elevada protocolización) favoreciendo el desarrollo de la prescripción electrónica (PE) asistida. La implantación de un sistema de PE integral e integrado en la historia clínica, provisto de elementos para la ayuda en la toma de decisiones, se incluye dentro de las líneas estratégicas de Desarrollo Organizativo definidas por GEDEFO (Grupo de Farmacia Oncológica) en el contexto de los Objetivos 2020 de la SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria)⁶.

El desarrollo de una plataforma de PE es necesario, pero no suficiente. Los potenciales errores generados tras la validación de la prescripción son virtualmente indetectables sin una monitorización rigurosa y exhaustiva del proceso de preparación⁷. La implantación del sistema de PE debe ir ligado a la implementación de un sistema de gestión en la fase de elaboración, que asegure la concordancia del producto elaborado con la prescripción (control cualitativo y cuantitativo) y garantice el cumplimiento de los estándares de calidad, así como poder reconstruir todo el historial del proceso de elaboración y dispensación, con especial atención a los puntos críticos (trazabilidad). Para alcanzar los objetivos de seguridad y calidad es necesario el desarrollo de estrategias ligadas a la innovación tecnológica. Es necesario disponer de sistemas de identificación, información y registro informatizados e integrados con la prescripción y validación ya que, los sistemas basados en el registro manual y el doble chequeo por un segundo observador serían inasumibles sin incrementar la dotación de personal y estarían sujetos a potenciales errores.

Los sistemas de trazabilidad y control deben garantizar:

- 1 La identificación inequívoca del producto empleado: principio activo, lote, caducidad y la concordancia con la prescripción en cuanto al medicamento seleccionado (control cualitativo). Es necesaria la interacción entre un sistema de marcaje del producto y un sistema de lectura para el reconocimiento de la información.

La normativa europea⁸, de aplicación límite en febrero de 2019, establece, entre otras medidas, la obligación de marcaje del embalaje secundario con un identificador único que contenga información sobre el código del producto, número de serie, lote, caducidad y código nacional, expresada en un soporte de código de barras bidimensional, legible por tecnología óptica. De esta forma se garantiza la autenticidad (y calidad) del producto. Además, permite aplicar un sistema de trazabilidad ascendente (hacia atrás, relativa al proceso de fabricación industrial) y descendente (hacia adelante, culminando en la administración al paciente). En

el caso de los medicamentos biológicos y hemoderivados, la trazabilidad de su lote y caducidad desde su fabricación industrial hasta el paciente a quien se dispensa o administra es obligatoria⁹.

La inclusión del identificador en el etiquetado en el acondicionamiento primario supondría una gran oportunidad para la trazabilidad en los procesos de elaboración, sin embargo, la normativa no obliga a este punto, y queda a criterio del fabricante. En caso negativo, habría que generar códigos que contengan toda la información necesaria (EAN 128 o Data Matrix) y reetiquetar, lo que exigiría un control adicional para esta acción.

Los sistemas bidireccionales presentan ventajas respecto a los códigos de barras clásicos, ya que pueden albergar mayor cantidad de información en una menor superficie. Además, permite la lectura del código aun que este se encuentre parcialmente alterado¹⁰.

Otra opción es la identificación por RFID (*radio frequency identification*) que presenta como ventaja la alta capacidad de almacenaje y que no es preciso el contacto directo con el lector. Sin embargo, presentan un coste superior a los anteriormente mencionados y la complejidad en la implantación de este sistema es mayor¹¹.

La trazabilidad en todas sus dimensiones; ascendente, descendente y de proceso, es imprescindible para poder garantizar la calidad de la atención prestada

-
- 2** La exactitud (dentro de los márgenes establecidos) en la dosificación y la concordancia de la dosis con la prescripción (control cuantitativo).

La gravimetría es una técnica que permite conocer la dosis exacta cargada mediante la determinación de la diferencia del peso del preparado, antes y después de la incorporación de la dosis, considerando la densidad y concentración del medicamento. La determinación puede hacerse al final del proceso, o en cada uno de los pasos intermedios (por ejemplo, pesada de jeringa en vacío y pesada de jeringa con la dosis cargada)¹².

Se debe establecer el margen de tolerancia permitido para cada fármaco o para cada preparación, consensuado con los prescriptores, garantizando así la idoneidad en cuanto a dosificación de los productos liberados y dispensados.

-
- 3** El adecuado registro de las acciones y operaciones, así como de los usuarios que intervienen en cada proceso, fechas y horas de preparación.

La tecnología de reconocimiento a través de códigos de barras o RFID puede aplicarse también a profesionales implicados en el proceso, empleando como identificador el Documento Nacional de Identidad, número interno de plantilla o cualquier otro código unívoco.

-
- 4** La identificación inequívoca de los productos finales dispensados y del paciente a quien va destinada la preparación (trazabilidad descendente, hacia adelante). La aplicación de los procedimientos de reconocimiento anteriormente descritos podría garantizar este último punto. Además, la incorporación de bombas de infusión de segunda generación, denominadas «inteligentes», que contienen una biblioteca de fármacos (lista de fármacos para los que se establecen concentraciones y ritmos de infusión máximos y mínimos) y con posibilidad de interconexión con la prescripción, supone un paso más en la trazabilidad del todo el proceso de atención al paciente.

¿Hacia dónde queremos ir?

La apuesta por la seguridad y calidad implica la incorporación de cambios desde el punto de vista organizativo, estructural, formativo y tecnológico. La innovación tecnológica, desarrollada de forma segura, testada en condiciones reales de uso e implantada con la implicación de todos los agentes involucrados permite procesar más y mejor la información, integrar los pasos de cada proceso e incorporar la trazabilidad en la elaboración, dispensación y administración.

La iniciativa de calidad de la *American Society of Clinical Oncology* denominada *Quality Oncology Practice Initiative* (QOPI) es un programa liderado por oncólogos que persigue el objetivo de lograr la excelencia en el cuidado de los pacientes con cáncer. A través de un análisis de la calidad asistencial de los servicios de oncología, que involucra como parte activa a los Servicios de Farmacia Hospitalaria, pretende fomentar una cultura de autoevaluación y de mejora continua. La búsqueda de la excelencia en la atención farmacéutica al paciente OH a través de sucesivos análisis de situación, diseño e implantación de estrategias de mejora a medio-largo plazo también ha sido identificada como prioritaria en el seno de la SEFH, materializándose en documentos de consenso a través de los diferentes grupos de trabajo⁶.

Mensajes clave

- La consecución de la excelencia en la calidad y seguridad requiere de control en todos los puntos críticos del proceso farmacoterapéutico.
- El desarrollo e implantación de nuevas tecnologías en el circuito de utilización de medicamentos contribuye a aumentar la seguridad en cada una de estas fases.
- La aplicación de trazabilidad activa supone la detección de los errores y su resolución antes de que afecten al paciente.

Bibliografía

1. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos peligrosos, medidas de prevención para su preparación y administración. Madrid: INSHT, 2016. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FICHAS%20DE%20PUBLICACIONES/EN%20CATALOGO/Higiene/2016%20medicamentos%20peligrosos/Medicamentos%20peligrosos.pdf> [Acceso 29 jun 2018]
2. ISMP-España. Lista de Medicamentos de Alto Riesgo Unidades asistenciales del área del cáncer Estándares y recomendaciones de calidad y seguridad. 2012. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/> [Acceso 29 jun 2018]
3. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI). Estrategia de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional de Salud Período 2015-2020. Madrid: MSSSI, 2016. Disponible en: <https://www.seguridaddelpaciente.es/es/informacion/publicaciones/2015/estrategia-seguridad-del-paciente-2015-2020/> [Acceso 29 jun 2018]
4. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI). Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Madrid: MSSSI, 2014. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf [Acceso 29 jun 2018]
5. Díaz-Carrasco MS, Pareja A, Yachachi A, Cortés F, Espuny A. Errores de prescripción en quimioterapia. *Farm Hosp.* 2007;31:161-4.
6. Grupo de Farmacia Oncológica (GEDEFO). Plan Estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Oncohematológico. 2016. Disponible en: <https://grupodetrabajo.sefh.es/gedefo/> [Acceso 29 jun 2018]
7. Terkola R, Czejka M, Bérubé J. Evaluation of real-time data obtained from gravimetric preparation of antineoplastic agents shows medication errors with possible critical therapeutic impact: Results of a large-scale, multicentre, multinational, retrospective study. *J Clin Pharm Ther.* 2017; 42(4):446-453.
8. Reglamento Delegado (UE) 2016/161 de la Comisión, de 2 de octubre de 2015, que completa la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo. DOUE núm. 32, de 9 de febrero de 2016.
9. Verificación y autenticación de medicamentos. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2017. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/gps/images/stories/publicaciones/cgcof%20-%20normativa%20antifalsificacion%20dispositivos%20seguridad.pdf> [Acceso 1 jul 2018]
10. Cajaraville Ordoñana G. Trazabilidad clínica en el proceso farmacoterapéutico. Monografías de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria: Trazabilidad y seguridad clínica (n.º 5). Barcelona: Bayer Hispania SL, 2016.
11. Lestón Vázquez M, Martínez Pérez M, Vizoso Hermina J R, Martín Herrans M I. Herramientas de trazabilidad: nuevas tecnologías. Monografías de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria: Trazabilidad y seguridad clínica (n.º 5). Barcelona: Bayer Hispania SL, 2016.
12. Agustín Fernández M J, Cajaraville Ordoñana G, Carreras Soler M J, Creus Baró N, Farriols Danés A, Fort Casamartina E, et al. Sistemas de control en la elaboración de preparados antineoplásicos. Trazabilidad. Nuevas tecnologías aplicadas al Servicio de Farmacia: Proceso de uso de medicamentos citostáticos. 2014.

04

Farmacocinética: utilidad y nuevos enfoques

M^a Estela Moreno Martínez

Antecedentes

Los tratamientos antineoplásicos clásicamente se han dosificado basándose en la superficie corporal (SC) o el peso del paciente, pero la variabilidad interindividual nos ha planteado retos respecto a la utilización de la farmacocinética o monitorización de los niveles plasmáticos en la individualización de la dosis y el impacto que puede tener en la eficacia y seguridad de los pacientes¹.

La farmacocinética se define como el estudio de la relación tiempo-concentración de los fármacos en el cuerpo humano. La *Therapeutic Drug Monitoring* o monitorización farmacoterapéutica (TDM) es la medición e interpretación de las concentraciones del fármaco en fluidos biológicos, habitualmente plasma, con el objetivo de identificar la dosis o posología óptima para un paciente concreto. Se busca obtener la máxima eficacia terapéutica con la mínima toxicidad y, por lo tanto, mejorar los resultados en salud del paciente²⁻⁵.

Estas concentraciones pueden verse afectadas por cómo el organismo absorbe, distribuye, metaboliza y elimina el fármaco. Factores como la alteración del pH gastrointestinal o urinario, la hipoalbuminemia, los polimorfismos genéticos de los transportadores y enzimas metabolizadoras, alteraciones en el pH de la orina, el efecto de otros fármacos y alimentos, o situaciones clínicas del paciente, han explicado en muchos casos la variabilidad interindividual de las concentraciones^{1,6}.

La medición de la exposición puede incluir parámetros farmacocinéticos como el área bajo la curva (AUC), el tiempo por encima de la concentración umbral, la concentración máxima o la mínima. En el caso de los antineoplásicos el AUC es uno de los parámetros que mejor se relaciona con la farmacodinamia⁷. Los principales requisitos para llevar a cabo la TDM se resumen en la tabla 1^{1,4}.

Los inhibidores de tirosina quinasa (ITK) son ideales porque su larga semivida de eliminación y la dosificación una vez al día permite la monitorización con un único nivel cuando se ha alcanzado el estado estacionario y, en muchos casos, tienen unas concentraciones terapéuticas definidas^{5,7}.

Paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Amplia variabilidad interindividual y poca intraindividual
Fármaco	<ul style="list-style-type: none"> • Fármacos con margen terapéutico estrecho • No existe un parámetro clínico o bioquímico que se correlacione de forma fácil, fiable y rápida con la respuesta • Relación entre concentración o exposición del fármaco en plasma, suero u otro fluido biológico de fácil acceso con efecto terapéutico o toxicidad bien definida • Administración del fármaco repetida
Técnica	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilidad de métodos de análisis fiables, sensibles, seguros, precisos, reproducibles y clínicamente viables, utilizando el menor número de muestras para valorar la exposición al fármaco

Tabla 1. Principales requisitos para monitorizar concentraciones de un fármaco

En oncología no se ha implantado de rutina la monitorización de las concentraciones de los antineoplásicos, tal y como ocurre con otros grupos de fármacos como los antibióticos o los inmunosupresores. Se han identificado barreras y demostrado la utilidad de la TDM en la práctica oncológica y las resumimos en la tabla 2^{3,7}:

Utilidades	Barreras
<ul style="list-style-type: none"> • Predecir pacientes con alto riesgo de toxicidad: metotrexato, 5-fluorouracilo o irinotecán. • Identificar pacientes con niveles subterapéuticos, ajustando la dosis e incrementando la respuesta terapéutica sin aumentar la toxicidad, por lo que mejora el beneficio clínico del tratamiento. • Disminuir el riesgo de resistencias. • Valorar la adherencia al tratamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> • La combinación de varios antineoplásicos con efectos terapéuticos y adversos superpuestos dificulta identificar la relación entre concentración y el efecto de cada fármaco. • Administración de antineoplásicos con metabolitos activos. • Los antineoplásicos clásicos suelen ser fármacos con semivida de eliminación corta, que se administran cada 2-3 semanas, e implica múltiples muestras de sangre para definir adecuadamente la exposición sistémica. • Heterogeneidad del tumor, por ejemplo, clones diferentes. • Falta de rangos terapéuticos establecidos y relaciones concentración-efecto con las nuevas terapias. • Considerar la farmacocinética como una complicación añadida a la prescripción de un fármaco, no incentivándose los estudios farmacocinéticos que tienen como objetivo optimizar el tratamiento. • Acreditación de los laboratorios. • Coste asociado a la monitorización.

Tabla 2. Barreras de la monitorización de antineoplásicos

En pacientes en los que se sospeche niveles subterapéuticos, la TDM es una estrategia que nos puede guiar en el incremento de la dosis o duración del tratamiento para obtener el beneficio clínico buscado y evitar o retrasar el cambio a líneas de tratamiento posteriores. Además, los niveles subterapéuticos de los fármacos oncológicos pueden ser frecuentes si tenemos en cuenta que la dosis se ha determinado clásicamente en base a la dosis máxima tolerada (DMT) con el diseño 3+3 modificado de Fibonacci. La DMT es la dosis a la que al menos 1 de 6 pacientes experimenta toxicidad limitante de la dosis. En fármacos con amplia variabilidad interindividual, el 38% de los pacientes pueden recibir dosis infraterapéuticas y ser los no respondedores de los estudios de fase III⁷.

La farmacocinética también nos ayuda a conocer si la dosis administrada está dentro del rango terapéutico en poblaciones con pesos extremos. Hay anticuerpos monoclonales en los que los ensayos de fase III se han llevado a cabo dosificando por peso o SC y posteriormente se ha modificado la dosificación recomendándose dosis fijas para todos los pacientes. En estas situaciones podemos tener dudas de si los pacientes de bajo peso pueden estar expuestos a altas concentraciones asociadas a mayor toxicidad y los de pesos elevados a concentraciones con falta de eficacia.

¿Dónde estamos?

Hoy en día, que se habla de la medicina personalizada en Oncología, además de seleccionar el fármaco correcto para el paciente adecuado, debemos asegurarnos de que se administra a la dosis requerida para alcanzar las concentraciones óptimas responsables de producir el efecto terapéutico con la mínima toxicidad. La combinación de monitorización de las concentraciones (fenotipo) junto al genotipo del metabolismo de un fármaco se considera una de las maneras más completas de individualizar la dosis y que podemos aplicar a fármacos como 6-mercaptopurina, 5 fluorouracilo (5-FU) o irinotecán⁶.

Si tenemos que elegir un fármaco en el que la TDM está incorporada en la práctica clínica sería el metotrexato (MTX) a dosis altas ($> 1 \text{ g/m}^2$). Para prevenir o reducir la toxicidad se monitorizan las concentraciones de MTX (C_{MTX}) que nos guían en el rescate con folínico a partir de las 24-48 h de su administración. Las concentraciones pico también se han relacionado con la eficacia. En osteosarcoma, C_{MTX} superiores a $1000 \mu\text{M}$ se han asociado con una mayor probabilidad de respuesta y aumento de la supervivencia global (SG), sin embargo, debemos evitar C_{MTX} superiores a $1500 \mu\text{M}$ porque se han relacionado con una peor supervivencia libre de progresión (SLP) a 5 años^{1,6}.

Hay evidencia de la utilidad de la monitorización de otros muchos antineoplásicos, pero no está ampliamente implementado en los hospitales y en muchos casos se queda en el ámbito de la investigación. En el caso de 5-FU, la variabilidad interindividual se ha asociado al déficit de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa, responsable de la degradación del 80-90% de 5-FU y a la variabilidad farmacocinética. Hay ensayos aleatorizados en los que se ha demostrado que el ajuste de dosis con el objetivo de alcanzar un AUC de 20-30 mg h/l, en lugar de la dosificación basada en SC, mejora la eficacia y disminuye la toxicidad^{1,8,9}. Otros ejemplos comunicados en la literatura son irinotecán, cisplatino, carboplatino, doxorubicina, etopósido, busulfano o lenalidomida^{1,10-12}. La exposición de los ITK expresada con el AUC o C_{min} se correlaciona habitualmente con el efecto terapéutico y/o toxicidad¹³. La evidencia sugiere que el ajuste de dosis puede ser beneficioso en la mayoría de los ITK y puede ayudar a monitorizar la adherencia al tratamiento. Imatinib es un ejemplo de fármaco que cumple con los criterios para monitorización de la tabla 1^{1,5,10} y además se ha definido la relación entre la concentración y el efecto

La farmacocinética es una herramienta que ayuda a personalizar el tratamiento en oncohematología, e implica dar el fármaco correcto al paciente adecuado y a la dosis idónea, para obtener la exposición correcta, con la mínima toxicidad, y, por lo tanto, conseguir el mayor beneficio clínico

terapéutico. Por ejemplo, niveles > 1000 ng/mL en el caso de leucemia mieloide crónica Filadelfia positivo (LMC Ph+) o 1100 ng/mL en el caso del tumor del estroma gastrointestinal se han correlacionado con un aumento de la probabilidad de respuesta y la SLP. Además, las concentraciones altas se han asociado a un aumento de la toxicidad^{14,15}. La baja adherencia a imatinib también se ha correlacionado con fallo del tratamiento o respuesta inadecuada molecular en la LMC Ph+. Algunas guías han comenzado a incorporar la recomendación de monitorización para algunos de estos fármacos, como imatinib, en situaciones concretas como son^{4,5}:

- Respuestas subóptimas
- Sospecha de interacciones con otros fármacos o alimentos
- Aparición de efectos adversos graves, poco frecuentes o inespecíficos y que se podrían asociar a la propia patología
- Monitorización de la adherencia
- Individualización de la dosis en poblaciones de riesgo, como los ancianos o niños, pacientes con alteración de la función hepática o renal.

Hay otros ejemplos de terapias dirigidas con evidencia de su posible utilidad, por ejemplo, las concentraciones de sunitinib y su metabolito (N-desetil-sunitinib) entre 50 y 100 ng/mL se han asociado a una mayor SLP y a un aumento de los efectos adversos¹⁶.

La TDM de los anticuerpos monoclonales no tiene tanta evidencia como con los ITK, aunque también se ha asociado una concentración mínima que debe alcanzarse para obtener el máximo beneficio en términos de SLP y SG. Uno de estos ejemplos es el trastuzumab, en pacientes con cáncer gástrico HER2 positivo, concentraciones plasmáticas de trastuzumab inferiores a 20 ng/mL tenían una SG de 7,7 meses, comparable a los pacientes que no reciben trastuzumab¹⁷. En un estudio con 19 pacientes con cáncer de mama con dosis fijas de 600 mg vía s.c. se observó que solo el 11% de los pacientes con índice de masa corporal superior a 30 kg/m² alcanzaban concentraciones terapéuticas de trastuzumab¹⁸.

Otra aplicación de la TDM es conocer cómo afecta una comida rica en grasa en la absorción de algunos fármacos, por ejemplo, con nilotinib puede incrementarse el AUC hasta el 80%, con lapatinib 3 veces y con abiraterona más de 4 veces. La TDM puede ayudar a optimizar la eficiencia de estos fármacos y reducir los costes, al plantearse la reducción de dosis si se administrase juntamente con una comida grasa estandarizada.

Los métodos analíticos para la monitorización de las concentraciones se basan en la cromatografía de líquidos y espectrometría de masas en tándem e inmunoensayo. La sensibilidad de algunas de estas técnicas permite identificar y cuantificar el fármaco y/o sus metabolitos en el plasma e incluso en el tejido o lugar de acción. Esto permite poder comparar, por ejemplo, las concentraciones dentro de las células con las plasmáticas y poder identificar el papel de los transportadores celulares⁴.

¿Hacia dónde queremos ir?

Como farmacéuticos oncológicos deberíamos proponer y participar activamente en los estudios que creen evidencia de la utilidad y beneficio que tiene la TDM de los antineoplásicos, especialmente de la terapia dirigida del paciente oncohematológico. Si seleccionamos el tratamiento dirigido a una diana concreta tendremos que verificar que alcanza concentraciones correctas en el lugar de acción para hacer su efecto.

La farmacocinética, además de ayudarnos a identificar la dosis en los estudios de fase I y II, debe ayudarnos a conocer la relación entre concentración-eficacia y concentración-toxicidad, para lo cual debemos apoyarnos e integrar los estudios farmacocinéticos y farmacogenéticos. Además, debe ser una herramienta que identifique factores o situaciones que influyen en la variabilidad interindividual.

Deberíamos intentar superar las barreras ya conocidas para implementar la farmacocinética. Uno de los primeros pasos sería simplificar la técnica, desarrollar métodos bayesianos y disminuir el número de muestras. Todo ello debería permitirnos, por ejemplo, el análisis de la concentración del fármaco en un rango de tiempo. Además, deberemos tener el conocimiento para interpretar los resultados junto a otros datos farmacogenéticos, variables clínicas, etc.

Nuestro objetivo sería la implementación y utilización en la práctica clínica, especialmente en poblaciones seleccionadas y de alto riesgo, en las que se haya demostrado que la TDM aporta un mayor beneficio clínico para el paciente y que además es una técnica coste-efectiva para el sistema sanitario.

Mensajes clave

- Incorporar la farmacocinética en las guías de práctica clínica requiere conocer la relación entre concentración-eficacia y concentración-toxicidad del fármaco.
- La monitorización de concentraciones nos ayuda a alcanzar con mayor probabilidad concentraciones terapéuticas y no tóxicas en el lugar de acción.
- Las terapias dirigidas, especialmente los inhibidores de tirosina quinasa, son fármacos idóneos para monitorizar situaciones o pacientes concretos.

Bibliografía

1. Bach DM, Straseski JA, Clarke W. Therapeutic drug monitoring in cancer chemotherapy. *Bioanalysis*. 2010;2(5):863-79.
2. Gao B, Yeap S, Clements A, Balakrishnar B, Wong M, Gurney H. Evidence of therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapies. *J Clin Oncol*. 2012;30(32):4017-25.
3. Buclin T, Widmer N, Biollaz J, Decosterd LA. Who is in charge of assessing therapeutic drug monitoring? The case of imatinib. *Lancet Oncol*. 2011;12(1):9-11.
4. Decosterd LA, Widmer N, Zaman K, Cardoso E, Buclin T, Csajka C. Therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapy. *Biomark Med*. 2015;9(9):887-93.
5. Widmer N, Bardin C, Chatelut E, Paci A, Beijnen J, Levêque D, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two-targeted therapies. *Eur J Cancer*. 2014;50(12):2020-36.
6. Paci A, Veal G, Bardin C, Levêque D, Widmer N, Beijnen J, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1- cytotoxics. *Eur J Cancer*. 2014;50(12):2010-9.
7. Beumer JH. Without therapeutic drug monitoring, there is no personalized cancer care. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;93(3):228-30.
8. Gamelin E, Delva R, Jacob J, Merrouche Y, Raoul JL, Pezet D, et al. Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2099-105.
9. Josephs DH, Fisher DS, Spicer J, Flanagan RJ. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors: implications for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit*. 2013;35(5):562-87.
10. Myers AL, Kawedia JD, Champlin RE, Kramer MA, Nieto Y, Ghose R, et al. Clarifying Busulfan Metabolism and Drug Interactions to Support New Therapeutic Drug Monitoring Strategies: A Comprehensive Review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017. doi:10.1080/17425255.2017.1360277.
11. Martino R, Pérez-Simón JA, Moreno E, Queralto JM, Caballero D, Mateos M, et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic blood stem cell transplantation with fludarabine and oral busulfan with or without pharmacokinetically targeted busulfan dosing in patients with myeloid leukemia ineligible for conventional conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(6):437-47.
12. Guglieri-López B, Pérez-Pitarch A, Moes DJ, Porta-Oltra B, Clemente-Martí M, Guchelaar HJ, et al. Population pharmacokinetics of lenalidomide in multiple myeloma patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;79(1):189-200.
13. Walko CM, McLeod HL. Will we ever be ready for blood drug level-guided therapy? *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2078-9.
14. Cortes JE, Egorin MJ, Guilhot F, Molimard M, Mahon FX. Pharmacokinetic/ pharmacodynamic correlation and blood-level testing in imatinib therapy for chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009; 23: 1537-44.
15. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 3141-47.
16. Yu H, Steeghs N, Nijenhuis CM, Schellens JH, Beijnen JH, Huitema AD. Practical guidelines for therapeutic drug monitoring of anticancer tyrosine kinase inhibitors: focus on the pharmacokinetic targets. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(4):305-25.
17. Cosson VF, Ng VW, Lehle M, Lum BL. Population pharmacokinetics and exposure-response analyses of trastuzumab in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73(4):737-47.
18. González García J, Gutiérrez Nicolás F, Nazco Casariego GJ, Batista López JN, Ceballos Lenza I, Ramos Díaz R, et al. Influence of Anthropometric Characteristics in Patients With Her2-Positive Breast Cancer on Initial Plasma Concentrations of Trastuzumab. *Ann Pharmacother*. 2017;51(11):976-80.

05

Personalización del tratamiento: farmacogenética y marcadores

Fernando Gutiérrez Nicolás
María Micaela Viña Romero

Antecedentes

Cualquier plan farmacoterapéutico trata de adaptar los tratamientos prescritos a las condiciones clínicas y fisiológicas del paciente con el objetivo de obtener una máxima eficacia infringiendo la mínima toxicidad posible. Esta actitud tan básica de la medicina es conocida como personalización de los tratamientos y se basa en situar al paciente, y no al proceso fisiopatológico, en el eje central de actuación. Este cambio de enfoque clínico hacia la personalización de los tratamientos es uno de los grandes retos a los que se enfrenta la medicina moderna¹.

Las herramientas que pueden ayudar a la individualización de los tratamientos son diversas, pero los primeros pasos que fueron dados en este sentido consistieron en la monitorización de los niveles plasmáticos de los fármacos, con el objetivo final de mantener las concentraciones plasmáticas de los mismos dentro de un intervalo terapéutico óptimo. Esta monitorización, junto con la creación de diversos modelos cinéticos predictivos de concentraciones, nos ha permitido ajustar las dosis administradas de los fármacos a las características antropométricas y fisiopatológicas del paciente². Si bien es cierto que la monitorización plasmática de los niveles de los fármacos ha supuesto un gran avance en la personalización de los tratamientos, existen pacientes con los niveles plasmáticos considerados como correctos, pero que no muestran ni la eficacia ni la seguridad esperadas³. Sabemos que hay subgrupos de pacientes en los que los fármacos se comportan con una variabilidad en eficacia y/o toxicidad inexplicable, exclusivamente por variaciones en sus concentraciones plasmáticas. A parte de las concentraciones plasmáticas del fármaco, las características propias del individuo pueden modular las eficacia y/o seguridad del mismo.

La secuenciación del genoma humano⁴ a principios de siglo ha sido uno de los hitos históricos en la medicina que nos ha permitido aclarar algunos de estos comportamientos y correlacionar ciertos fenotipos particulares del individuo con alteraciones genéticas. A raíz de estos hallazgos nacieron los primeros estudios farmacogenéticos y se estableció la relación entre mutaciones en los genes que codifican para las proteínas implicadas en los procesos farmacodinámicos de

los medicamentos y su eficacia/seguridad⁵. La razón molecular de la afectación está basada en que estos cambios polimórficos se traducen en la formación de transcritos proteicos aberrantes suficientes como para provocar una respuesta variable a los fármacos⁶.

De forma genérica podemos englobar las alteraciones genéticas en dos grandes grupos:

- Mutaciones de tipo germinal: son las que aparecen/están presentes en los gametos, de tal manera que cuando el cigoto se divide todas sus células contendrán dichas mutaciones. Son heredables y en muchas ocasiones están relacionadas con la toxicidad a los tratamientos⁷, aunque no son exclusivas de rutas de metabolización, puesto que han sido descritas como variaciones polimórficas en genes que codifican para proteínas que constituyen receptores e influyen en la respuesta a los fármacos^{8,9}.
- Mutaciones de tipo somático: son las que proceden de una célula (y la población derivada de esta) que sufre una mutación, que puede afectar a una región/tejido determinado en concreto. No son heredables y en muchas ocasiones se han correlacionado con la eficacia de los tratamientos, y suelen ser más frecuentes en el área de la oncohematología.

¿Dónde estamos?

Podríamos decir que en la actualidad nos encontramos en la explosión del desarrollo y aplicación de la farmacogenética, gracias a la cual estamos avanzando en la individualización de los tratamientos, más allá de la monitorización de los niveles plasmáticos de los mismos. Numerosas son las citas bibliográficas que referencian la utilidad de estos análisis genéticos y como ayuda a una prescripción farmacológica más eficiente. Sin embargo, la implantación de este tipo de test en los hospitales no se ha producido tan rápidamente como cabría esperar: en ocasiones condicionada por cuestiones económicas y otras por cuestiones de tipo logístico.

Las limitaciones económicas son cada vez menores, incluso se podría decir que han dejado de serlo. El coste de las técnicas necesarias para estas determinaciones es cada vez menor: hemos pasado de los 10 € por nucleótido identificado en la década de los 90, a los 0,01 €, o menos, en la actualida¹⁰. Más complejo es solventar las barreras logísticas, donde la falta de conocimientos en biología molecular se identifica como la principal limitación¹¹. Todo esto ha hecho que la implantación de estos análisis en los diferentes hospitales del sistema Nacional de Salud haya sido heterogénea. Mientras que es relativamente frecuente que los centros dispongan en sus Servicios de Anatomía Patológica de las infraestructuras y la rutina para la determinación de mutaciones somáticas con las que identificar alteraciones predictoras de respuesta, típicas de tratamientos para la oncohematología¹², no sucede lo mismo con las mutaciones germinales más relacionadas con la seguridad de los fármacos y que afectan otras muchas áreas clínicas como infecciosas (HLA-B*5701 y la hipersensibilidad al abacavir¹³), neurología (mutación en HLA-B*1502 con la toxicidad tipo síndrome de Stevens–Johnson /necrólisis epidérmica tóxica inducido por la carbamazepina¹⁴) o hematología/cardiológica (con la asociación entre los polimorfismos en los genes VKORC1 y CYP2C9 y el riesgo de sangrado con el tratamiento con warfarina y acenocumarol¹⁵) y, sobretodo, el citocromo P450, que es una familia de enzimas responsable de la metabolización de la mayoría de los fármacos¹⁶.

El motivo de esta «discriminación» hacia las mutaciones germinales no está del todo claro. Es probable que tenga su origen en el hecho de que muchas alteraciones somáticas son predicto-

ras de la respuesta a fármacos de alto impacto presupuestario, lo que las hace más atractivas a la hora de ser analizadas. Sin embargo, desde el punto de vista clínico, las mutaciones germinales pueden tener una elevada relevancia. Han sido descritos polimorfismos cuya presencia se correlaciona con importantes, incluso mortales, reacciones de toxicidad¹⁷.

¿Hacia dónde queremos ir?

En no mucho tiempo viviremos una nueva revolución en la personalización de los tratamientos, etc. y la caracterización del genoma completo de todos los individuos.

Existe un consenso no escrito entre los clínicos para focalizar los esfuerzos de la personalización de los tratamientos con el fin de disponer del perfil genético de todos los ciudadanos, en primer lugar y previo a la enfermedad. En esta caracterización global del genoma deberán identificar aquellas mutaciones con relevancia clínica sobre la eficacia y/o seguridad de los medicamentos disponibles en los sistemas sanitarios. Tal vez, el ejemplo más representativo de esta tendencia es la pauta que se ha marcado el NHS inglés para el 2025: generar entre todo el personal sanitario la cultura de que disponer y manejar el genoma completo de sus habitantes se convierta en una práctica clínica habitual. Y, por supuesto, que esta caracterización genética sea previa a la aparición de cualquier patología, entendiendo que cualquier individuo es un potencial paciente. Además, es importante destacar que estas mutaciones germinales se mantienen a lo largo de la vida del individuo, por lo que únicamente se precisa su identificación en un momento puntual. De esta forma el conocimiento genómico de los pacientes permitirá aplicar «terapias adaptadas, optimizadas y más efectivas» en el momento que se precise¹⁸.

El retraso y variabilidad que comentamos con anterioridad en la incorporación de estas determinaciones, el NHS lejos de verlo como un inconveniente, lo ha identificado como una oportunidad para las farmacias (tanto comunitaria como hospitalaria), para situarse en una posición privilegiada participando en las determinaciones e interpretación farmacogenética con la optimización del uso de las diferentes terapias.

Hasta ahora hemos hablado de farmacogenética, entiendo como tal la consecuencia que tiene una o unas pocas mutaciones en un gen determinado sobre la eficacia y/o seguridad de los fármacos. Sin embargo, nos adentramos en la época de la -ómica, que en el entorno que nos acontece se llama farmacogenómica: análisis de la influencia de todo el genoma sobre la respuesta a un fármaco determinado. Esto consistiría en disponer de un catálogo de variaciones genéticas que ayuden a predecir, con mayor precisión, el comportamiento del organismo frente a los diferentes fármacos¹⁹. Dos proyectos se han postulado como claves en el desarrollo de la farmacogenómica: el 1000 Genomas²⁰ y el *HapMap*²¹ que tratan de describir alteraciones genéticas comunes, así como su distribución en el genoma estableciendo haplotipos o regiones cromosómicas de asociación con alteraciones genéticas²². Aunque se necesitan estudios con poblaciones más numerosas, no cabe duda que estos análisis tipo GWAS (*Genome Wide Association Study*) se han postulado como los idóneos para mapear los genes responsables de los fenotipos humanos²³.

El objetivo de cualquier plan farmacoterapéutico consiste en adaptar los tratamientos prescritos a las condiciones clínicas y fisiológicas del paciente para obtener una máxima eficacia infringiendo la mínima toxicidad posible

Por tanto, tal y como ha citado el NHS, nuestra clásicas Unidades de Farmacocinética Clínica (UFC), en su momento pioneras en la personalización de los tratamientos, no deberían limitarse al análisis de las concentraciones plasmáticas de los fármacos, sino que deberían comenzar a incorporar los resultados del cribado genético germinal e identificar los pacientes con una predisposición a padecer toxicidades severas o una falta de respuesta a determinados fármacos. Incluso deberían iniciarse en la determinación y análisis de las mutaciones somáticas en el campo de la oncohematología, aprovechando la reciente aparición de la biopsia líquida, que posiblemente nos permitirá prescindir de las biopsias clásicas para la caracterización tumoral²⁴. El potencial de esta nueva metodología clínica no se basa exclusivamente en el diagnóstico, sino que incluso permitirá un seguimiento, a tiempo real, en la evolución del tumor como respuesta a los diferentes tratamientos. El análisis continuo del perfil molecular de los tejidos neoplásicos se ha postulado como una estrategia que potencialmente permitirá mejorar las respuestas tumorales²⁵.

Como conclusión final podemos asegurar que la combinación de la FC-FG nos dotará de una capacidad de actuación preventiva (antes de la administración del fármaco) con la que personalizar los tratamientos y maximizar los ratios de eficacia/seguridad, transformando las UFC en unidades de individualización farmacoterapéutica.

Mensajes clave

- Los estudios farmacogenéticos permiten identificar subgrupos de pacientes con compartimientos particulares frente a un fármaco en relación a la eficacia y la seguridad.
- Las mutaciones germinales han sido menos estudiadas en el entorno de la personalización de los tratamientos, y muchas de ellas están relacionadas con toxicidades incluso mortales.
- El siguiente paso en la personalización de los tratamientos serán los estudios farmacogenómicos.

Bibliografía

1. Graham MM, James MT, Spertus JA. Decision Support Tools: Realizing the Potential to Improve Quality of Care. *Can J Cardiol*. 2018; S0828-282X(18)30212-5.
2. Buclin T, Gotta V, Fuchs A, Widmer N, Aronson J. Monitoring drug therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(6):917-23. doi: 10.1111/j.1365-2125.
3. Gervasini G, Benítez J, Carrillo JA. Pharmacogenetic testing and therapeutic drug monitoring are complementary tools for optimal individualization of drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(8):755-74.
4. Levy S, Sutton G, Ng PC, Feuk L, Halpern AL, Walenz BP, et al. The diploid genome sequence of an individual human. *PLoS Biol*. 2007;5(10):e254.
5. Drew L. Pharmacogenetics: The right drug for you. *Nature*. 2016;537:S60.
6. Ahmad T, Valentovic MA, Rankin GO. Effects of cytochrome P450 single nucleotide polymorphisms on methadone metabolism and pharmacodynamics. *Biochem Pharmacol*. 2018;153:196-204.
7. de Man FM, Goey AKL, van Schaik RHN, Mathijssen RHJ, Bins S. Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(10):1229-1254. doi: 10.1007/s40262-018-0644-7.
8. Pál I, Szamosi S, Hodosi K, Szekanez Z, Váróczy L. Effect of Fcy-receptor 3a (FCGR3A) gene polymorphisms on rituximab therapy in Hungarian patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2017;3(2):e000485.
9. Dahan L, Norguet E, Etienne-Grimaldi MC, Formento JL, Gasmi M, Nanni I, et al. Pharmacogenetic profiling and cetuximab outcome in patients with advanced colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2011;11:496.
10. Haycox A, Pirmohamed M, McLeod C, Houten R, Richards S. Through a glass darkly: economics and personalised medicine. *Pharmacoeconomics*. 2014;32:1055-1061.
11. Daly AK, Cascorbi I. Opportunities and limitations: the value of pharmacogenetics in clinical practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(4):583-6.
12. Hertz DL, McLeod HL. Use of pharmacogenetics for predicting cancer prognosis and treatment exposure, response and toxicity. *J Hum Genet*. 2013;58(6):346-52.
13. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina J-M, Workman C, Tomažič J, et al. HLA-B* 5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008;358:568-579.
14. Chung W-H, Hung S-I, Hong H-S, Hsih M-S, Yang L-C, Ho H-C, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*. 2004;428:486-486.
15. Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, Scott SA, Stein CM; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(4):625-9.
16. Gong L, Zhang CM, Lv JF, Zhou HH, Fan L. Polymorphisms in cytochrome P450 oxidoreductase and its effect on drug metabolism and efficacy. *Pharmacogenet Genomics*. 2017;27(9):337-346.
17. González-Perera I, Gutiérrez-Nicolás F, Nazco-Casariago GJ, Ramos-Díaz R, Hernández-San Gil R, Pérez-Pérez JA, et al. 5-fluorouracil toxicity in the treatment of colon cancer associated with the genetic polymorphism 2846 A>G (rs67376798). *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23(5):396-398.
18. NHS England. Improving outcomes through personalised medicine: Working at the cutting edge of science to improve patients' lives. 2016. [Citado jul 2018]. Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2016/09/improving-outcomes-personalised-medicine.pdf>
19. Al-Ali M, Osman W, Tay G, AISafar HS. A 1000 Arab genome project to study the Emirati population. *J Hum Genet*. 2018;63 (4):533-536
20. 1000 Genomes Project Consortium, et al. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature*. 2012;491(7422):56-65.
21. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*. 2004;431(7011):931-45.
22. Feero WG, Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine—an updated primer. *N Engl J Med*. 2010;362(21):2001-11.
23. Motsinger-Reif AA, Jorgenson E, Relling MV, et al. Genome-wide association studies in pharmacogenomics: successes and lessons. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(8):383 -94.
24. Heitzer E, Ulz P, Geigl JB. Circulating tumor DNA as a liquid biopsy for cancer. *Clin Chem*. 2015;61(1):112-23.
25. Burz C, Pop VV, Buiga R, Daniel S, Samasca G, Aldea C, et al. Circulating tumor cells in clinical research and monitoring patients with colorectal cancer. *Oncotarget*. 2018;11;9(36):24561-24571.

06

Conciliación interniveles

José Antonio Marcos Rodríguez
María Dolores Alvarado Fernández
Miguel Ángel Calleja Hernández

Antecedentes

En España, el cáncer presenta una importante morbilidad, con un aumento continuo en la incidencia en los últimos años. Este aumento parece estar justificado por el incremento poblacional, la implantación de técnicas de detección precoz y el aumento de la esperanza de vida: el envejecimiento es un factor de riesgo para el desarrollo de tumores debido a la acumulación de otros factores de riesgo y a mecanismos de reparación ineficientes. Por otro lado, la supervivencia de los pacientes con cáncer también ha aumentado de forma continua situándose España en torno al 53% a los 5 años¹.

El aumento de la edad también se asocia con procesos de enfermedades no oncológicas, como hipertensión arterial, diabetes y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, entre otros trastornos crónicos. Con motivo de ello, es común que los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia también necesiten tratamiento ambulatorio para estos trastornos crónicos^{2,3}.

Además, las nuevas terapias para el tratamiento de la enfermedad oncológica, más específicas y con perfil de seguridad diferente al de la quimioterapia tradicional, junto al alto riesgo de interacciones medicamentosas que presentan muchas de ellas, requieren de un abordaje multidisciplinar que permita una monitorización y seguimiento continuo tanto a corto como a largo plazo.

Estos datos nos presentan un escenario con un aumento en el número de pacientes oncológicos con diferentes necesidades asistenciales según el estadio de su enfermedad oncológica, de edad superior a los 65 años, en muchos casos, con tratamiento oncológico adyuvante paliativo que permite una calidad de vida aceptable (cronificación del cáncer) o en situación avanzada o terminal; con existencia de comorbilidades asociadas y uso de medicación concomitante crónica.

Todo ello hace necesario una coordinación entre niveles asistenciales que contribuya a mejorar la calidad y continuidad de la asistencia prestada al paciente oncológico y al uso racional de los recursos sanitarios³.

¿Donde estamos?

Conciliación de la medicación en el paciente oncológico:

La medicación es la primera causa de acontecimientos adversos relacionados con la asistencia sanitaria⁴, según se recoge en los estudios realizados a nivel estatal sobre la seguridad del paciente en atención primaria (Estudio APEAS)⁵ y durante la hospitalización (Estudio ENEAS)⁶.

La conciliación de la medicación tiene como objetivo fundamental garantizar la seguridad del paciente durante sus transiciones asistenciales. Se define como un proceso eficaz para detectar y evitar acontecimientos adversos y errores relacionados con los medicamentos mediante la revisión de la prescripción, así como prevenir los posibles resultados negativos derivados de una prescripción inadecuada⁷.

Los objetivos generales de la conciliación de la medicación en el paciente oncológico son⁸:

- Mejorar la seguridad de los pacientes y reducir los problemas relacionados con los medicamentos
- Mejorar los resultados en salud y aumentar el control de las patologías del paciente
- Mejorar la adherencia
- Mejorar la calidad asistencial y de vida del paciente.

El proceso de conciliación consiste en obtener un listado completo y exacto del tratamiento del paciente para adecuarlo a la prescripción médica realizada en la transición asistencial en la que se encuentre el paciente, analizando y resolviendo las discrepancias observadas⁹.

La transición asistencial del paciente oncológico es, posiblemente, una de las transiciones más difíciles debido a que los objetivos de los tratamientos son más dinámicos que en otros pacientes, al presentar la enfermedad una evolución variable con tres opciones de tratamientos posibles¹⁰:

- 1 Tratamiento activo, cuyo objetivo es curar el cáncer.
- 2 Tratamiento de soporte, cuyo objetivo es prevenir o tratar con eficiencia, los síntomas de la enfermedad, los efectos secundarios causados por el tratamiento, y los problemas psicológicos, sociales y espirituales relacionados con la enfermedad o su tratamiento.
- 3 Tratamiento paliativo, con doble objetivo: 1) de soporte o apoyo para aliviar síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente, y 2) no curativo sino para tratar que el paciente se sienta cómodo al final de la vida.

La conciliación interniveles es un elemento básico en la seguridad del paciente oncológico. La posibilidad de mejorar su farmacoterapia permite incrementar la seguridad y la eficiencia en el tratamiento oncológico

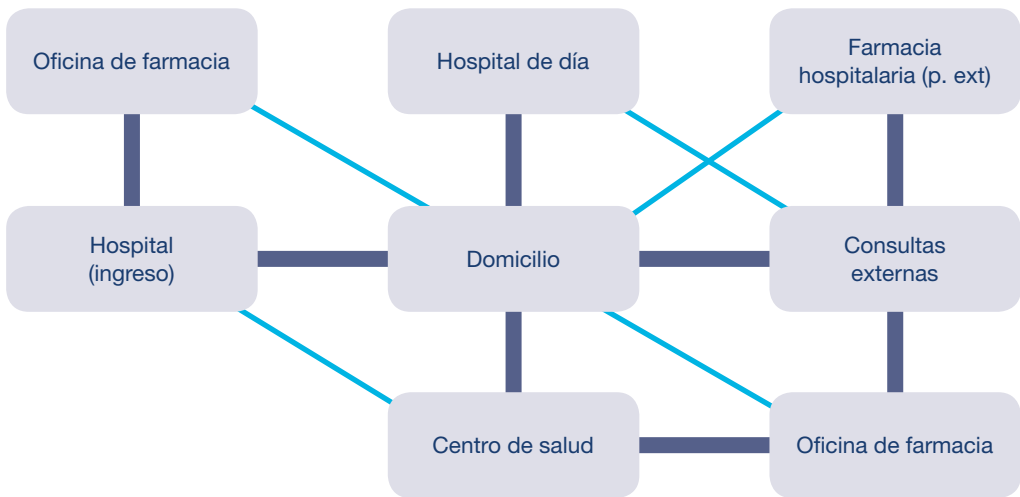


Figura 1. Transiciones con oportunidades de conciliación entre asistencia especializada y Atención Primaria en el paciente oncológico.

En un sentido amplio, la conciliación de la medicación se debe aplicar en cualquier transición del paciente entre niveles asistenciales. A nivel hospitalario incluye el ingreso, traslado de servicio y el alta hospitalaria; desde el punto de vista ambulatorio habría que incluir la atención domiciliaria, la automedicación, la asistencia a Urgencias o consultas médicas, o los ingresos en centros sociosanitarios⁴.

Los tratamientos antineoplásicos son considerados fármacos de estrecho margen terapéutico y pueden comportar una importante morbimortalidad asociada a la de la enfermedad neoplásica. El desarrollo de terapias orales en el paciente con cáncer ha ido de la mano del concepto de «cronicidad de esta enfermedad» y representa, actualmente, entre el 30% y el 50% del conjunto de los tratamientos del cáncer. La aparente simplificación en su administración, que la hace preferible al paciente, traslada la complejidad de la atención al entorno del paciente¹⁰. A esta situación se suman los fármacos concomitantes prescritos al paciente para tratamiento o alivio de otras enfermedades. Es debido a ello que el paciente oncológico es considerado un paciente complejo en el que el proceso de conciliación de la medicación podría aportar un beneficio de carácter educacional, reforzando indicación y pauta posológica de los medicamentos, información sobre efectos adversos, identificación temprana de toxicidad y detección de adherencia inadecuada¹⁰.

Para lograr los objetivos que se pretenden alcanzar con la conciliación de la medicación al paciente oncológico, es conveniente elaborar una metodología de implantación de procedimientos interdisciplinarios de conciliación de la medicación centrados en el paciente y adecuados a sus necesidades⁸. En este sentido, es interesante destacar la labor de Servicios de Farmacia y oficinas de farmacias para implantar estrategias conjuntas que den continuidad a la atención farmacéutica que se realiza en el hospital.

El reconocimiento del farmacéutico comunitario como experto en medicamentos, educación del paciente y cercanía lo sitúa en una buena posición para intervenir en los procesos de conciliación en el ámbito extrahospitalario. El papel del farmacéutico comunitario es clave también en la prevención, detección precoz y formación del paciente.

Comunicación interniveles

Se entiende por «niveles asistenciales» a las diferentes modalidades de atención sanitaria que se ofrecen a la población asegurando una óptima atención en cada situación específica, y garantizando una atención integral y multidisciplinar.

El Sistema Nacional de Salud reconoce dos niveles asistenciales básicos, la atención primaria y la atención especializada.

- Atención primaria: realiza labores de prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de enfermedades.
- Atención especializada: ofrece atención específica y especializada en el diagnóstico y tratamiento de problemas de salud que no pueden resolverse en el nivel anterior.

La falta de comunicación entre los niveles asistenciales da lugar a la existencia de factores que influyen en la aparición de errores de medicación: información farmacoterapéutica incompleta, ausencia de un registro actualizado y único de la medicación del paciente y descoordinación entre los niveles asistenciales.

¿Hacia dónde queremos ir?

El modelo de atención al paciente oncológico debe estar orientado a la implantación de sistemas de información interrelacionados que permitan una comunicación eficaz entre los diferentes profesionales implicados y en un segundo nivel posibiliten la creación de una red de información sanitaria para el análisis y evaluación de los resultados.

El empleo de herramientas de comunicación permitiría una colaboración estrecha entre los profesionales sanitarios en el ámbito hospitalario, de la atención primaria, y también con farmacéuticos comunitarios como agentes más del sistema de salud, que harían posible la coordinación entre niveles y la continuidad asistencial centrada en el paciente.

Mensajes clave

- La conciliación de la medicación tiene como objetivo fundamental garantizar la seguridad del paciente durante sus transiciones asistenciales.
- Conciliación: proceso eficaz para detectar y evitar acontecimientos adversos y errores relacionados con los medicamentos mediante la revisión de la prescripción, así como prevenir los posibles resultados negativos derivados de una prescripción inadecuada.
- La falta de comunicación entre los niveles asistenciales puede dar lugar a la aparición de errores de medicación: información farmacoterapéutica incompleta, ausencia de un registro actualizado y único de la medicación del paciente y descoordinación entre los niveles asistenciales.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Oncología Médica. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2018. [Citado 10 jul 2018]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf
2. Nicholas Z, Hu N, Ying J, Soisson P, Dodson M, Gaffney DK. Impact of comorbid conditions on survival in endometrial cancer. *Am J Clin Oncol*. 2014;37:131-34.
3. Vega TG, Sierra-Sánchez JF, Martínez-Bautista MJ, García-Martín F, Suárez-Carrascosa F, Baena-Cañada JM. Medication Reconciliation in Oncological Patients: A Randomized Clinical Trial. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22:734-40.
4. Departamento de Salud del Gobierno Vasco. Conciliación de la Medicación. Información farmacoterapéutica de la comarca (INFAC) 2013:Volumen 21 (10). [Citado 25 sep 2018]. Disponible en: http://www.osa-kidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_Vol_21_n_10.pdf.
5. Estudio nacional sobre los efectos adversos ligados a la hospitalización: ENEAS 2005. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006. [Citado 25 sep 2018]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/eu/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/opsc_sp2.pdf
6. Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud: APEAS 2008. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008. [Citado 25 sep 2018]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/estudio_apeas.pdf
7. Kwan JL, Lo L, Sampson M, Shojania KG. Medication Reconciliation During Transitions of Care as a Patient Safety Strategy. A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2013;158:397-403.
8. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Pla de Salut 2011-2015. Manejo de la medicación en el paciente crónico: conciliación, revisión, Desprescripción y adherencia. 2014.
9. Institute for Healthcare Improvement (IHI). Medication Reconciliation to Prevent Adverse Drug Events. [Citado 25 sep 2018]. Disponible en: <http://www.ihio.org/Topics/ADEsMedicationReconciliation/Pages/default.aspx>
10. Jiménez Torres NV, et al., Continuidad Asistencial del Paciente con Antineoplásicos Orales. Valencia: Real Academia Nacional de Farmacia; 2015. [Citado 11 jul 2018]. Disponible en: <http://www.analesranf.com/index.php/funda/article/view/1546/1635>.

07

Valoración del paciente oncohematológico geriátrico

Margarita Garrido Siles

Antecedentes

El envejecimiento progresivo y el incremento en la esperanza de vida de la población española junto con la edad avanzada como factor de riesgo clave en el desarrollo de neoplasias prevén un importante incremento de la prevalencia de cáncer en las próximas décadas. El número de nuevos casos de cáncer estimados en España para el año 2035 (excluidos tumores cutáneos no melanoma) se sitúa en más de 315.000, de los que aproximadamente el 67% se prevé que sean en personas de edad igual o superior a 65 años¹.

Pese a la alta prevalencia de cáncer en pacientes mayores, tradicionalmente ha sido escaso el número de pacientes de edad avanzada incluido en ensayos clínicos², debido fundamentalmente a límites en la edad o a la incorporación de comorbilidades entre los criterios de exclusión de los mismos. Este hecho conlleva una escasa representación de este grupo de pacientes en la evaluación de fármacos que serán usados mayoritariamente para tratar a esta población. En los últimos años, sin embargo, se ha producido un incremento en el número de ensayos clínicos en los que sí se contempla la inclusión de pacientes de edad avanzada, así como en las publicaciones que evalúan los resultados de tratamientos antineoplásicos en pacientes mayores de 70-75^{3,4}.

El envejecimiento no solo constituye un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias, sino que lleva aparejado una serie de cambios fisiológicos que pueden afectar a la propia actividad tumoral, a parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos, y a la capacidad de respuesta y grado de tolerancia del paciente a un tratamiento. Entre los principales cambios se incluyen modificaciones en la composición corporal (con descenso, por ejemplo, en la concentración de albúmina que podría conllevar un incremento en la exposición de fármacos con alta unión a proteínas plasmáticas), aumento del volumen de distribución, descenso en el flujo y en la función hepática y descenso en el aclaramiento a nivel renal. Al igual que ocurría con los ensayos pivotaes, existe escasa representación de pacientes mayores o con alteraciones renales o hepáticas en ensayos de fase I. Los cambios fisiológicos referidos no implicarían por sí solos un cambio de dosis en la mayoría de los fármacos usados en la terapia oncológica, pero podrían cobrar más relevancia en pacientes con mutaciones farmacogenómicas, no siempre analizadas en la práctica clínica habitual, que podrían condicionar el uso y/o dosificación de determinados medicamentos⁵.

Un grupo de expertos de la *International Society of Geriatric Oncology* publicó una revisión de la información disponible en cuanto a la relación de la edad en la eficacia y toxicidad de distintos antineoplásicos. Aunque en algunos casos existen datos contradictorios a este respecto, en términos generales no recomiendan modificaciones de dosis de los grupos de fármacos analizados en función únicamente de la edad, sino considerar el ajuste de dosis en caso de alteraciones de la función renal o hepática, principalmente⁶.

No obstante, en la ficha técnica de algunos medicamentos queda recogida una disminución de la dosis en función de la edad, como por ejemplo en el caso de la vinflunina, o bien recomendaciones de iniciar el tratamiento con dosis reducidas, como capecitabina en combinación con docetaxel en pacientes de 60 años o más. Además, estudios en patologías concretas sugieren una reducción de dosis para mejorar la tolerancia al tratamiento, como el realizado en pacientes mayores de 70 años con cáncer de ovario tratadas con paclitaxel/carboplatino⁷.

En este punto, otro aspecto importante que debe tenerse en cuenta es que, aunque de forma general la respuesta y la toxicidad a la terapia pueden ser distintas en pacientes mayores comparadas con pacientes más jóvenes, existe una alta heterogeneidad en el declive progresivo en la reserva funcional que caracteriza al proceso de envejecimiento. Por tanto, la edad cronológica no debería ser la única variable que condicione la opción terapéutica más adecuada para cada paciente, especialmente en aquellos con una adecuada reserva funcional, si además se acompaña del tratamiento de soporte oportuno^{8,9}. Es necesario, por tanto, a la hora de planificar el tratamiento de un paciente mayor con cáncer, considerar además de la edad y los factores inherentes al propio tumor, otros aspectos importantes relacionados con el envejecimiento, como la expectativa de vida, el estado funcional del paciente, la presencia de comorbilidades, alteraciones cognitivas, síndromes geriátricos, cobertura sociofamiliar, etc.

¿Dónde estamos?

El documento de consenso¹⁰ fruto de la reunión nacional de trabajo multidisciplinar en oncogeriatría en 2012 propone, entre otras cosas, la realización por parte de profesionales del entorno oncológico especialmente entrenados, de un cribado básico que permita la detección precoz de fragilidad en pacientes mayores de 75 años. La fragilidad es un síndrome biológico asociado a la edad caracterizado por un descenso progresivo en la función de varios sistemas fisiológicos que conlleva una disminución en la resistencia al estrés. Esta etapa de disminución de la reserva funcional, donde aún no hay discapacidad o esta es mínima, pero donde el riesgo de presentar discapacidad es máximo, es un estado potencialmente reversible¹¹. De ahí la importancia de la evaluación de aspectos que pudieran revelar problemas geriátricos en un momento donde aún es posible revertir algunas situaciones mediante un plan de cuidado adaptado al paciente.

En este sentido, la Valoración Geriátrica Integral (VGI) constituye una herramienta de evaluación de determinados aspectos que podrían influir en el desarrollo de la enfermedad y tener un impacto más o menos importante en la respuesta del paciente mayor al tratamiento. Sin embargo, el tiempo necesario y la falta de equipos multidisciplinarios entrenados para llevarla a cabo hacen difícil su incorporación en la práctica clínica diaria, cobrando relevancia métodos de cribado más breves y sencillos, y por tanto, más factibles.

Existen distintas herramientas de cribado para evaluar la fragilidad en pacientes con cáncer. Una de las primeras fue la propuesta por Balducci et al.¹² a la que se sumó, entre otras, la escala Geriatric-8 (G-8). Este método incorpora dominios normalmente evaluados por geriatras en la VGI y es considerado un buen método de cribado en la población geriátrica oncológica por su

alta sensibilidad y razonable especificidad, además de su fácil cumplimentación¹³. El cuestionario VES-13 (*Vulnerable Elders Survey*)¹⁴ es otro de los métodos de cribado que, a pesar de que no fue diseñado específicamente para pacientes oncológicos, ha sido uno de los más utilizados en estudios de oncología.

En patologías concretas, *The International Myeloma Working Group* propone una evaluación geriátrica específica para pacientes con mieloma múltiple y define una puntuación que permite identificar tres grupos de pacientes en función de su fragilidad, prediciendo además mortalidad y riesgo de toxicidad¹⁵.

Una revisión sistemática realizada por Hamaker et al.¹⁶ que evaluó la sensibilidad y especificidad de distintos métodos de cribado de fragilidad, puso de manifiesto la elevada variabilidad en los diferentes dominios evaluados en los mismos, por lo que ninguno sería determinante para identificar todos los aspectos de la VGI y, a criterio de los autores, no deberían reemplazarla. Otros investigadores, sin embargo, consideran que los métodos de cribado, con las limitaciones conocidas respecto a la VGI, estarían recomendados en aquellos centros donde no sea posible la realización de la misma por su menor complejidad y su capacidad para identificar pacientes más vulnerables que podrían ser derivados para una valoración más en profundidad¹⁷.

En cualquier caso, la realización de una VGI (bien a todos los pacientes o a aquellos considerados frágiles tras el cribado correspondiente) ayudaría a la planificación del tratamiento antineoplásico y de soporte y el plan de cuidados más adecuados para el paciente, que redundarían en mejores resultados y calidad de vida. La VGI incluye la evaluación de distintos dominios (estatus funcional, comorbilidades, función cognitiva y emocional, status nutricional, polifarmacia, situación sociofamiliar y síndromes geriátricos), algunos de los cuales se han relacionado con un incremento de la toxicidad, prolongación de hospitalización y menor supervivencia en pacientes con cáncer^{18,19}.

Se han desarrollado evaluaciones geriátricas específicas para pacientes con cáncer, como *The Senior Adult Oncology Program 2* (SAOP2)²⁰ o *The Cancer-Specific Geriatric Assessment* (CSGA)²¹, que incluyen la evaluación de la mayoría de los dominios incluidos en la VGI.

El status funcional puede ser evaluado mediante distintas escalas que miden la dependencia o independencia para llevar a cabo actividades básicas y actividades instrumentales de la vida diaria. La falta de independencia para realizar estas últimas se ha relacionado con un descenso de la tolerancia al tratamiento y peor supervivencia en pacientes con cáncer.

Por su parte, la presencia de algunas comorbilidades podría influir en el pronóstico de la enfermedad oncológica. Las principales escalas para determinar el riesgo de mortalidad asociado con comorbilidad y la tolerancia al tratamiento en pacientes mayores con cáncer son *Charlson Comorbidity Index* y *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS), incorporada habitualmente en la evaluación de pacientes con leucemia linfocítica crónica.

El farmacéutico oncohematológico podría participar en la evaluación de muchos de los factores implicados en el resultado de la farmacoterapia en pacientes geriátricos con cáncer, de cara a la planificación del tratamiento antineoplásico y de soporte más adecuados

Las funciones cognitivas y el status psicológico también deberían considerarse en la evaluación de un paciente candidato a tratamiento con quimioterapia, por el mayor riesgo de dependencia funcional, depresión y falta de adherencia que presentan los pacientes mayores con deterioro cognitivo. De igual forma, debería tenerse en cuenta la mayor prevalencia de síndromes geriátricos en pacientes mayores con cáncer comparado con pacientes sin cáncer (mayor riesgo de caídas, fatiga, etc.). Este tipo de condiciones típicas de la edad avanzada (aunque no exclusivas) están asociadas igualmente con una disminución de la supervivencia y un incremento en el riesgo de dependencia funcional y podrían disminuir la tolerancia a la quimioterapia, por lo que es importante prevenir, diagnosticar y tratar los síndromes geriátricos.

Pero tal vez, de todos los dominios incluidos en la VGI, el estatus nutricional y la polifarmacia serían los más interesantes desde el punto de vista de la atención farmacéutica a pacientes oncológicos.

Las alteraciones sensoriales, la discapacidad funcional y la influencia de ciertos aspectos sociales que acompañan al envejecimiento junto con los numerosos factores que contribuyen al deterioro nutricional en pacientes con cáncer (alteraciones mecánicas, funcionales y metabólicas secundarias al tumor, efectos adversos al tratamiento, entre otros), conllevan una elevada prevalencia de desnutrición en pacientes oncológicos mayores, y los convierten en un colectivo especialmente vulnerable. Distintos estudios evidencian el elevado riesgo nutricional y de desnutrición en esta población²². Por otro lado, está bien establecida la presencia de malnutrición como factor de mal pronóstico en la evolución del proceso oncológico.

Las guías de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica (ESPEN)²³ recomiendan realizar en el momento del diagnóstico métodos de cribado que permitan una detección precoz de pacientes en riesgo de desnutrición y un abordaje nutricional temprano y por tanto más eficiente. Existen distintos métodos de cribado nutricional, como el *Mini Nutritional Assessment* (MNA) para la valoración de personas mayores, o métodos de cribado específicos para pacientes con cáncer como *Nutriscore*²⁴.

Los farmacéuticos oncológicos podríamos participar de forma activa en la elaboración e implementación de protocolos que contribuyan a detectar y tratar precozmente la desnutrición y en el adecuado seguimiento de la tolerancia y eficacia del soporte nutricional en aquellos pacientes que lo requieran.

Respecto a la polifarmacia, existen distintas definiciones de la misma, incluida la administración de un número elevado de medicamentos, normalmente establecido en 5 o más de forma concomitante. La presencia de polifarmacia incrementa con la edad y presenta una gran prevalencia entre los pacientes mayores con cáncer. Se ha asociado con un incremento de reacciones adversas, aumento del número de fármacos potencialmente inadecuados, incremento de interacciones medicamentosas, falta de adherencia y/o deterioro de la función física, así como con un incremento en la incidencia de hospitalización y suspensión temprana del tratamiento antineoplásico^{25,26}.

El papel del farmacéutico oncohematológico en la identificación de problemas relacionados con la polifarmacia es clave, siendo crucial en este punto disponer de un listado completo de todos los medicamentos prescritos por los distintos especialistas (de todos los niveles asistenciales) que debería completarse con automedicación, fitoterapia y suplementos alimenticios. Es importante la revisión a fondo de fármacos contraindicados o aquellos que pudieran potenciar alguna de las toxicidades de otros medicamentos, duplicidades terapéuticas, ajustes adecuados de dosis en caso de insuficiencia de algún órgano, además de interacciones fármaco-fár-

maco o fármaco-alimento y medicamentos potencialmente innecesarios, pudiendo recomendar en algunos casos fármacos que impliquen un menor riesgo de complicaciones.

Numerosos estudios han investigado la prevalencia de interacciones en pacientes con cáncer y su relación con un aumento de la toxicidad relacionada con el tratamiento. En pacientes oncológicos mayores de 70 años, el estudio publicado por Popa et al.²⁷ revela que más del 75% de los pacientes presentaban algún tipo de interacción, un 11% de las mismas consideradas de relevancia clínica. Pone de manifiesto igualmente la contribución de las interacciones en el incremento de toxicidades severas en estos pacientes, fundamentalmente no hematológicas.

Al igual que ocurre con las interacciones, es elevada la prevalencia de medicamentos potencialmente inapropiados (MPI) en pacientes mayores con cáncer, entendidos como medicamentos en los que el riesgo sobrepasa a los beneficios especialmente si hay alternativas más seguras. Existen distintos métodos para identificar MPI en pacientes mayores, como los criterios Beers, los criterios STOPP (*Screening Tool for Older People's Prescription*) o el *Medication Appropriateness Index* (MAI). También las guías NCCN incluyen una lista de fármacos que deben tenerse en cuenta en la población geriátrica oncológica. Diversos estudios han evidenciado la relación del uso de MPI con prolongación de los ingresos hospitalarios y toxicidad relacionada con la quimioterapia^{28,29}. En otro estudio, en el que participaron más de 400 pacientes con cáncer, si bien el uso de MPI no se relacionó con reingresos, la combinación de este factor junto con polifarmacia en este grupo de pacientes sí presentó una correlación significativa con el incremento de ingresos hospitalarios³⁰.

Respecto a la relación de fragilidad y su influencia en pacientes candidatos a recibir tratamiento con quimioterapia, Balducci et al. propusieron un sistema de estratificación de los pacientes en función del grado de dependencia funcional y comorbilidades de cara a planificar el tratamiento del paciente³¹. Define tres grupos de pacientes: pacientes independientes funcionalmente, sin comorbilidades (candidatos para recibir dosis plenas), pacientes dependientes funcionalmente, con comorbilidades moderadas (en los que se recomienda tomar precauciones, como modificación del tratamiento o dosis iniciales de quimioterapia) y pacientes dependientes para actividades de la vida diaria o con comorbilidades severas o síndromes geriátricos, para los que el autor recomienda el manejo sintomático de la enfermedad.

Disponemos, además, de herramientas que incorporan componentes de la VGI y que permiten predecir el riesgo de toxicidad relacionada con el tratamiento de quimioterapia en pacientes mayores, como el propuesto por Extermann et al.³² para pacientes de 70 años o mayores que inician tratamiento con quimioterapia. En la misma línea, Hurria et al.^{33,34} definieron una puntuación de riesgo de toxicidad a la quimioterapia en pacientes de edad igual o superior a 65 años.

¿Hacia dónde queremos ir?

La atención sanitaria a pacientes mayores con cáncer requiere la evaluación de múltiples aspectos en aras de una mejor calidad asistencial. El farmacéutico oncohematológico, por su formación especializada y la continua relación con pacientes en las consultas de atención farmacéutica, debería participar de forma activa como parte del equipo multidisciplinar que atiende a estos pacientes. Nuestra contribución debería centrarse especialmente en aquellos aspectos más relacionados con nuestra actividad asistencial como son la evaluación de la polifarmacia y todos los aspectos de seguridad inherentes a la misma, detección y prevención de desnutrición en pacientes oncológicos, identificación de condiciones que pudieran interferir con el tratamiento antineoplásico y la tolerancia al mismo, optimización de la prescripción de

ciertos fármacos con metabolismo complejo y/o aquellos altamente influenciados por la edad o condicionados por deficiencias genéticas mediante adecuados programas de monitorización farmacocinética, etc.

En definitiva, participando en el desarrollo e implementación de programas y estrategias que faciliten la toma de decisiones y redunden en una asistencia sanitaria de mayor calidad.

Mensaje clave

- En el paciente oncohematológico geriátrico es importante considerar además de la edad otra serie de factores relacionados con el envejecimiento que podrían impactar en la respuesta y toxicidad al tratamiento.

Bibliografía

1. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence Worldwide in 2012. ARCI: OMS. [Citado 20 jun 2018]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
2. Sher K, Hurria A. Under-representation of older adults in cancer registration trials: known problem, little progress. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2036-38.
3. Xicoy B, Jimenez MG, García O, Bargay J, Martínez-Robles V, Brunet S, et al. Results of treatment with azacitidine in patients age ≥ 75 years included in the Spanish Registry of Myelodysplastic Syndromes. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(6):1300-3.
4. Millan M, Merino S, Caro A, Feliu F, Escuder J, Francesch T. Treatment of colorectal cancer in the elderly. *World J Gastrointest Oncol*. 2015;7(10):204-220.
5. Walko CM, McLeod HL. Personalizing medicine in geriatric oncology. *J Clin Oncol*. 2014;32(24):2581-86.
6. Lichtman SM, Wildiers H, Chatelut E, Steer C, Budman D, Morrison VA, et al. International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: evaluation of chemotherapy in older patients –an analysis of the medical literature. *J Clin Onco*. 2007;25(14):1832-43.
7. Fader AN, von Gruenigen V, Gibbons H, Abushahin F, Starks D, Markman M, et al. Improved tolerance of primary chemotherapy with reduced-dose carboplatin and paclitaxel in elderly ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2008;109(1):33-38.
8. Carreca I, Balducci L, Extermann M. Cancer in the older person. *Cancer Treatment Reviews*. 2005;31:380-402.
9. Chen H, Cantor A, Meyer J, et al. Can older cancer patients tolerate chemotherapy? A prospective pilot study. *Cancer*. 2003;97:1107-14.
10. Antonio M, Saldaña J, Formiga F, Lozano A, González-Barboteo J, Fernández P, et al. 1.ª Reunión nacional de trabajo multidisciplinar en Oncogeriatría: documento de consenso. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2012;47(6):279-83.
11. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, Blair S, Bonds DE, Church TS, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311(23):2387-96.
12. Balducci L, Extermann M. Management of the frail person with advanced cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2000;33:143-48.
13. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol*. 2012;23(8):2166-72.
14. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:1691-99.
15. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 2015;125(13):2068-74.

- 16.** Hamarker ME, Jonker JM, de Rooij SE, Vos AG, Smorenburg CH, van Munster BC. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2012;13:e437-44.
- 17.** Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Ann Oncol.* 2015;26(2):288-300.
- 18.** Mohile SG, Velarde C, Hurria A, et al. Geriatric Assessment-Guided Care Processes for Older Adults: a Delphi Consensus of Geriatric Oncology Experts. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13:1120-30.
- 19.** Aparicio T, Jouve JL, Teillet L, et al. Geriatric Factors Predict Chemotherapy Feasibility: Ancillary Results of FFCD 2001-02 Phase III Study in First-Line Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer in Elderly Patients. *J Clin Oncol.* 2013;31:1464-70.
- 20.** Extermann M. Evaluation of the senior cancer patient: comprehensive geriatric assessment and screening tools for the elderly. In: Schrijvers D, Aapro M, Zakotnik B, et al, eds. *Handbook of Cancer in the Senior Patient.* New York, London: Informa Healthcare;2010:13-21.
- 21.** Hurria A, Gupta S, Zauderer M, et al. Developing a cancer-specific geriatric assessment: a feasibility study. *Cancer.* 2005;104:1998-2005.
- 22.** Planas M, Álvarez-Hernández J, León-Sanz M, Celaya-Pérez S, Araujo K, García de Lorenzo A, et al. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES study. *Support Care Cancer.* 2016;24(1):429-35.
- 23.** Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017;36(1):11-48.
- 24.** Arribas L, Hurtós L, Sendrós MJ, Peiró I, Salleras N, Fort E, et al. Nutriscore: A new nutritional screening tool for oncological outpatients. *Nutrition.* 2017;33:297-303.
- 25.** Balducci L, Goetz-Parten D, Steinman MA. Polypharmacy and the management of the older cancer patient. *Ann Oncol.* 2013;24 (suppl 7):36-40.
- 26.** Maggiore RJ, Gross CP, Hardt M, Tew WP, Mohile SG, Klepin HD, et al. Polypharmacy, potentially, inappropriate medications, and chemotherapy-related adverse events among older adults with cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:e19501.
- 27.** Popa MA, Wallace KJ, Brunello A, Extermann M, Balducci L. Potential drug interactions and chemotherapy toxicity in older patients with cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol.* 2014;5:307-14.
- 28.** Maggiore RJ, Dale W, Gross CP, Feng T, Tew WP, Mohile SG, et al. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in older adults with cancer undergoing chemotherapy: effect on chemotherapy-related toxicity and hospitalization during treatment. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(8):1505-12.
- 29.** Park JW, Roh JL, Lee SW, Kim SB, Choi SH, Nam SY, et al. Effect of polypharmacy and potentially inappropriate medications on treatment and post treatment courses in elderly patients with head and neck cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;142(5):1031-1040.
- 30.** Sehgal V, Bajwa SJ, Sehgal R, Bajaj A, Khaira U, Kresse V. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use as the precipitating factor in readmissions to the hospital. *J Family Med Prim Care.* 2013;2(2):194-99.
- 31.** Balducci L. Management of cancer in the elderly. *Oncology (Williston Park).* 2006;20(2):135-43.
- 32.** Extermann M, Boler I, Reich RR, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer.* 2012;118:3377-86.
- 33.** Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol.* 2011;29:3457-65.
- 34.** Hurria A, Mohile S, Gajra A, et al. Validation of a prediction tool for chemotherapy toxicity in older adults with cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:2366-71.

08

Papel activo del paciente oncohematológico

Beatriz Bernárdez Ferrán

Antecedentes

Hasta finales de los años 70 el modelo de atención ofrecido mayoritariamente por las organizaciones de salud era un modelo paternalista, con una relación profesional-paciente asimétrica y en la que el profesional ocupaba una posición dominante. El paciente ocupa un papel pasivo, necesita cuidados y debe cooperar con el profesional. Este modelo fue descrito por primera vez por Pearson en 1951, uno de los primeros sociólogos que estudió la relación paciente - profesional sanitario¹.

El cambio social, el acceso a la tecnología y la sociedad de la información en general empujan a un cambio a un modelo centrado en el paciente. Cambio gradual y no absoluto que se va realizando a diferentes velocidades, según países, culturas, ámbitos de atención, etc.

El Instituto de Medicina² define la atención centrada en el paciente como el cuidado que respeta y responde a las preferencias individuales de los pacientes, sus necesidades y valores, y que asegura que las decisiones clínicas incorporan los valores de los pacientes. Este modelo de cuidados permite que haya flexibilidad en las relaciones entre los pacientes y los profesionales. Las características fundamentales de la atención centrada en el paciente son la atención individualizada del paciente y la implicación de este en el cuidado a través de la información y la toma de decisiones compartida³.

En 2009, la atención centrada en el paciente con cáncer se reconoce como una prioridad⁴ y en este sentido Reeve et al.⁵ entienden que la atención centrada en el paciente apoya la participación activa del paciente en su cuidado.

En paralelo, en el pilar del tratamiento farmacológico oncológico clásico, la quimioterapia de administración vía parenteral con presencia de pocas formulaciones orales ha irrumpido, desde la aprobación de la capecitabina en 1998, una ola de tratamientos orales que continúan hasta hoy en día: inhibidores de tirosina quinasa, inhibidores de las ciclinas, inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular, inhibidores de la rapamicina, nuevos tratamientos hormonales, etc.

¿Dónde estamos?

Actualmente, un tercio de los tratamientos contra el cáncer están disponibles en formulaciones orales⁶ y los tratamientos orales representan un 25-30% de los que están en desarrollo⁷.

Los pacientes oncológicos prefieren los tratamientos orales cuando están indicados y tienen igual eficacia que los parenterales, porque proporcionan mayor sentido de control sobre su atención, conveniencia, mejor calidad de vida y menor necesidad de procedimientos invasivos⁸⁻¹⁰.

Sin embargo, el incremento de uso de tratamientos orales en oncología ha revelado un problema hasta ahora inexistente con los tratamientos parenterales: la falta de adherencia terapéutica. Las tasas de adherencia a los tratamientos orales en oncología oscilan entre el 14-100%¹¹, pero más frecuentemente entre el 50-90%¹², con una tendencia a una mayor detección de mayor falta de adherencia cuanto mejor sea el método de medida. Es decir, nos encontraremos tasas de adherencia del 100% habitualmente en estudios donde el método usado para medir la adherencia sea subjetivo, como los cuestionarios, y mucho más bajas si el método usado para la medida de adherencia, es por ejemplo, el uso de dispositivos microelectrónicos, donde se observa que hasta un 25% de pacientes oncológicos no llegan a tasas de adherencia del 90%¹³.

Los costes de la no adherencia para el sistema sanitario son muy importantes: el *New England Healthcare Institute* (NEHI) estimó el coste de la no adherencia en Estados Unidos en 289 millones de dólares americanos¹⁴ en el año 2008.

Desde la demostración de la influencia clave de una adecuada adherencia (>90%) para la obtención de los mejores resultados en salud en leucemia mieloide crónica, publicada por De Marín en 2010¹⁵, se han publicado otros estudios que muestran la misma tendencia en otras patologías oncológicas¹⁶⁻²⁰.

En el año 2003, la OMS definió el término adherencia como «el grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario»²¹.

Por tanto, la adherencia y con ello los resultados terapéuticos van a estar íntimamente relacionados con el éxito de la relación profesional sanitario-paciente.

Entre los muchos predictores de adherencia en patologías crónicas, está la activación del paciente²². Para medir la activación del paciente se usa el cuestionario *Patient Activation Measurement* (PAM)²³, un breve cuestionario de 13 preguntas sobre creencias, confianza y conocimientos autoevaluados del paciente acerca de su salud y de los cuidados que reciben. La encuesta se estructura en forma de enunciados sobre la gestión de la propia salud y la respuesta refleja el

El cambio de orientación de los sistemas sanitarios hacia una atención centrada en el paciente pasa por mejorar la experiencia del paciente y contribuir a que sea un paciente con mayor grado de activación

grado de acuerdo o desacuerdo de cada sujeto con el enunciado. La medida se expresa como una puntuación de 0 a 100, la cual determina la clasificación del paciente en un nivel entre 1 y 4, donde el 1 significa «muy poco activado» y el 4, «muy activado». Los pacientes muy poco activados tienden a ser pasivos y sentirse abrumados por la gestión de su salud, mientras que los muy activados se caracterizan por formular preguntas adecuadas, tomar su medicación y adoptar conductas saludables²⁴.

El PAM fue desarrollado por la empresa estadounidense Insignia Health²⁵, quien lo comercializa bajo licencia.

Solo el 5% de los pacientes del estudio de validación²³ eran pacientes con cáncer y aunque hay estudios específicos con pacientes oncológicos que relacionan mayor puntuación en el PAM con mejor manejo de efectos adversos, los niveles de activación obtenidos tienen margen de mejora. Por ejemplo, preocupan datos como que el 30% de los participantes tienen algún nivel de falta de adherencia en la toma de tratamientos orales oncológicos²⁶.

Además, es necesario considerar que la percepción o experiencia del paciente en cada proceso asistencial es única y personal. Cada paciente tiene necesidades y percepciones distintas respecto a la atención recibida. Por ello, se hacen cada vez más necesarias la personalización de los cuidados, procurando avanzar para conseguir una mejor experiencia individual.

En el estudio de Jacobs et al.¹³ sobre adherencia y satisfacción con el tratamiento (que incluyó a 90 pacientes de 4 patologías oncológicas), además del cálculo de la adherencia por patología se intentó correlacionar la adherencia con diversos factores. El aumento en la satisfacción del tratamiento y la comunicación con los clínicos (B: 0,71; IC del 95%: 0,48-0,94, $p = 0,01$) y la reducción de la carga al entorno percibida por el paciente (B: 20,92; IC del 95%: 21,76-20,09, $p = 0,03$) fueron los predictores más relevantes de adherencia.

Por tanto, es importante identificar las necesidades insatisfechas que los pacientes manifiestan en los procesos de atención para poder avanzar en su mejora.

¿Hacia dónde queremos ir?

La conciencia del cambio en las necesidades de los pacientes, en la sociedad de la información y la inmediatez, obligan a un cambio en los roles interprofesionales. Hay que reconocer la interacción social y tecnológica continua en la que estamos inmersos, y en lo posible aprovecharla para promover nuevas vías de atención y comunicación.

El fármaco oncológico, como miembro del equipo de atención al paciente con cáncer²⁷, ocupa un lugar estratégico para favorecer la adherencia terapéutica y contribuir a la mejora de los resultados en salud.

La prescripción de terapias orales contra el cáncer presenta mayores implicaciones en la prestación de la atención que la mera alteración de la vía en la que se administra un fármaco. Los sistemas de salud se verán cada vez más forzados a ofrecer iniciativas que impulsen la adherencia y el seguimiento de los pacientes, ya que los modelos de reembolso basados en el valor se impondrán sobre los modelos de pago por servicio²⁸.

La estratificación del paciente según las necesidades de atención farmacéutica, a través del Mapa Estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Externo (MAPEX) de la SEFH²⁹ de oncohematología, nos va a permitir anticiparnos para ofrecer una atención farmacéutica dimensionada y más eficiente.

Los programas «Paciente Experto» quieren promover el rol del paciente como el principal responsable del autocuidado de su salud y facilitar la adquisición de las competencias necesarias para gestionar los síntomas de la enfermedad, incorporar estilos de vida saludables y conseguir una mejor calidad de vida, siempre en colaboración con los profesionales sanitarios. Sería muy interesante el desarrollo de un programa específico de formación de «Paciente experto oncohematológico» con la participación de farmacéuticos oncológicos. Estos programas aumentan la activación del paciente y un paciente más activado se caracteriza por^{30,31}: ser más participativo y empoderado, presentar una mayor participación y compromiso con hábitos preventivos, ser más sano y con mejor calidad de vida, estar más satisfecho con los servicios recibidos, adquirir mejores estilos de vida, estar mejor informado y más dispuesto a cambiar hacia hábitos de vida más saludables, ser más adherente con los tratamientos y consumir menos recursos sanitarios. Asimismo los pacientes activados presentan un menor número de ingresos y estancias en el hospital.

En colaboración con oncólogos médicos y otros miembros del equipo, los farmacéuticos oncológicos deben participar en los esfuerzos para facilitar al paciente un óptimo manejo de los medicamentos contra el cáncer y para minimizar o prevenir los eventos adversos relacionados con los medicamentos, pero cubriendo además otras necesidades de información y favoreciendo la comunicación bidireccional.

Su impacto será determinado por su habilidad de ser proactivos hacia el paciente, hacia a otros profesionales y hacia otros niveles de asistencia. La exigencia para el farmacéutico oncológico es un máximo nivel formativo, que le permita integrarse aportando valor en el equipo oncológico y contribuir a la activación del paciente oncológico y la mejora de la adherencia.

Mensajes clave

- Desde la formación, el farmacéutico oncológico integrado en el equipo ocupa un lugar destacado para informar y formar al paciente oncológico.
- El paciente oncológico con mayor nivel de activación es un paciente más adherente.
- Un paciente más adherente obtiene mejores resultados en salud.

Bibliografía

1. Parsons T. *The social system*. Glencoe, IL: Free Press, 1951.
2. Institute of Medicine. *Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century*. Washington, DC: National Academy Press, 2001.
3. Robinson JH, Callister LC, Berry JA, Dearing KA. Patient-centered care and adherence: Definitions and applications to improve outcomes. *J Am Acad Nurse Pract* 20(12): 600-7, 2008.
4. Haidet P, Fecile ML, West H, Teal RC. Reconsidering the team concept: educational implications for patient-centered cancer care. *Patient Educ Couns* 77: 450-5, 2009.
5. Reeve BB, Thissen DM, Bann CM, Mack N, Treiman K, Sanoff HK, et al. Psychometric evaluation and design of patient-centered communication measures for cancer care settings. *Patient Educ Couns* Jul;100(7):1322-1328, 2017.
6. IMS Institute for Healthcare Informatics. *Global Oncology Trend Report: A Review of 2015 and Outlook to 2020*; IMS Institute for Healthcare Informatics: Parsippany, NY, USA, 2016.
7. Geynisman DM, Wickersham KE. Adherence to targeted oral anticancer medications. *Discov. Med.* 15: 231-241, 2013.
8. Betcher J, Dow E, Khera N. Oral Chemotherapy in Patients with Hematological Malignancies-Care Process, Pharmacoeconomic and Policy Implications. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 11: 288-294, 2016.
9. Wood, L. A review on adherence management in patients on oral cancer therapies. *Eur. J. Oncol. Nurs.* 16: 432-438, 2012.
10. Seal, BS, Anderson S, Shermock KM. Factors Associated with Adherence Rates for Oral and Intravenous Anticancer Therapy in Commercially Insured Patients with Metastatic Colon Cancer. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 22:227-235, 2016.
11. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *Cancer J. Clin.* 59: 56-66, 2009.
12. Greer JA, Amoyal N, Nisotel L, Fishbein JN, MacDonald J, et al. A systematic review of adherence to oral antineoplastic therapies. *Oncologist* 21: 354-376, 2016.
13. Jacobs JM, Pensak NA, Sporn NJ, MacDonald JJ, Lennes IT et al. Treatment Satisfaction and Adherence to Oral Chemotherapy in Patients With Cancer. *J Oncol Pract.* 13(5):e474-e485, 2017.
14. NEHI. *A System-wide Approach to Improving Patient Medication Adherence for Chronic Disease. Thinking Outside the Pillbox*. New England, United States: New England Healthcare Institute. 2009.
15. Marín D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve a complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 28:2381-2388, 2010.
16. Santoleri F, Lasala R, Ranucci E, La Barba G, Di Lorenzo R, Vetrò A, et al. Medication adherence to tyrosine kinase inhibitors: 2-year analysis of medication adherence to imatinib treatment for chronic myeloid leukemia and correlation with the depth of molecular response. *Acta Haematol* 136:45-51, 2016.
17. Bathia S, Landier W, Hageman L, Chen Y, Kim H, Sun C-L, et al. Systemic exposure to thiopurines and risk of relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study. *JAMA Oncol* 1:287-95, 2015.
18. Landier W, Hageman L, Chen Y, Kornegay N, Evans WE, Bostrom BC, et al. Mercaptopurine ingestion habits, red cell thioguanine nucleotide levels, and relapse risk in children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's oncology group study AALL03N1. *J Clin Oncol* 35:1730-1736, 2017.
19. Hershman DL, Shao T, Kushi LH, Buono D, Tsai WY, Fehrenbacher L, et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 126:529-537, 2011.
20. McCowan C, Shearer J, Donnan PT, Dewar JA, Crilly M, Thompson AM, et al. Cohort study examining tamoxifen adherence and its relationship to mortality in women with breast cancer. *Br J Cancer* 99:1763-1768, 2008.
21. Adherence to long term therapies: evidence for action. World Health Organization, (2003).

- 22.** Mosen DM, Schmittiel J, Hibbard J, Sobel D, Remmers C, Bellows J. Is patient activation associated with outcomes of care for adults with chronic conditions? *J Ambul Care Manage* 30:20-29, 2007.
- 23.** Hibbard J, Stockard J, Mahoney ER, Tusler M. "Development of the Patient Activation Measure (PAM): Conceptualizing and Measuring Activation in Patients and Consumers", *Health Serv Res* 39(4): 1005-1026, 2004.
- 24.** Hibbard JH, Greene J. "What the evidence shows about patient activation: better health outcomes and care experiences; fewer data on costs", *Health Affairs (Millwood)* 32 (2):207-14, 2013.
- 25.** Último acceso 2/09/18: <https://www.insigniahealth.com/products/product-licensing>
- 26.** Salgado T, Mackler E, Severson J, et al. "The relationship between patient activation, confidence to self-manage side effects, and adherence to oral oncology: a pilot study with Michigan oncology practices." *Supportive Care in Cancer* 25(6):1797-1807, 2017.
- 27.** Holle LM, Boehnke Michaud L. Oncology pharmacists in health care delivery: vital members of the cancer care team. *J Oncol Pract* 10:e142-5, 2014.
- 28.** Paoletta GA, Boyd AD, Wirth SM, Cuellar S, Venepalli NK, Crawford SY. Adherence to Oral Anticancer Medications: Evolving Interprofessional Roles and Pharmacist Workforce Considerations. *Pharmacy (Basel)*. 8:6(1). pii: E23, 2018.
- 29.** Morillo R, Saez J, Calleja MA. MAPEX: mirar profundo, mirar lejos. *Farm Hosp* 39:189-91, 2015.
- 30.** Hibbard, J; Gilbert H; Supporting people to manage their health: An introduction to patient activation. The King's Fund, 2014.
- 31.** Mukoro, F; Summary of the Evidence on Performance of the PAM. NHS, 2012.

09

Patient Reported Outcomes, Patient Reported Experience y papel de las aplicaciones móviles (App)

José Manuel Martínez Sesmero

Antecedentes

La información proporcionada por el paciente sobre su estado de salud y sus percepciones es frecuentemente utilizada en la práctica clínica, aunque no ha sido hasta los últimos años cuando se ha tratado de estandarizar y se ha incluido el término «resultados comunicados por el paciente» en la terminología asistencial. El anglicismo *Patient Reported Outcomes* (PRO), que se podría traducir como resultados referidos por el paciente, es definido como todo resultado evaluado directamente por el propio paciente y basado en su percepción de la enfermedad y la prestación sanitaria. Así mismo, se puede evaluar y determinar la evidencia de la efectividad de un tratamiento desde la perspectiva del paciente utilizando medidas de resultados comunicados por el paciente (*Patient Reported Outcomes Measures*, PROM). Desde una perspectiva histórica, el término proviene del grupo de armonización de PRO de ISPOR (*International Society Outcomes Research and Pharmacoeconomics*) que lo definió por primera vez en el año 2001¹. A continuación, la EMA (*European Medicines Agency*) en 2005 propuso PRO como término general que comprende tanto valoraciones unidimensionales como multidimensionales de síntomas, calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), estado de salud, cumplimiento terapéutico y satisfacción con el tratamiento². Sin embargo, en los últimos años se ha acuñado el doble término *Patient Reported Experience* (PRE) y *Patient Reported Experience Measures* (PREM), experiencia comunicada por el paciente y sus medidas, en el sentido de diferenciar lo que es la percepción de efectividad y seguridad (PRO medidos a través de PROM) de los tratamientos, de lo que es estrictamente la satisfacción con la prestación sanitaria global³.

Medir la experiencia del paciente es importante no solo para mejorar el servicio sanitario, sino también porque las experiencias de atención pueden estar relacionadas con los resultados clí-

nicos y los costes⁴. Una revisión sistemática de 55 estudios en atención primaria y hospitales encontró asociaciones positivas constantes entre la experiencia del paciente y la seguridad, así como la efectividad clínica para una amplia gama de áreas de enfermedad, entornos, medidas de resultado y diseños de estudio⁵. Esto respalda de manera clara el hecho de incluir la experiencia del paciente como uno de los pilares centrales de la calidad en el cuidado de la salud.

Dentro de las herramientas que facilitarían la medición y registro de PRO y PRE están las aplicaciones móviles, también llamadas apps, que son programas informáticos diseñados para ofrecer servicios en todo tipo de dispositivos móviles. Esto facilita el hecho de realizar determinadas funciones rápidamente y acceder a información optimizada para la lectura en pantallas de distintas dimensiones. Durante los últimos años y fruto del cada vez mayor uso de los teléfonos móviles, el número de apps ha tenido un crecimiento muy importante, de forma que miles de ellas inundan los mercados o espacios de venta virtuales. Por otro lado, el uso de dispositivos móviles por parte de la población sigue creciendo y en este momento un 89% de la población española mayor de 16 años dispone de un teléfono móvil (un 66,4% con acceso a Internet), y se prevé que su uso y aplicación para cuestiones de salud continúe creciendo a lo largo de los próximos años. Los tipos y utilidades de las apps de salud son muy variadas: la gran mayoría están dedicadas a las áreas de bienestar, dieta y ejercicio, y cerca del 22% a enfermedades y manejo del tratamiento, lo que pone de manifiesto el creciente interés por el uso de aplicaciones móviles para la gestión de enfermedades crónicas⁶, entre las que se incluyen las oncológicas.

¿Dónde estamos?

Los resultados del informe *mHealth App Developer Economics 2016*⁷ apuntan a que en el último año se han creado 100 000 nuevas apps dedicadas a la salud móvil, llegando hasta las 259 000 aplicaciones disponibles en el mercado. A pesar de este crecimiento, según los resultados la demanda no es tan elevada como cabría esperar, ya que ha pasado del 35% en 2015 al 7% en 2016. El informe demuestra también que muchas de las apps se desarrollan por lo menos para dos plataformas (iOS y Android, siendo Android la más utilizada).

Actualmente, las enfermedades que cuentan con un mayor número de aplicaciones para su tratamiento y monitorización son las crónicas, con la diabetes en el primer puesto. Además, el 60% de los encuestados consideran que las apps ofrecen la posibilidad de reducir los costes en reingreso hospitalario y en la estancia en el hospital, así como también aportan beneficios para el cumplimiento de los planes de medicación de los pacientes.

En 2010 se creía que en menos de 5 años las apps serían recomendadas por los profesionales médicos o farmacéuticos a través de portales especializados. No obstante, con el tiempo se ha demostrado que la complejidad para incorporar estos productos y servicios en la rutina médica y farmacéutica es mayor de lo que se creía en un principio. Sin embargo, ya hay por ejemplo algunas compañías aseguradoras que ofrecen portales de apps para sus clientes.

Por otro lado, el informe da a conocer algunas tendencias para los próximos 5 años:

La medición y evaluación de PRO-PRE se están posicionando de forma creciente en la medicina y en la investigación centrada en la persona

- 1 Las aseguradoras y prestadores de servicios sanitarios incrementarán el uso de apps de salud y compartirán datos para la mejora en la gestión del paciente en su enfermedad.
- 2 Se cree que la mayoría de pacientes estarían dispuestos a compartir sus datos de salud si a cambio les ofrecieran planes más económicos o el apoyo a la investigación.
- 3 Las apps de salud serán utilizadas para la monitorización de pacientes y buscar información de salud.
- 4 Los usuarios las ven como una buena herramienta para la primera fase de comunicación entre el paciente y los diferentes profesionales sanitarios (intercambio de resultados de laboratorio, planes de dietas alimenticias, información de medicamentos, etc.).

Como se apuntaba anteriormente, los PROM son cuestionarios estandarizados y validados que se completan por los pacientes para determinar las percepciones de su estado de salud, el nivel percibido de discapacidad, discapacidad y CVRS³, por ello permiten medir la eficacia-efectividad de una intervención clínica desde la perspectiva de los pacientes. Además de los resultados relacionados con intervenciones, las PROM miden las percepciones de los pacientes sobre su salud general o su salud en relación con una enfermedad específica. Las PROM son un medio para medir la efectividad clínica y la seguridad⁸.

Las estrategias para medir la experiencia y satisfacción del paciente (PREM) se pueden interpretar a lo largo de un continuo, de aquellos que recopilan comentarios descriptivos detallados a aquellos que recopilan más datos numéricos. Algunos de los enfoques clave que se han utilizado para medir la experiencia del paciente se enumeran en la figura 1.

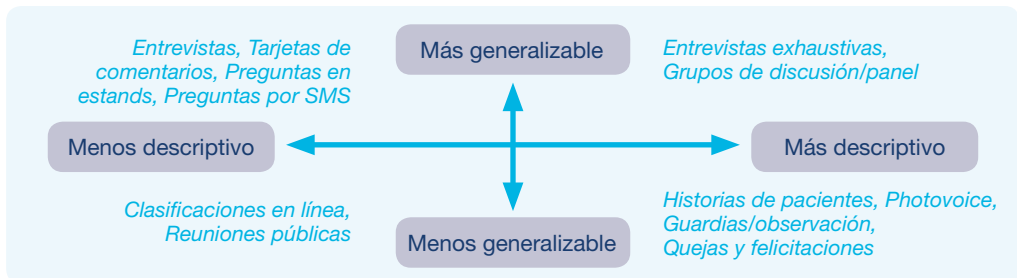


Figura 1. Métodos de medición de las experiencias de pacientes (Adaptado de *Measuring Patient Experience*⁹).

¿Hacia dónde queremos ir?

Se pronostica que el mercado de las apps continuará su crecimiento. El dispositivo principal para desarrollar apps seguirá siendo el móvil, por delante de la tableta. En tercer lugar están los *wearables* como brazaletes y relojes.

Ante la avalancha de aplicaciones de salud existentes, los profesionales sanitarios y los particulares deben valorar cualquier control o certificado que avale el rigor científico de estas. En el caso de España, hay al menos dos organismos que se dedican a establecer y desarrollar el marco conceptual para la regulación y evaluación de apps de salud con su correspondiente certificación, basándose en la guía de la OMS *Monitoring and evaluating digital health interven-*

tions. Por un lado, está la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, que avala este rigor y calidad con el distintivo de App-Saludable dentro de su Catálogo de aplicaciones móviles de salud¹⁰. Y por otro, la Fundación iSYS, para el desarrollo de proyectos sociales de salud digital, cuyo índice iSYScore nos permite elaborar el *ranking Top 20*¹¹.

Existen también webs especializadas en probar, evaluar y comentar algunas de las nuevas aplicaciones móviles que se publican, como iMedicalApps¹². En todo caso, los criterios de fiabilidad utilizados para minimizar riesgos por los citados organismos y esos portales son coincidentes, destacando al respecto el aval científico con el que cuenten esas apps dentro de los parámetros de la salud pública.

La medición y evaluación de PRO-PRE se está posicionando de forma creciente en la medicina y en la investigación centrada en la persona. De cara a alcanzar su máximo impacto potencial se debe avanzar en muchos aspectos que implican tanto a los investigadores como a los profesionales sanitarios y los usuarios, así como a los gestores, reguladores y los responsables políticos de la salud. La aplicación de las nuevas tecnologías, tales como las apps de salud, con todas las garantías de calidad y seguridad, se posicionan como un elemento clave en la medición de estos PRO-PRE.

De forma general, se diferencian tres tipos de utilización rutinaria de los PRO-PRE¹³, independientemente de la herramienta a través de la cual se midan:

- 1 Guiar las decisiones clínicas relacionadas con el diagnóstico, plan de tratamiento y su evaluación, lo que supone un uso individualizado de los PRO-PRE, y de forma simultánea al proceso de atención sanitaria.
- 2 Facilitar la evaluación del rendimiento de las organizaciones proveedoras de servicios.
- 3 Enfoque mixto, donde las organizaciones sanitarias recogen los datos en el momento de la atención con un uso clínico y posteriormente agregan los datos para informar sobre el rendimiento a nivel regional o estatal.

Las limitaciones de las herramientas PROM y PREM, incluidas las basadas en apps, deben ser consideradas por cualquier organización de asistencia sanitaria que se embarca en la implementación de estas herramientas para ayudar a guiar su cuidado del paciente. La medición correcta del instrumento, cómo se recopilan los datos, la comprensión por los proveedores de atención médica y el coste son todos factores clave que deben ser evaluados.

Mensajes clave

- La medición y evaluación de PRO-PRE se está posicionando de forma creciente en el sector de la salud, así como en la investigación centrada en la persona, ya que pueden estar relacionados con los resultados clínicos y los costes.
- Dentro de las herramientas que facilitarán la medición y registro de PRO-PRE se encuentran las aplicaciones móviles o apps.
- Ante la avalancha de apps de salud, los profesionales sanitarios y los particulares deben valorar cualquier control o certificado que avale el rigor científico de estas.

Bibliografía

1. Acquadro C, Berzon R, Dubois D, et al. Incorporating the patient's perspective into drug development and communication: an ad hoc task force report of the patient-reported outcomes (PRO) harmonization group meeting at the food and drug administration, February 15, 2001. *Value in Health* 2003;6:522–31.
2. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. Doc. Ref. EMA/CHMP/EWP/139391/2004. London: EMA; 2005.
3. Monmouth Partners. A Guide to Patient Reported Measures – Theory, Landscape and Uses. Available from <http://www.monmouthpartners.com/assets/pdf/A%20Guide%20to%20Patient%20Reported%20Measures.pdf> (accessed 20 June 2018).
4. Riskind P, Fossey L, Brill, K. Why measure patient satisfaction? *J Med Pract Manage* 2011; 26(4): 217-220.
5. Doyle C, Lennox L, Bell D. A systematic review of evidence on the links between patient experience and clinical safety and effectiveness. *BMJ Open* 2013; 3(1): e001570.
6. Ejemplos para entender la Salud Digital (IV): Aplicaciones móviles de salud. Available from <https://saludconectada.com/salud-digital-aplicaciones-moviles-salud/> (accessed 20 June 2018).
7. mHealth App Developer Economics 2016 Available from <http://www.ticsalut.cat/media/upload//arxiu/portal-appsalut/r2g-mHealth-App-Developer-Economics-2016.pdf> (accessed 20 June 2018).
8. Black N, Varaganum M, Hutchings A. Relationship between patient reported experience (PREMs) and patient reported outcomes (PROMs) in elective surgery. *BMJ Qual Saf* 2014; 23: 534–42
9. Measuring Patient Experience. The Health Foundation Experience Improvement. Available from <https://www.health.org.uk/sites/health/files/MeasuringPatientExperience.pdf> (accessed 20 June 2018).
10. Catálogo de Aplicaciones Móviles de Salud. Available from <http://www.calidadappsalud.com/distintivo/catalogo> (accessed 20 June 2018).
11. iSYScore. Available from <https://www.fundacionisys.org/es/apps-de-salud/antiores-catalogos-de-apps/catalogo-2014-2015/56-ranking-isys> (accessed 20 June 2018).
12. Imedicalapps. Available from <http://www.imedicalapps.com> (accessed 20 June 2018).
13. van der Wees PJ, Nijhuis-Van Der Sanden MW, Ayanian JZ, Black N, Westert GP, Schneider EC. Integrating the use of patient-reported outcomes for both clinical practice and performance measurement: views of experts from 3 countries. *Milbank Q.* 2014; 92: 754–75.

10

Humanización en la asistencia al paciente oncohematológico

Julio Zarco Rodríguez
Begoña Barragán García

Antecedentes

En la actualidad, en la literatura de gestión sanitaria, uno de los términos más utilizados junto al de «cronicidad» y «gestión por procesos», es el de «humanización de la asistencia sanitaria». Bajo este término se designan todas aquellas políticas sanitarias y procesos de gestión (macro, meso y microgestión) que tienen que ver con el confort del paciente y su familia. Muy especialmente, aquellos que tienen que ver con la percepción de calidad y calidez humana que tienen los pacientes de los profesionales que les atienden y del propio sistema sanitario.

Aunque es un término no exento de críticas por algunos sectores por la obviedad de su significado y muy especialmente en su falta de concreción y materialización, el concepto de «humanización» es una forma de «hacer las cosas», es una actitud de los profesionales y de las organizaciones que garantizan la dignidad del ser humano cuando este se halla más vulnerable, es decir, cuando enferma¹.

En la actualidad, varios servicios de salud autonómicos han acogido como estandarte y palanca de cambio la humanización del sistema sanitario para aplicar políticas y gestión de procesos que se caracterizan por una mayor participación de los pacientes en la toma de decisiones² y a su vez, orientar y centrar toda la asistencia en las necesidades reales de los pacientes, tratando de potenciar todos los aspectos psicoafectivos de los mismos.

Desde un punto de vista histórico, fue en el año 1984 cuando desde el INSALUD se elaboró el primer Plan de Humanización de la Asistencia Hospitalaria, donde se trató de fijar los fundamentos de una organización centrada y orientada por y para los pacientes y sus familias³. Producto de aquel Plan nace la carta de derechos y deberes de los pacientes, los servicios de atención al paciente, la importancia de la señalética, la incorporación de escuelas y bibliotecas en los centros hospitalarios, o la comida a la carta de los pacientes. Posteriormente, este Plan no tuvo más avances ni desarrollo, quizás porque la mayor parte de las acciones normativas, reglamentarias y legislativas estuvieron presididas por la Ley General de Sanidad y los regla-

mentos y decretos de Desarrollo de la Organización de Atención Primaria y su encaje con la red hospitalaria. Después de 30 años, el gobierno de la Comunidad de Madrid realiza un cambio de estructura en la consejería de sanidad, creando una viceconsejería de humanización; al igual que en la comunidad de Castilla la Mancha se crea una Dirección General orientada a velar por los procesos de humanización asistencial de los ciudadanos. Como producto de estos cambios normativos y de la generación de estas estructuras, en el año 2015 ven la luz los Planes Estratégicos de Humanización de la asistencia sanitaria de estas dos comunidades autónomas^{4,5}.

¿Dónde estamos?

Los diversos planes estratégicos que se están poniendo en marcha tienen aspectos comunes. La mayor parte de ellos, al poner en el centro al paciente, conllevan una participación de este. La actual realidad asociativa de nuestro país está ocasionando una vertebración de la sociedad civil que intenta transformar los sistemas sanitarios, a través de la constitución de comités de pacientes en los hospitales o los consejos de pacientes en los servicios de salud⁶. Por otro lado, se está procediendo a crear indicadores de satisfacción de los cuidados y de la atención sanitaria prestada. Para ello, en algunos centros hospitalarios, además de la creación de estos comités de pacientes, se está procediendo a crear áreas de personalización de la asistencia sanitaria y de responsabilidad social corporativa, que garanticen la apertura del sistema sanitario hacia la sociedad y de igual manera, que esta relación osmótica garantice la incorporación de la sociedad civil en la organización⁷. Estas nuevas áreas organizativas aglutinan los servicios de atención al paciente, información y acogida, trabajo social, voluntariado y todas aquellas funciones que buscan el acercamiento del paciente a la organización sanitaria.

El mayor foco de atención de estos planes de humanización se centra en aquellas áreas de alta sensibilidad humana, por ello se contemplan acciones en la urgencia, la UCI, las áreas oncológicas, salud mental, cuidados paliativos o la atención a los mayores. Concretamente, en las áreas oncológicas se está tratando de realizar programas integrales de atención a pacientes y familiares que contemplen todas las dimensiones del enfermar. Ejemplo de ello es el programa PAIPO del Servicio Madrileño de Salud (Plan de Atención Integral del paciente oncológico). Todos estos planes contemplan las siguientes dimensiones:

- Información que se da al paciente y la familia: qué tipo de información, quién la facilita y dónde lo hace.
- Gestor del caso: un profesional que coordina todos los procesos y facilita la concentración de citas y la comunicación entre todos los miembros del equipo multidisciplinar.

La incorporación de procesos de humanización en la farmacia hospitalaria dirigidos a pacientes oncohematológicos redundará en una mayor satisfacción de los pacientes y sus familiares y en un curso evolutivo más satisfactorio de su proceso

- Atención sociosanitaria: incorporación de la dimensión social en la atención sanitaria a través de trabajo social.
- Programas de continuidad asistencial: incorporación de la atención primaria y de servicios asistenciales hospitalarios en el domicilio del paciente.
- Atención farmacéutica: en todos los programas integrales se incorpora el servicio de farmacia hospitalaria de una manera integradora en la continuidad asistencial de los procesos.
- Atención psicoafectiva: la incorporación de psicólogos en los procesos asistenciales para garantizar las necesidades psicoafectivas de los pacientes y de las familias.
- Comunicación: se generan herramientas de comunicación que facilitan el contacto de los ciudadanos con los servicios sanitarios a través de aplicaciones informáticas (APP), medios electrónicos, telefonía, etc.
- Arquitectura: se revisan los espacios arquitectónicos que comparten pacientes, familiares y profesionales para garantizar un espacio humanizado que posibilite una mayor confortabilidad. Colores, ruido, luz, utilización de música y arte, etc., son elementos indispensables en estos programas.
- Participación de asociaciones de pacientes: las asociaciones se convierten en un recurso sanitario adicional, participando activamente dentro del proceso asistencial.

Todos estos requisitos básicos garantizan una atención integral a los pacientes en sus procesos y añaden una variable interesante desde el punto de vista de humanizar o personalizar los cuidados. Un ejemplo que se debería seguir son los procesos de personalización que pueden realizarse en los pacientes oncohematológicos. Siguiendo este esquema básico podrían convertirse en un modelo para mejorar la percepción que tienen los pacientes y sus familias de los cuidados que se dispensan.

¿Hacia dónde queremos ir?

Como ya se ha mencionado anteriormente, los pacientes oncohematológicos pertenecen a una población de alta sensibilidad y, en muchas ocasiones, de vulnerabilidad extrema. Se trata de enfermedades muy heterogéneas, y existen muchos tipos y diferentes formas clínicas de presentación. Estamos, por tanto, ante enfermedades individuales, que crean diferentes escenarios para cada paciente.

En una atención integral a los pacientes oncohematológicos debería estar incorporado el servicio de farmacia hospitalaria como un elemento más de continuidad de todos los procesos asistenciales, pero, lamentablemente, el servicio de farmacia hospitalaria es un gran desconocido para los pacientes. Este desconocimiento conlleva muchas quejas y críticas que podrían ser evitadas con una información (oral, escrita y por medios electrónicos) efectiva a los pacientes y familiares que lo utilizan. De esta forma podríamos garantizar que todas y cada una de las personas que lo precisan reciben una información adaptada a sus necesidades y capacidades.

En la elaboración de los diferentes materiales informativos, por supuesto, la opinión del paciente debería ser incorporada desde el momento en que se esté planificando el diseño de los

misimos: Además, muy probablemente podría ser de gran utilidad contar con las asociaciones de pacientes en este punto.

Si pensamos en un servicio de farmacia hospitalaria humano y centrado en el paciente, probablemente estaríamos hablando de un servicio que contase con un plan estratégico específico de atención a los usuarios, centrado en las necesidades de los pacientes, y que permita tener consultas individualizadas y adaptadas a las necesidades de cada persona. También debería ser un servicio fácil de encontrar. En la actualidad estos servicios se suelen localizar muy alejados de la ruta del paciente y no siempre están debidamente señalizadas las formas de acceso.

En un nuevo planteamiento de la atención habría que explorar opciones que ayuden a los pacientes a minimizar el número de visitas al hospital cuando solo sea para la recogida de medicación. Fórmulas colaborativas con farmacia comunitaria podrían ayudar a los pacientes que viven en medios rurales, a los más dependientes y también a los que deben perder días de trabajo para pasar por la farmacia del hospital, a que su calidad de vida mejore y, por tanto, su enfermedad sea más llevadera.

Mensajes clave

- La humanización de la asistencia sanitaria es una palanca de transformación de las organizaciones sanitarias.
- La incorporación de procesos de humanización en la farmacia hospitalaria dirigidos a pacientes oncohematológicos redundará en una mayor satisfacción de los pacientes y sus familiares y en un curso evolutivo más satisfactorio de su proceso.

Bibliografía

1. Fundación Humans. Análisis de situación de los aspectos humanísticos de la atención sanitaria en España (2017).
2. Fundación Humans. Participación de los ciudadanos en la toma de decisiones sanitarias (2017).
3. Gutiérrez Martí R. Plan de humanización de la asistencia hospitalaria. Madrid: Ministerio de sanidad y consumo. Instituto Nacional de la salud; 1984.
4. Plan de Humanización de la Asistencia Sanitaria 2016-2019. [Internet]. Consejería de sanidad de la comunidad de Madrid. [citado 25 sep 2018]. Disponible en: http://www.madrid.org/es/transparencia/sites/default/files/plan/document/881_232_bvcm017902_0.pdf
5. Plan dignifica de la consejería de sanidad de la comunidad de Castilla la Mancha. [Internet]. 2016. [citado 25 sep 2018]. Disponible en: http://sescam.castillalamancha.es/files/documentos/pdf/20170720/plan_dignifica_baja_resolucion.pdf
6. Zarco, J. El lugar del paciente en el sistema sanitario: una visión desde la gestión En: Sacristán J.A. Millán J. Gutiérrez J.A. Edit. Medicina centrada en el paciente. Unión editorial;2018 p. 159-167.
7. El clínico San Carlos suma la RSC a su atención. Diario el economista, marzo 2018.



Con la colaboración de

