Facultad de Farmacia

Escuela de Química y Farmacia

DETERMINACIÓN DE PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS EN TERAPIA ANTIESTROGÉNICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA DEPENDIENTE DE HORMONAS ATENDIDAS EN UN CONSULTORIO ADOSADO DE ESPECIALIDADES

Tesis para optar al Título de Químico Farmacéutico

CARLA NICOLE TORRES AGUILAR

Director de Tesis: Q.F. Waldo Vergara H.

Co-director de Tesis: Q.F Karina Apablaza F.

2015

AGRADECIMIENTOS

En este momento tan importante de mi vida me gustaría agradecer a todas las personas que me han acompañado durante este largo y difícil proceso.

A Cecilia, mi mamita, quién me ha apoyado desde siempre, a quién le debo todo lo que soy…gracias por tu cariño y esfuerzo en darme todo lo que necesito día a día, pero por sobre todo por ser mi ejemplo de vida a seguir.

A Claudio, mi papi, por tu esfuerzo, amor, por creer en mis capacidades y poner siempre el bienestar de tus hijos por sobre todas las cosas.

A Claudito, mi hermano, por tu cariño incondicional y por entregarme uno de los regalos más lindos, que es mi sobrina Amanda que llegó a iluminar la vida de toda nuestra familia.

A mi abuela Rosa que aunque ya no está conmigo hasta el día de hoy me entrega fuerzas para seguir luchando y que donde sea que se encuentre espero comparta conmigo la alegría de cumplir mis metas.

A mi familia hermosa; tio Jorge, Eli, tata Lucho, tía Rosa, tio Lucho, Karen, Katy, Kike, Sofi, tia Ali, tio Pablo, Allison, Pablito, Maty, Angelito y Jorgito por todo su cariño, preocupación y por estar siempre a mi lado y de mi familia en las buenas y en las malas.

A mis hermosas amigas Kixa, Vivy, Faby, Xinty, Vale, Leslie, Joshi por apañar en todas siempre, ser mis confidentes y el abrazo preciso en las caídas y logros durante todos estos años.

A Sebita, Nicoleche y Vane por ser los amigos de la vida y compartir esta etapa a mi lado y soportar mis momentos de estrés.

A Karina, que me aceptó en su lugar de trabajo de excelente manera, por su ayuda, consejos, por la buena onda y por ser un ejemplo de amor y pasión por el trabajo que hace.

A toda la gente del HQPE que me recibió excelente, a todas las personas de la UV que se encargaron de hacer mi estadía en la universidad una experiencia agradable, a las auxiliares de farmacia de Limache por darme aliento cada día que me veían en el trabajo cargando un kilo de hojas con entrevistas y computador, a todas ellas gracias totales!!

INDICE

RESUMEN……4
ABSTRACT……6
INTRODUCCIÓN……7
HIPÓTESIS……18
OBJETIVOS……19
PACIENTES Y MÉTODOS
-Diseño del estudio……20
-Temporalidad……20
-Pacientes……20
-Procedimiento……21
-Análisis de la información……23
-Consideraciones éticas……24
RESULTADOS
-Pacientes……25
-Caracterización socio-demográfica……26
-Caracterización del estado de salud de las pacientes……29
-Características de la terapia antiestrogénica y concomitantes……32
-Problemas relacionados con medicamentos (PRM)……43
-Resúmen PRM detectados……58
-Pruebas de bondad de ajuste Chi-Cuadrado……59
-Resultados negativos asociados a la medicación (RNM)……60
-Intervenciones Farmacéuticas……62
DISCUSIONES……64
CONCLUSIONES……81
BIBLIOGRAFÍA……82
ANEXOS……98

RESUMEN

Los Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) son las principales dificultades implicadas en la aparición de Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM), los cuales en la práctica clínica se pueden clasificar como dependientes del paciente o de la prescripción.

Uno de los grupos más susceptibles a presentar PRM son los pacientes que poseen patologías crónicas, dentro de las cuales se incluye el cáncer de mama.

En este estudio se determinó durante un período de 100 días la presencia de PRM en pacientes con cáncer de mama hormono dependiente que reciben terapia antiestrogénica con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa, lo cual se llevó a cabo mediante la realización de entrevistas presenciales y/o telefónicas.

Se detectó un total de 228 casos de PRM, siendo el incumplimiento de terapia el PRM de mayor incidencia en aquellos clasificados como dependientes del paciente y las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) las de mayor frecuencia en aquellos dependientes de la prescripción.

La acción propuesta para disminuir el número de estos PRM fue realizar Atención farmacéutica mediante educación a cada una de las pacientes, además de realizar sugerencias al equipo de salud, logrando finalmente prevenir la aparición de PRM de manera significativa.

Los resultados de este estudio ponen en evidencia la necesidad de la participación activa de un químico farmacéutico (QF) como parte del equipo de salud, lo que se traduce en un beneficio en la salud de los pacientes.

SUMMARY

Drug-related problems (DRP) are the main related difficulties in the appearance of negative results associated with medication (NRM) which in clinical practice can be classified like patient or prescription dependant.

One of the most susceptible group to present DRP are the patients that have chronic diseases where breast cancer is included.

The presence of DRPs in hormone dependant breast cancer patients who received anti estrogenic therapy with tamoxifen or aromatase inhibitors was determinate, over 100 days period. This was conducted by a face-to-face and/or by telephone interviews.

228 DRP cases were detected, being non-adherence to therapy the highest incidence of patient dependant DRP and adverse drug reactions (ADR) the most frequently prescription dependant DRP.

The proposed action to minimize the number of DRP was pharmaceutical care by patient education and to perform suggestions to the health care team achieving a significant prevention.

The study results show evidence of the need of pharmacist participation as an active member of the health care team, which is traduced in patient health benefits.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el término salud como “un estado de bienestar físico, mental y social y no sólo la ausencia de afecciones o enfermedades”[1]. Para lograr este estado ideal de bienestar es necesario en algunos casos la utilización de medicamentos, los cuales constituyen una de las herramientas terapéuticas más empleadas en la práctica de la medicina, transformándolos en un bien esencial para el desarrollo de los países en relación con la salud y la enfermedad [2]. El objetivo de su administración es lograr que el paciente alcance un estado de equilibrio, es decir, un impacto positivo en su calidad de vida, ya sea sanando la enfermedad propiamente tal, retrasando su progreso, eliminando sus síntomas o bien empleándolo como una importante herramienta de prevención. Los beneficios de su utilización son innegables y constituyen uno de los elementos principales que han permitido mejoras significativas en la salud y en la calidad de vida de la sociedad moderna, sin embargo, la farmacoterapia, a pesar de ser la forma de tratamiento más frecuentemente utilizada y la más profusamente estudiada para la mayoría de las patologías, no está exenta de riesgos. Estos riesgos no son únicamente consecuencia de la morbi-mortalidad inherente al medicamento en sí, sino que también están implícitos en el proceso de utilización de medicamentos en cualquiera de sus fases, desde la prescripción hasta la monitorización y documentación final de los resultados en los pacientes, por lo que no existe duda de que estas fallas de la farmacoterapia pueden provocar además grandes pérdidas económicas para el conjunto de la sociedad [3].

El proceso encaminado a que los medicamentos alcancen los objetivos terapéuticos que el médico persigue, sumado al crecimiento del mercado farmacéutico, tanto en variedad como en potencia, conlleva a la necesidad de enfatizar en un concepto de práctica sanitaria, denominado Atención Farmacéutica (AF), cuyo objetivo final es prevenir la morbilidad y la mortalidad a

través de una práctica profesional dirigida a asegurar una terapia apropiada, segura y efectiva para todos los pacientes [4]. Esta actividad pretende aportar soluciones a estos problemas de salud pública y ser una respuesta efectiva para detectar, prevenir y resolver las fallas en la farmacoterapia, englobando a todas aquellas actividades asistenciales del farmacéutico orientadas al paciente que utiliza medicamentos. Entre estas actividades, el Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT), presenta el mayor nivel de efectividad en la obtención de los mejores resultados posibles ante el uso de medicamentos, éste ha sido definido en 2007 por la tercera edición de la Guía de SFT del Programa DADER como "el servicio profesional que tiene como objetivo la detección de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM), para la prevención y resolución de Resultados Negativos Asociados a la Medicación (RNM). Este servicio implica un compromiso del químico farmacéutico y se debe proveer en forma continuada, sistematizada y documentada en colaboración con el paciente y con los demás profesionales del sistema de salud con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente"[5] .

Strand y Cols (1990) definen por primera vez el concepto de PRM como "una experiencia indeseable del paciente que involucra a la terapia farmacológica y que interfiere real o potencialmente con los resultados deseados del paciente" a su vez, establece la primera clasificación sistemática de Problemas Relacionados con Medicamentos en 8 categorías [6] .

Con el objetivo de consensuar una definición y una clasificación de los PRM, que permitieran comparar resultados, a finales del año 1998, un grupo de expertos en Atención Farmacéutica, Farmacología y Farmacoterapia de la Universidad de Granada, en lo que se conoce como el Primer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con los Medicamentos, basa la clasificación de PRM en las tres necesidades básicas de una terapia

farmacológica: necesidad, efectividad y seguridad, resultando seis categorías de PRM que se definen como: “problemas de salud vinculados con la farmacoterapia que interfieren o pueden interferir con los resultados esperados de salud en el paciente”[7] en donde se acepta la definición de problema de salud que realiza la organización afiliada a la OMS World Organization of National Colleges Academies (WONCA) como: “cualquier queja, observación o hecho que el paciente y/o el médico perciben como una desviación de la normalidad que ha afectado, puede afectar o afecta la capacidad funcional del paciente” [8] .

Ante el análisis crítico sobre este consenso, expertos en la materia reafirmaron este concepto y es así como a finales del año 2002 el Segundo Consenso de Granada y en el año 2007 el Tercer Consenso de Granada sobre PRM y RNM engloban estos nuevos acuerdos y aspectos para ser presentados a profesionales farmacéuticos , médicos y miembros de la comunidad científica por medio de conceptos inequívocos y actuales, entregando además herramientas necesarias para realizar SFT e investigación en AF. En el Tercer Consenso de Granada se asume un PRM como causa de un Resultado negativo asociado a la medicación (RNM) [9] y los define como:

- Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM): aquellas situaciones que durante el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación [9] .

- Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM): resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o falla en el uso de medicamentos [9] .

En este consenso se admite que las causas de RNM pueden ser múltiples, por lo que se acepta la existencia de un listado de PRM no exhaustivo ni excluyente el cual por lo tanto podrá ser modificado en la práctica clínica [9] (ver anexo n°1). Por otra parte, propone una mejor definición y clasificación de los RNM de acuerdo a los requisitos que todo medicamento debe cumplir para ser utilizado: necesidad, efectividad y seguridad [9] (ver anexo n° 2).

Tanto el Tercer consenso de Granada como también la Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico del Programa DADER han sentado las bases para el desarrollo de Atención Farmacéutica por medio de SFT, estableciéndolo como uno de los ejes centrales dentro del ejercicio profesional del químico farmacéutico, promoviendo su utilización en la práctica clínica en España, extendiéndose además a otros países como Portugal, Brasil, Costa Rica, Colombia, Bolivia, Guatemala, Perú, Argentina y Chile [5].

Si bien el Método DADER establece las pautas básicas para realizar SFT, éste se caracteriza por ser adaptable y ajustarse a las particularidades del ámbito asistencial donde se realice, indicando que puede ser utilizado en cualquier tipo de pacientes, principalmente en aquellos cuya farmacoterapia se encuentra dirigida a enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), patologías que representan actualmente uno de los grandes problemas de salud a nivel mundial [10].

Las ECNT corresponden a enfermedades que presentan larga duración, lenta progresión y que a su vez requieren de un tratamiento farmacológico extenso e incluso de por vida. Estas patologías representan una verdadera epidemia que va en aumento debido al envejecimiento de la población y de los modos de vida actuales que acentúan el sedentarismo, la mala alimentación y la exposición a factores de riesgo. Las ECNT afectan desproporcionadamente a los países de ingresos bajos y medios, siendo responsables de casi el 80% de las muertes, presentándose como la principal causa de mortalidad en todas las regiones

excepto África [10]. Según la OMS, los cuatro tipos principales de ECNT corresponden a las enfermedades del sistema cardiovascular, respiratorias, diabetes y cáncer, siendo éste último en países desarrollados y en vías de desarrollo la segunda causa principal de mortalidad antecedido de las enfermedades cardiovasculares [10] .

En Chile, los datos entregados por el Ministerio de Salud (MINSAL) en el Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer (RPC) del año 2012, confirman este hecho, posicionando las enfermedades cardiovasculares como la principal causa de muerte, con una tasa observada de 146,7/0000, seguida del cáncer con una tasa observada de 133,7/0000 [11] . El aumento de la prevalencia del cáncer en la población chilena ha llevado a que basados en las recomendaciones de la OMS de la lucha contra el cáncer, en el año 1987 se establecieran las bases del Programa Nacional de Cáncer a cargo del MINSAL, creando el mismo año el Programa nacional de cáncer cervicouterino, en 1988 el Programa Nacional de drogas antineoplásicas del adulto (PANDA), el Programa Nacional de drogas antineoplásicas infantiles (PINDA) y en el año 1995 el Programa Nacional de cáncer de mama y el Programa Nacional de alivio del dolor y cuidados paliativos (AD/CP) [12] .

En el año 2005, como resultado del proceso de las reformas de salud, se instala en el país, el plan de Garantías Explícitas de Salud (GES) para un grupo de enfermedades priorizadas y de alta prevalencia (las cuales se han ido ampliando con el paso de los años) cuyo objetivo es asegurar a los pacientes el acceso, oportunidad y cobertura financiera tanto de atención, exámenes y medicamentos según patología [13,14]. Dentro de su cobertura se incluyen algunos tipos de cáncer, siendo los principales en el adulto el cáncer de cuello uterino, de estómago, próstata y de mama [11], instaurando para este último un Programa Nacional de detección precoz, que incluye la realización de mamografía a mujeres

entre 50 y 74 años cada dos años [15] .

Según las estimaciones a nivel mundial de mortalidad, incidencia y prevalencia por cáncer, obtenidas a través de la GLOBOCAN 2012, el cáncer de mama afecta principalmente a mujeres entre 36 y 64 años de edad, observando en los últimos años un aumento significativo de la prevalencia en mujeres sobre los 75 años, posicionándolo como la primera causa de muerte por cáncer en la mujer en Sudamérica [16]. Esta fuente estima que a nivel mundial anualmente fallecen 521.817 mujeres por esta causa, estimando además una proyección de 6.255.391 nuevos casos en el mundo al año 2017 [16]. En nuestro país, según el MINSAL a junio de 2014 el cáncer de mama ocupa el primer lugar entre las muertes por cáncer en mujeres, con una tasa de incidencia de 39,1/0000 mujeres y específicamente en la región de Valparaíso, una tasa de mortalidad por esta causa de 18.5/0000 al año 2010 [11,15].

Esta prevalente patología, corresponde a un tumor maligno que se origina en las células del seno y corresponde a un grupo de células cancerosas que pueden crecer invadiendo los tejidos circundantes o que pueden propagarse (metástasis) a otras partes del cuerpo [17,18]. Desde el nacimiento hasta la edad adulta, las mamas sufren muchos cambios, incluso más que ningún otro órgano, éstas crecen durante la pubertad estimuladas por la producción de estrógenos y progesterona del ovario y se ven influidas en la edad reproductiva por los ciclos menstruales[17,18] .En el período de menopausia en cambio, los niveles de estas hormonas descienden, por lo que la glándula mamaria se verá afectada involucionando y atrofiándose el tejido, siendo reemplazado por tejido adiposo y conectivo, mostrando cambios degenerativos caracterizados por una reducción en la cantidad de células del estroma y fibras de colágeno [17,18]. El cáncer de mama puede diseminarse o producir metástasis principalmente a través del drenaje venoso y de los vasos linfáticos, pudiendo alcanzar cuerpos vertebrales, hígado, costillas, pulmón, pleura, SNC o la otra mama [17].

Se conocen bien varios factores de riesgo del cáncer de mama, sin embargo, de acuerdo a la OMS, en la mayoría de las mujeres afectadas no es posible identificar factores de riesgo específicos [19] .Según la Guía Clínica del MINSAL de Cáncer de mama del año 2010 estos factores de riesgo se clasifican como de bajo o alto nivel. Los de bajo nivel de riesgo, corresponden a aquellas variables tales como; género, edad, factores reproductivos, consumo de alcohol, tabaquismo, dieta, actividad física, mal manejo de terapia de sustitución hormonal, entre otras[15,20]. Por otro lado, se enfatiza en los factores de alto nivel de riesgo, los cuales se identifican a través de la historia familiar y a nivel genético como mutaciones en el gen supresor de tumores p53, sobreexpresión de la proteína HER2/neu (Human Epidermal growth factor Receptor-type2 /Receptor-2 del factor de crecimiento epidérmico humano) y los cientos de mutaciones identificadas al día de hoy de los genes BRCA1 y/o BRCA2 (Breast Cancer 1/2)[15,21], descritas por primera vez en los años 90, las cuales, según Lynch y cols (2001) representan una probabilidad de padecer cáncer de mama de un 85%, equivalente aproximadamente al 5% de los casos de cáncer de mama a nivel mundial [21] .

Resulta de gran importancia realizar de manera oportuna el procedimiento diagnóstico de cáncer de mama el cual es confirmado por medio del examen físico mamario (EFM), mamografías, ecografías BI RADS (Breast Imaging Reporting And Data System), pruebas de laboratorio y biopsias (core percutánea, estereotáxica u otra)[15]. Posterior a la confirmación diagnóstica, es necesario determinar el estadio en el que se encuentra el tumor mamario lo que permite detectar si las células tumorales presentes se han diseminado dentro del mismo tejido mamario o bien han migrado hacia otras partes del cuerpo. Los sistemas de estadificación han ido evolucionando acorde el avance científico en el tema, sin embargo, hoy en día se expresan con numeración de 0 a IV , siendo 0 el cáncer no invasivo (in situ) y IV muy invasivo a otros tejidos [22] o por medio del sistema de estadificación TNM propuesto en el manual de estadificación del cáncer de la

AJCC (American Joint Committee on Cancer)[23]. A nivel país, en el año 2009, se reporta que el 69,4% de las pacientes se diagnostica efectivamente en estadios tempranos [15].

Para determinar la terapia más adecuada de cada paciente, es muy importante considerar características de la biología de la célula tumoral como por ejemplo, la expresión de receptores hormonales de estrógeno (RE) (ver anexo n°3) y/o expresión de receptores de progesterona (RP), los cuales corresponden a bio-marcadores predictivos que juegan un papel importante en la determinación de dicha terapia [24,25].

Aproximadamente el 70% de los cánceres de mama posee una expresión de RE positivo en sus líneas celulares [24] .Estos RE son bioactivados por la unión del 17- β estradiol (estrógeno) que penetra a las células por difusión, migrando hacia el núcleo celular, interactuando con el ADN produciendo una modificación de la expresión génica. Una sobreexpresión del receptor podrá implicar una estimulación de la división celular, mutaciones e interrupción de la apoptosis y reparación del material genético [24,25,26,27].

El RE posee dos isoformas; alfa y beta, los cuales se encuentran codificados por genes diferentes e independientes, de estos, el RE α ha logrado ser identificado en gran proporción en líneas de células tumorales. Por otro lado, el receptor de progesterona (RP), al igual que el RE, induce la proliferación de líneas celulares de tumores mamarios ya que sus isoformas A y B se expresan entre un 60 a 70% a nivel nuclear en presencia de la hormona [25,26,27] .

La expresión de RE+ corresponde a un factor pronóstico, predictivo y reconocido de respuesta a tratamiento hormonal por lo que la Guía Clínica de cáncer de mama establece como tratamiento para cáncer de mama hormono dependiente, la administración de fármacos antineoplásicos de acción antiestrogénica de la familia de los Moduladores Selectivos del Receptor Estrogénico (SERM) e Inhibidores de la Aromatasa (IA), tales como tamoxifeno y letrozol, respectivamente [15].

El tamoxifeno es un fármaco de origen no esteroídeo derivado del trifeniletileno, el cual estructuralmente posee una isomería en configuración trans lo que permite que interactúe con el RE, clasificándolo como un Modulador Selectivo del Receptor Estrogénico (SERM) debido a que puede actuar como un fármaco antagonista estrogénico a nivel de tejido mamario y como agonista estrogénico a nivel óseo (acción antiresortiva), uterino (proliferación endometrial), hepático (disminución de LDL) y en el sistema urogenital (mejora vaginitis atrófica)[27] .Beverage y Cols (2007) han comprobado mediante estudios *in vivo* que la acción farmacológica de los SERM está dada a que estos compiten con los estrógenos para unirse a sus receptores, lo que resulta en una atenuación de la respuesta celular mediada por estrógenos[28] .El tamoxifeno es metabolizado a nivel hepático (principalmente por vía CYP450 3A4, 3A5 Y 2D6) dando origen a su principal metabolito activo, el 4-hidroxi-n-desmetiltamoxifeno (endoxifeno),[27] el cual posee según Clarke y cols (2003) una alta afinidad por los RE y una potencia hasta 100 veces mayor que el tamoxifeno en suprimir *in vitro* la proliferación tumoral [29] .Por otro lado, el EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) indica que el tamoxifeno ha demostrado una reducción casi a la mitad de la tasa de recurrencia del cáncer, así como una reducción en casi un tercio de la tasa de mortalidad[30] .Por otra parte, en pacientes RE+/RP+ se ha logrado demostrar una mejor respuesta a tamoxifeno , presentando un riesgo relativo de recurrencia de un 28% menos que en las pacientes RE+/RP-[26,30] .

Las limitaciones de este fármaco están dadas por el gran e importante número de interacciones fármaco-fármaco que se presentan ante la coadministración de algunos antidepresivos, anti arrítmicos, antirreumáticos, anticoagulantes orales, entre otros [27,31,32,33] (ver anexo n°4). Las principales reacciones adversas descritas para este incluyen bochornos, nauseas, eventos tromboembólicos, pérdida de cabello, alteraciones hepáticas, retinopatías, etc [27,34,35,36,37](ver anexo n°5).

Los fármacos letrozol, anastrozol y exemestano corresponden a medicamentos de la familia de los IA. La aromatasa es un complejo sistema enzimático presente de manera importante en tejidos como ovario, tejido adiposo y mama, cuya función es aromatizar los andrógenos testosterona y androstenodiona en estradiol y estrona respectivamente [27]. Los inhibidores selectivos de la aromatasa pueden producir un descenso importante de los niveles de estrógenos de alrededor de un 80% , siendo letrozol un fármaco representante de éste grupo el cual posee en su estructura un heterociclo nitrogenado que permite su unión al anillo Hemo del CYP450 y producir una inhibición reversible de la enzima [27] .Existen estudios que indican que los IA deben ser administrados por un período de 5 años [38,39,40] ,a su vez, la guía clínica de cáncer de mama del MINSAL y otros estudios indican que estos poseen una mayor tasa de respuesta clínica que el tamoxifeno en pacientes postmenopáusicas [15,38,41,42] .La cantidad de fármacos que interaccionan con letrozol son significativamente menores que con tamoxifeno [33] (ver anexo n°6) y las principales reacciones adversas descritas incluyen bochornos, náuseas, un mayor riesgo de fracturas, artralgia, dolor óseo y osteoporosis (ver anexo n°7), asociado a un aumento significativo de la resorción ósea , lo que resulta perjudicial en el mantenimiento de la integridad del esqueleto [15,43,44] . Con el fin de prevenir la osteopenia y pérdida de masa ósea asociada a la administración de IA el MINSAL recomienda asociar el tratamiento a coadyuvantes que corresponden a fármacos pertenecientes al grupo de los bifosfonatos, los cuales,

fueron incluidos en el listado de prestaciones GES para el cáncer de mama en julio del año 2013, asociado además a exámenes de densitometría ósea [15,45].Estos bifosfonatos pueden ser utilizados por vía oral asociados a calcio+ vitamina D3 o por vía I.V (en cánceres de mama metastásico) y los principales representantes corresponden a ácido zoledrónico, ácido ibandrónico y pamidronato, siendo estos dos últimos los utilizados por las pacientes del consultorio de especialidades del Hospital de Quilpué (HQPE).

En el Consultorio Adosado de Especialidades (CAE) del HQPE se encuentra la especialidad de ginecología, unidad encargada de la atención de cáncer de mama la cual ha experimentado un aumento en el tiempo de los casos de cáncer de mama hormono dependiente registrando más de 340 casos al año 2014. Cumpliendo con lo estipulado en el plan GES, este centro asistencial cuenta en su arsenal terapéutico con los fármacos dirigidos a esta patología (ver anexo n°8), los cuales son despachados a las pacientes en la Farmacia de Atención Abierta (FAA) por medio de auxiliares de farmacia a cargo de un químico farmacéutico.

Ante la inquietud médica y todos los antecedentes mencionados anteriormente es que ha surgido la necesidad de determinar los principales PRM en las terapias dirigidas a este grupo de pacientes, mediante la práctica de AF, con el fin de educar y contribuir positivamente en el proceso de utilización de medicamentos, previniendo además resultados negativos asociados a su utilización.

HIPÓTESIS

La atención farmacéutica en pacientes con cáncer de mama dependiente de hormonas atendidas en el Consultorio Adosado de Especialidades del Hospital de Quilpué permite detectar PRM y reducir su incidencia mediante una intervención educativa.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar problemas relacionados con medicamentos mediante atención farmacéutica en pacientes con cáncer de mama dependiente de hormonas que se atienden en el Consultorio Adosado de Especialidades del Hospital de Quilpué y reducir su incidencia mediante una intervención educativa.

Objetivos específicos:

1. Caracterizar socio-demográficamente y el estado de salud de las pacientes con cáncer de mama dependiente de hormonas que se atienden en el CAE del HQPE.
2. Caracterizar farmacológicamente la terapia antiestrogénica y terapias concomitantes.
3. Determinar los PRM presentes en la farmacoterapia de las pacientes seleccionadas.
4. Realizar educación farmacéutica a las pacientes.
5. Evaluar la incidencia de los PRM antes y después de la educación farmacéutica.
6. Proponer al médico tratante medidas para solucionar los PRM detectados

PACIENTES Y MÉTODOS

1.- Diseño del estudio:

La metodología corresponde a un diseño no controlado de tipo descriptivo, prospectivo o de incidencia de tipo cuasi experimental.

2.- Temporalidad:

El estudio se llevó a cabo desde junio a septiembre del año 2014, durante un período de 100 días.

3.- Pacientes:

Universo:

Pacientes mayores de 18 años diagnosticadas con cáncer de mama dependiente de hormonas atendidas en el servicio de ginecología del CAE del HQPE que reciben terapia anti estrogénica incluida en el arsenal terapéutico del establecimiento asistencial (n=341).

Muestra:

De un universo total de 341 pacientes al momento de inicio de este estudio, 263 con tamoxifeno y 78 con letrozol, para ser consideradas debían cumplir con los criterios siguientes:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama dependiente de hormonas que concurran a retirar sus medicamentos en la FAA del HQPE dentro de un período de 100 días hábiles desde iniciado este estudio.

- Pacientes que aceptan participar en el estudio de manera voluntaria firmando el consentimiento informado (ver anexo n°9).

- Pacientes que una vez iniciado este estudio se encuentren en tratamiento con terapia anti estrogénica.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no se encuentren en conocimiento de su diagnóstico primario.

- Pacientes de sexo masculino.

- Pacientes que no estén capacitados para dar una respuesta confiable durante la entrevista en relación a su farmacoterapia.

- Pacientes cuyo tratamiento hormonal comience posterior al inicio del estudio (nuevos ingresos).

- Pacientes que expresen el deseo retirarse de este estudio.

4.- Procedimiento:

El desarrollo de este estudio consta de las fases siguientes:

Fase I:

A cada paciente que acudió a la FAA del CAE a retirar sus medicamentos (letrozol o tamoxifeno) se le invitó a participar en el estudio. Luego se procedió a explicar detalladamente los objetivos del estudio y verificar el cumplimiento de los criterios de ingreso.

Posteriormente se procedió a explicar de manera detallada el consentimiento informado y en caso de aceptación a la firma de este documento.

Fase II:

Se procedió a revisar sus cartolas de farmacia, con el fin de recopilar antecedentes socio- demográficos y aquellos relacionados con su terapia, entre ellos: nombre, edad, diagnóstico, número de cartola, medicamento prescrito, dosis e intervalo de administración. Una vez completado este paso se realizó AF y se aplicó la primera entrevista (ver anexo n°10) de manera presencial, además de la aplicación del test de Morisky-Green (ver anexo n°11), este último, para evaluar la adherencia a la terapia farmacológica. En esta fase se procedió también a determinar y evaluar, los principales PRM presentes en la terapia agrupándolos como dependientes del paciente o de la prescripción [46,47] basados en el listado de PRM propuesto por el Tercer Consenso de Granada del año 2007, documento utilizado además para la detección de los principales RNM implicados [9]. Se realizó educación farmacéutica a todas las pacientes, tomando como base, las intervenciones propuestas por Sebater y Cols (2005) para prevenir o resolver resultados clínicos negativos asociados a la medicación [48] .Estas se llevaron a cabo de forma personalizada según los PRM dependientes del paciente detectados, relacionados principalmente con la forma de administración de los medicamentos (por ejemplo, horarios, qué realizar cuando olvida una dosis, entre otras). Para este fin, se diseñó material educativo, que consistió en tres folletos informativos: uno de ellos enfocado al uso de la terapia antiestrogénica con tamoxifeno (ver anexo n°12), otro relacionado con el uso de letrozol (ver anexo n°13) y el tercer folleto destinado al empleo de bifosfonatos por vía oral (ver anexo n°14).

Fase III:

Transcurrido un período promedio de 45 días posterior a la aplicación de la primera entrevista se llevó a cabo la segunda entrevista (ver anexo n°15), la cual se aplicó en modalidad presencial o por vía telefónica, además se aplicó por segunda vez el test de Morisky-Green. En esta entrevista se evaluó nuevamente aspectos que fueron abordados en la primera, tales como: incumplimiento, duplicidad, error de administración, conservación inadecuada, entre otros, con el fin de evaluar el impacto de la educación realizada en la generación de PRM. Finalmente también se le sugirieron intervenciones al médico tratante de los PRM clasificados como dependientes de la prescripción detectados.

5.- Análisis de la información:

Para el análisis de los datos se utilizó el programa Microsoft Excel 2007, en el cual se llevó a cabo un análisis exploratorio de los datos mediante el método de estadística descriptiva, clasificándolos en:

- Métodos gráficos y numéricos para variables cualitativas: tablas de distribución de frecuencia y porcentaje.
- Métodos gráficos para variables cuantitativas
- Métodos numéricos para variables cuantitativas:
  - Medidas de tendencia central: media (promedio), moda.
  - Medidas de dispersión: rango, desviación estándar (DS).

Para correlacionar estadísticamente los datos se utilizó la prueba de bondad de ajuste de Chi-cuadrado para variables cualitativas, estableciendo como límite de significación estadística un valor de $p< 0,05$ y un intervalo de confianza (IC) del 95% mediante el software estadístico Minitab® versión 16.1.0[49].

6.- Consideraciones éticas:

El ingreso de los pacientes al estudio se realizó de manera voluntaria, previo a una detallada entrega de información al respecto y la firma del consentimiento informado de acuerdo a la ley N° 20.584, de Derechos y Deberes de los Pacientes. Por otra parte, este estudio se ejecutó previa aprobación del comité de ética asistencial del Hospital de Quilpué (ver anexo n° 16).

RESULTADOS

1.- Pacientes

Durante los 100 días de estudio se entrevistó a 91 pacientes, de las cuales 70 (76,9 %) cumplen con los criterios de inclusión establecidos. El 23,1% restante se dividió en dos grupos de acuerdo a la siguiente tabla.

Tabla n°1: distribución de la frecuencia de pacientes no incluidos en el estudio. (n=21)

CAUSA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
No se logró localizar para 2° entrevista	15	16,5%
Cumple criterio de exclusión	6	6,6%
TOTAL	21	100%

2.- Caracterización socio-demográfica:

a) Género:

El 100% de los entrevistados correspondieron al género femenino.

b) Edad:

De un total de 70 pacientes, distribuidas en rangos desde los 36 a 87 años de edad , la edad promedio corresponde a 61,5 años con una DS (desviación estándar) de ±10,5 años y una moda de 67 años, lo cual es representado en la figura n°1.

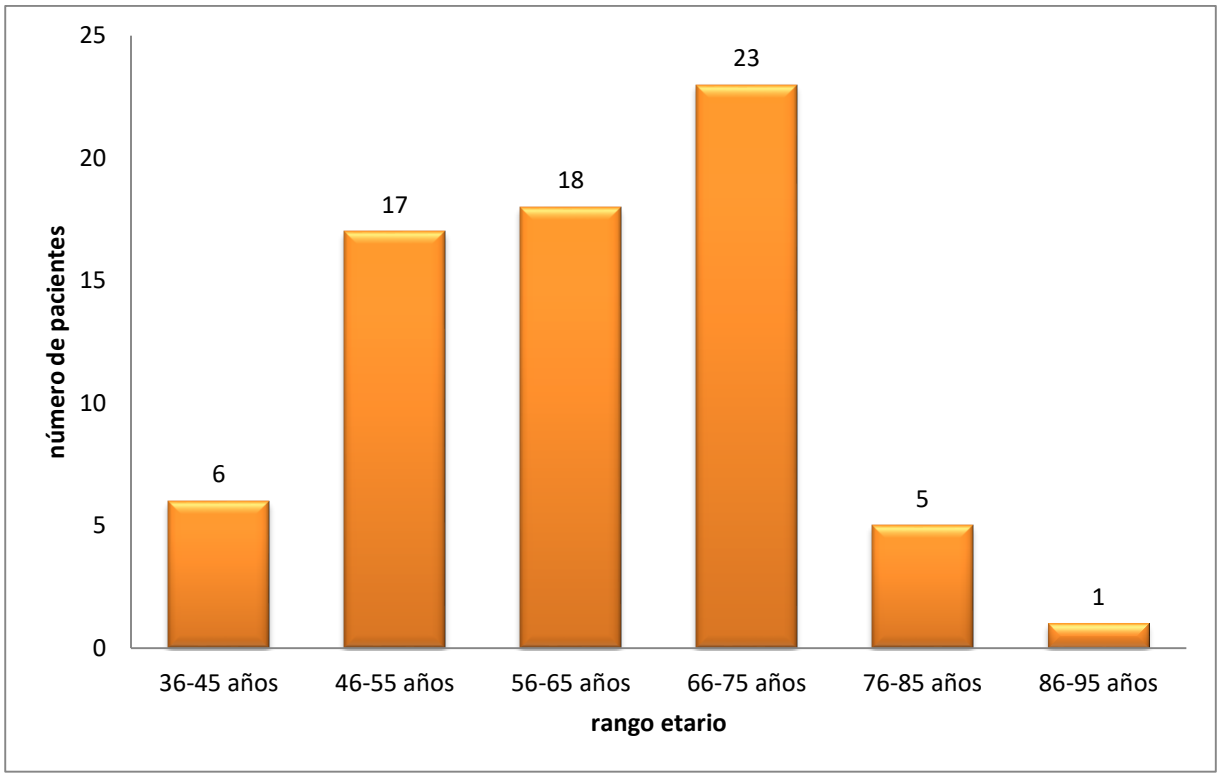

Figura n°1: distribución de pacientes según rango etario (n= 70).

c) Tabaquismo y consumo de alcohol :

La tendencia de consumo de cigarrillo y alcohol se representa en las siguientes tablas.

Tabla n°2: distribución de la frecuencia de consumo de cigarrillo (n=70).

N° CIGARRILLOS/DÍA	FRECUENCIA		PORCENTAJE	
0	64		91,4%	
1-2	2		2,9%	
3-4	2		2,9%	
5-6	1	X =5,2± 5	1,4%	8,6%
> 6	1		1,4%	
TOTAL	70		100%	

Tabla n°3: distribución de la frecuencia de consumo de alcohol según tipo de consumo (n=70).

CONSUMO ALCOHOL	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Ocasional	29	41,4%
Constante	-	-
No	41	58,6%
TOTAL	70	100%

d) Nivel de estudios:

El 30% de las pacientes posee escolaridad media completa, sin embargo, adicionalmente un 40% posee además estudios superiores. La distribución de las pacientes según su nivel de estudios se presenta en la figura n°2.

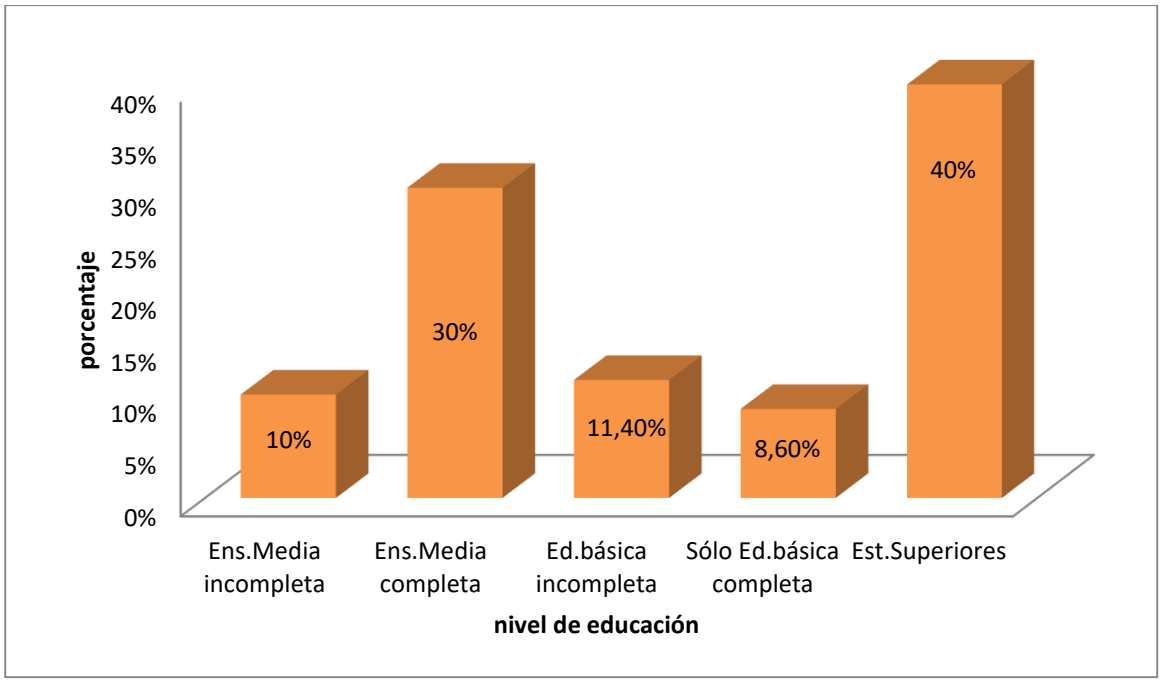

Figura n°2: distribución porcentual de pacientes según nivel de estudios (n=70).

e) Relación familiar del paciente:

De un total de 70 pacientes, un 82,9% indica vivir junto a 1 o más familiares, mientras que el 17,1% restante indica que reside sola en su hogar.

La percepción de apoyo familiar a la paciente en relación a su enfermedad se encuentra detallada en la tabla n°4 en donde según la escala modificada de 1 a 7 [104]

1 = percepción de nulo apoyo familiar en relación a su enfermedad

7 = percepción de total apoyo físico y psicológico por parte de la familia en relación a su enfermedad.

Tabla n°4: distribución de la frecuencia de percepción de apoyo familiar (n=70).

ESCALA	FRECUENCIA
1	2
4	2
5	2
6	3
7	61
TOTAL	70
PROMEDIO	6,6

3.- Caracterización del estado de salud de las pacientes:

a) Patologías Concomitantes:

Se determinó la existencia de patologías concomitantes en cada una de las pacientes, las cuales se presentan en la tabla n°5.

Tabla n°5: distribución de la frecuencia según n° de patologías concomitantes (n=70)

PATOLOGÍAS CONCOMITANTES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Una o más patologías concomitantes	49	70%
Ninguna patología concomitante	21	30%
TOTAL	70	100%

Por otro lado, también se presenta la distribución porcentual de cada una de las patologías concomitantes detectadas en la figura n°3.

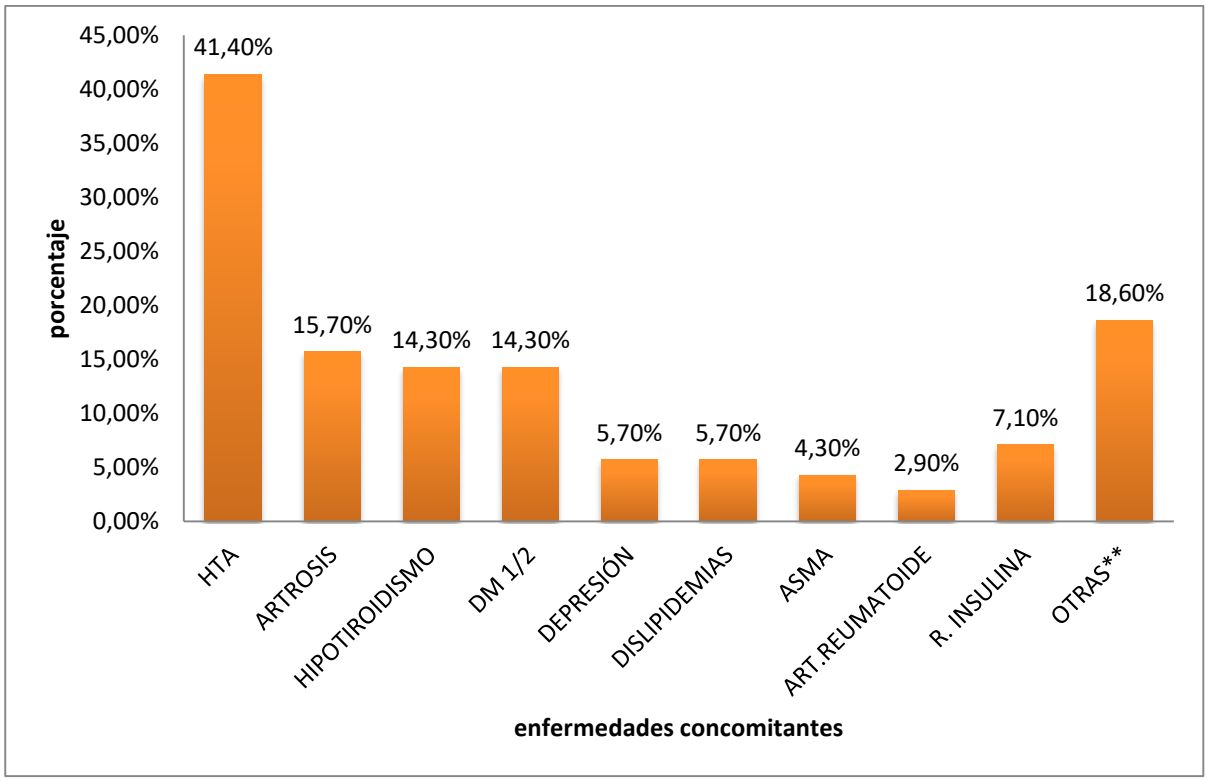

Figura n°3: distribución porcentual de patologías concomitantes (n=49).

HTA = Hipertensión Arterial, DM1/2= Diabetes Mellitus 1 o 2 ,
ART. REUMATOIDE = Artritis Reumatoide, R.INSULINA= Resistencia a la Insulina.

** OTRAS incluye = Alteraciones hepáticas, Fibromialgia, Esclerosis Múltiple, Incontinencia urinaria, VIH, Osteoporosis, Vértigo perimetral, Síndrome colon irritable, Hernias, otras alteraciones cardiovasculares.

b) Situación del cáncer mamario:

Cirugía: el 100% de las pacientes indica haber sido operada de la mama afectada mediante cirugía conservadora o mastectomía radical.

RT/QT: en la figura n° 4 se puede observar que el 94,3% de las pacientes indica haber recibido terapia de Radioterapia (RT), mientras que el 42,9% indica haber recibido además Quimioterapia (QT).

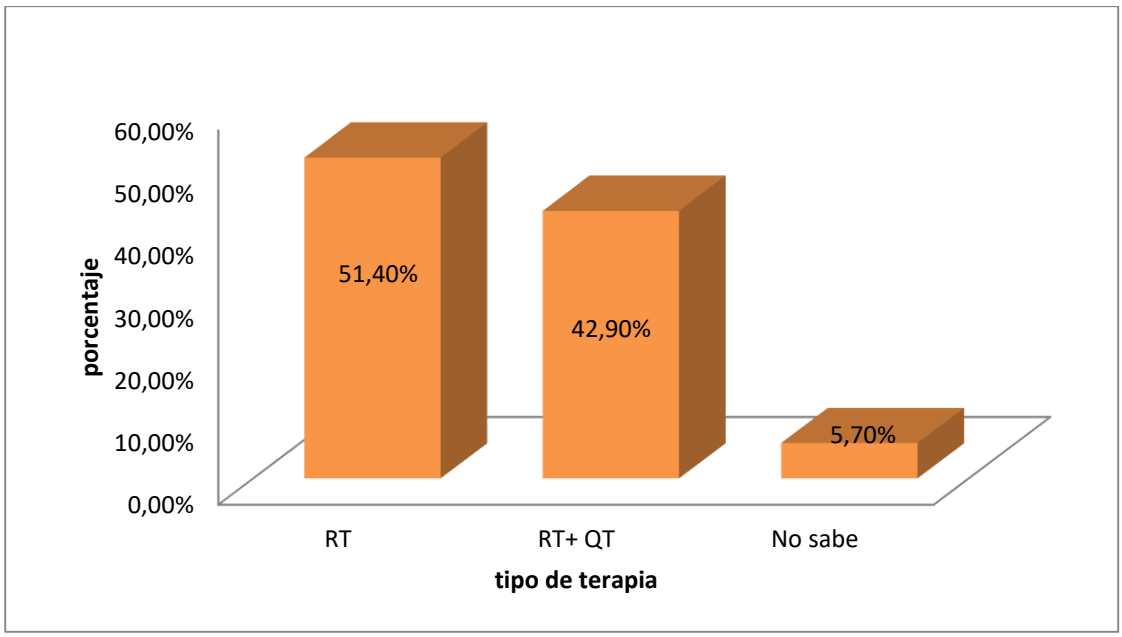

Figura n°4: distribución porcentual de pacientes según tipo de terapia recibida (n=70).

Estadío Clínico: no se pudo determinar el estadio clínico de la patología en cada una de las pacientes, sin embargo, existe evidencia de 2 casos confirmados de metástasis del cáncer de mama en etapa IV (1 metástasis ósea y 1 pulmonar) que han ingresado al Programa de Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos (AD/CP).

c) Menopausia:

En la tabla n°6 se indica la frecuencia de pacientes en relación al estado pre – post menopáusico al momento de la entrevista.

Tabla n°6: distribución de la frecuencia de cada estado según medicamento (n=70).

ESTADO	FREC.TAMOXIFENO	FREC.LETROZOL	TOTAL
Pre- Menopáusica	6	1	7
Post-Menopáusica	53	10	63
TOTAL	59	11	70

d) Atención psicológica :

El número de pacientes que indica recibir apoyo psicológico (perteneciente al programa de cáncer de mama) actualmente o haberlo recibido a lo largo del transcurso de su enfermedad es de 5 (n=70), lo que equivale al 7,1% de las pacientes entrevistadas.

4.- Características de la terapia anti estrogénica y concomitantes:

a) Terapia antiestrogénica:

Durante el período de estudio se determinó que la terapia antiestrogénica mayormente prescrita en el CAE del HQPE para el cáncer de mama dependiente de hormonas es tamoxifeno y letrozol, 59 (84,3%) de las pacientes entrevistadas reciben tamoxifeno y 11 de ellas letrozol (15,7%), lo que es representado en la figura n°5.

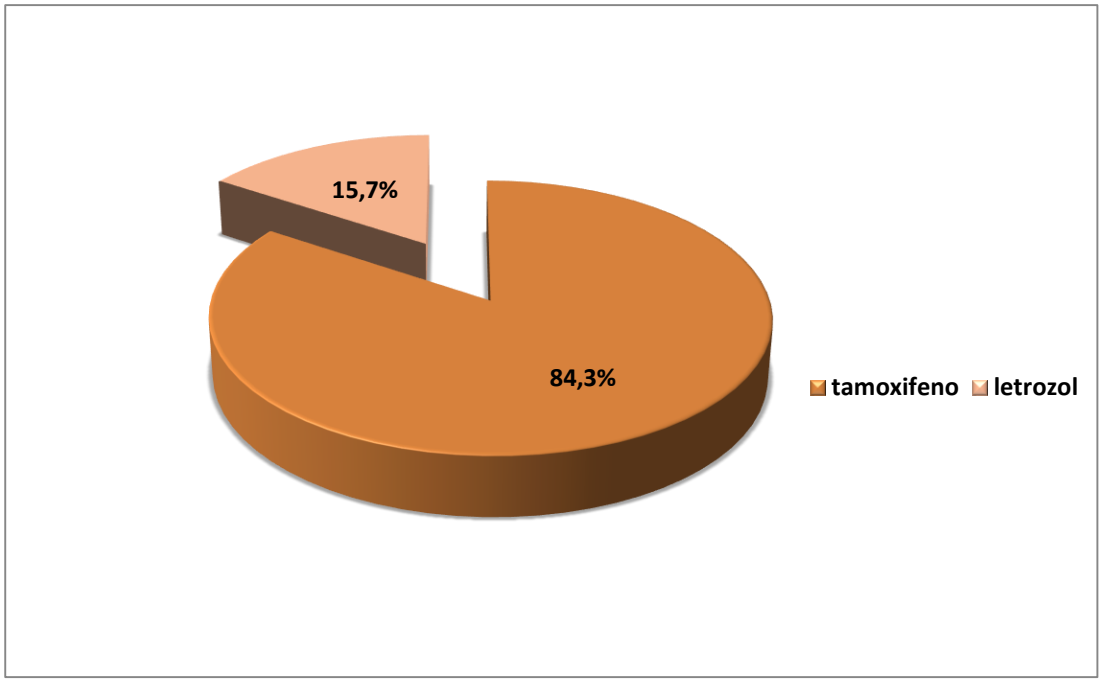

Figura n° 5: distribución porcentual de pacientes según medicamento (n= 70).

De las 11 pacientes que reciben letrozol actualmente, 8 de ellas indican haber recibido tamoxifeno previamente.El cambio de estrategia terapéutica se debe principalmente a recidivas del tumor mamario o metástasis, lo que es presentado de mejor manera en la tabla n°7.

Tabla n°7: distribución de la frecuencia según motivo de cambio de estrategia terapéutica (n=8)

MOTIVOS DE CAMBIO DE TERAPIA (TAM a LETRO)	FRECUENCIA
Metástasis	1
Recidiva	7
TOTAL	8

Las 3 pacientes restantes que utilizan letrozol actualmente indican haber iniciado su tratamiento con este medicamento sin haber utilizado tamoxifeno previamente. En la tabla n°8 se presentan los principales motivos de este hecho, los cuales se deben principalmente a contraindicaciones de uso.

Tabla n°8: distribución de la frecuencia según motivo.

MOTIVOS DE INICIO TERAPIA CON LETROZOL	FRECUENCIA
Alteraciones Cardiovasculares*	2
Alteraciones Hepáticas	1
TOTAL	3

* : historia de Trombosis Venosa Profunda (TVP) y Operación de Válvula Mitral.

Período de tratamiento:

Se determinó que el período promedio de tratamiento de tamoxifeno es de 48,5 ± 33,2 , con un rango que va desde los 4 a 120 meses de tratamiento, mientras que para letrozol, el período promedio de tratamiento es de 26,4± 17 con un rango que va desde los los 4 a 60 meses de tratamiento, lo cual es presentado en la tabla n°9.

Tabla n°9: distribución de la frecuencia del período de tratamiento según medicamento (n=70).

(F.: frecuencia)

PERÍODO DE TRATAMIENTO TOTAL (MESES)	F. TAMOXIFENO	F.LETROZOL
0-12	13	2
13-24	5	5
25-36	7	2
37-48	9	1
49-60	10	1
61-72	4	
73-84	3	
85-96	2	
97-108	3	
109-120	3	
TOTAL n=70	59	11
PROMEDIO ± DS	48,5 ±33,2	26,4±17
RANGO	4 – 120	4 - 60
MODA	60	24

Intervalo de administración:

Tanto tamoxifeno como letrozol, se administran en dosis únicas diarias. Los distintos intervalos de administración indicados por las pacientes se detallan de mejor manera en la siguiente tabla.

Tabla n°10: distribución de la frecuencia de cada intervalo de administración según medicamento (n=70).

INTERVALO	F.TAMOXIFENO	F.LETROZOL
Dosis en la mañana	9	2
Dosis en la Noche	44	9
Dosis al medio día	4	
Dosis sin horario definido	2	
TOTAL	59	11

Forma de administración:

La administración de fármacos de manera concomitante a alimentos en algunas ocasiones puede alterar la acción del fármaco y no lograr los efectos esperados. En la tabla n° 11 se detalla la forma en que las pacientes indican administrar la terapia antiestrogénica en función de los alimentos.

Tabla n°11: distribución de la frecuencia de la forma de administración (n=70).

FORMA ADMINISTRACIÓN	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Con alimentos	8	11,4%
Sin alimentos	62	88,6%
TOTAL	70	100%

Por otro lado, el agua es la bebida con la que con mayor frecuencia administran sus medicamentos. En la figura n°6 se puede identificar que el 74,3% de las pacientes indica utilizarla para administrar su medicamento antiestrogénico.

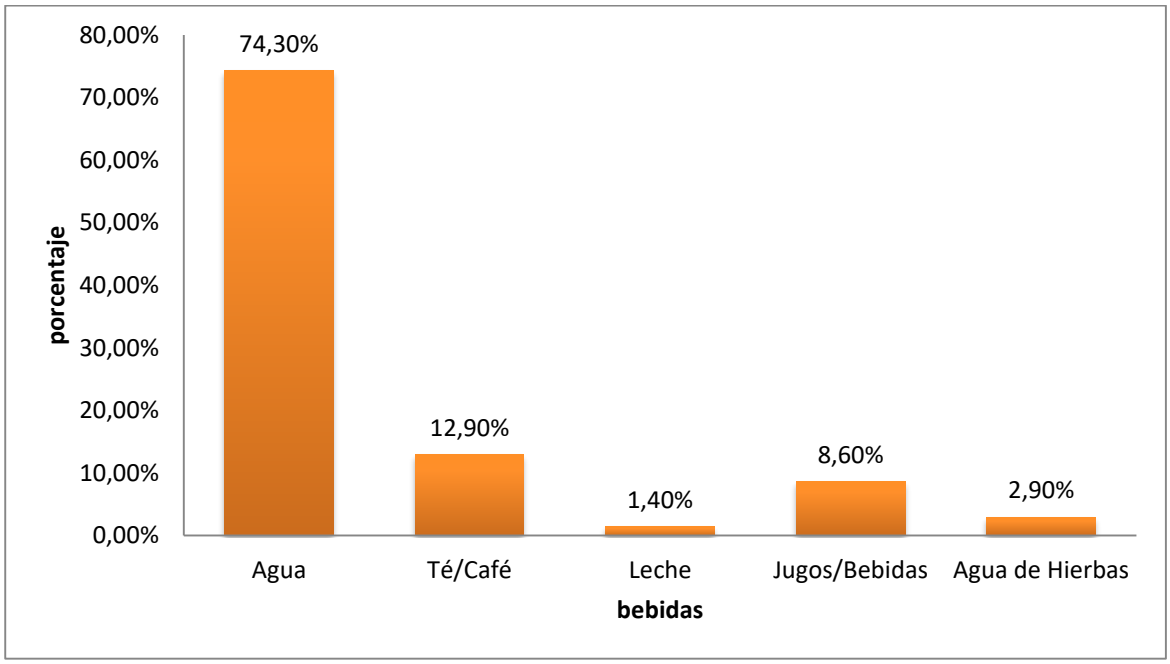

Figura n°6: distribución porcentual de las principales bebidas con las que administran los medicamentos (n=70).

b) Terapias concomitantes:

En total, 51 pacientes indican utilizar 1 o más medicamentos concomitantes a la terapia antiestrogénica, registrando un máximo de 12 medicamentos y un promedio de 2,2 ± 2,4 medicamentos concomitantes, lo que se representa en la tabla n°12.

Tabla n°12: distribución de la frecuencia de medicamentos concomitantes según n° de medicamentos (n=70).

N° MEDICAMENTOS CONCOMITANTES		FRECUENCIA	PORCENTAJE	
0		19	27,1%	
1-2		27	38,5%	
3-4		9	12,9%	
5-6		7	10%	
7-8	51	4	5,7%	72,9%
9-10		2	2,9%	
>10		2	2,9%	
TOTAL		70	100%	
PROMEDIO ± DS		2,2 ± 2,4		

La tabla n°13 indica detalladamente la frecuencia y nombre de los principales medicamentos de uso concomitante a la terapia hormonal.

Tabla n°13:distribución de la frecuencia de los medicamentos de uso concomitante según medicamento.

MEDICAMENTOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ibandronato +calcio+ vit D3	8	11,4%
pamidronato	1	1,4%
calcio /calcio+vit D3	4	5,7%
losartán	16	22.9%
enalapril	6	8,6%
metformina	15	21,4%
salbutamol	2	2,9%

paracetamol	4	5,7%
tramadol	2	2,9%
sertralina	2	2,9%
omeprazol	4	5,7%
levotiroxina	10	14,3%
metildopa	1	1,4%
nifedipino	1	1,4%
nitrendipino	6	8,6%
ácido valproico	1	1,4%
risperidona	1	1,4%
meloxicam	4	5,7%
gemfibrozilo	2	2,9%
fluoxetina	1	1,4%
atenolol	2	2,9%
amitriptilina	1	1,4%
citalopram	2	2,9%
clormezanona	1	1,4%
celecoxib	1	1,4%
lovastatina	1	1,4%
alprazolam	1	1,4%
clonazepam	1	1,4%
leflunomida	2	2,9%
glimepirida	1	1,4%
insulina ultra rápida	1	1,4%
insulina cristalina	1	1,4%
insulina NPH	2	2,9%
oxibutinina	1	1,4%
glucosamina+ condroitina	3	4,3%
ketoprofeno	1	1,4%
HCT+ triamtereno	1	1,4%
hidroclorotiazida (HCT)	4	5,7%
clordiazepóxido+ clidinio bromuro	1	1,4%
furosemida	3	4,3%
loratadina	1	1,4%
aspirina	5	7,1%
codeína	1	1,4%
ibuprofeno	1	1,4%
cinarizina	1	1,4%
difenidol	1	1,4%
glibenclamida	2	2,9%
lamivudina/zidovudina	1	1,4%
efavirenz	1	1,4%
ácido fólico	3	4,3%
famotidina	1	1,4%
salmeterol/fluticasona	1	1,4%

metotrexato	2	2,9%
atorvastatina	3	4,3%
acenocumarol	1	1,4%
amiodarona	1	1,4%
digoxina	1	1,4%
budesonida	2	2,9%
carbonato de Litio	1	1,4%
bromazepam	1	1,4%
complejos vitamínicos	2	2,9%
minerales (Mg, Fe, K, etc)	4	5,7%

Adicionalmente, en la tabla n°14 se presentan los principales productos de origen natural y suplementos nutricionales utilizados por las pacientes.

Tabla n°14: principales productos de origen natural y suplementos nutricionales.

PRODUCTOS NATURALES		SUPLEMENTOS
Aloe vera (jarabe)	Menta (infusión)	Ensure
Cannabis sativa (infusión)	Manzanilla (infusión)	Lean- Shake
Graviola (cápsulas)	Cúrcuma (polvo)	
Melissa (infusión)	Arándano (cápsulas)	
Gingko Biloba (cápsulas)	Cartílago de tiburón (cápsulas)	
Té verde (infusión)	Noni (jarabe y cápsulas)	
Llantén (infusión)	Rosa mosqueta (infusión)	
Paico (infusión)		
Cedrón (infusión)		

Terapia concomitante con bifosfonatos:

Según las recomendaciones del MINSAL, la terapia concomitante con bifosfonatos se debe iniciar en pacientes cuyo tratamiento antiestrogénico corresponda a IA siempre y cuando el médico mediante un examen de cintigrama óseo y una evaluación general del estado de salud de la paciente lo

justifique. La distribución de la frecuencia de uso de los bifosfonatos en las pacientes entrevistadas se presenta en la tabla n°15.

Tabla n°15: distribución de la frecuencia según tipo de bifosfonato (n=11).

BIFOSFONATO	FRECUENCIA		PORCENTAJE
pamidronato I.V	1	9	9,1%
ácido ibandrónico V.O (+calcio+vit D3)	8		72,7%
ninguno (sólo calcio+vit D3)	2		18,2%
TOTAL	11		100%

De las 9 pacientes que reciben algún bifosfonato, el período de tratamiento promedio es de 4,8 ± 2 meses, en un rango que va desde 1 a 8 meses de tratamiento. El período de tratamiento de las pacientes entrevistadas es representado en la figura n°7.

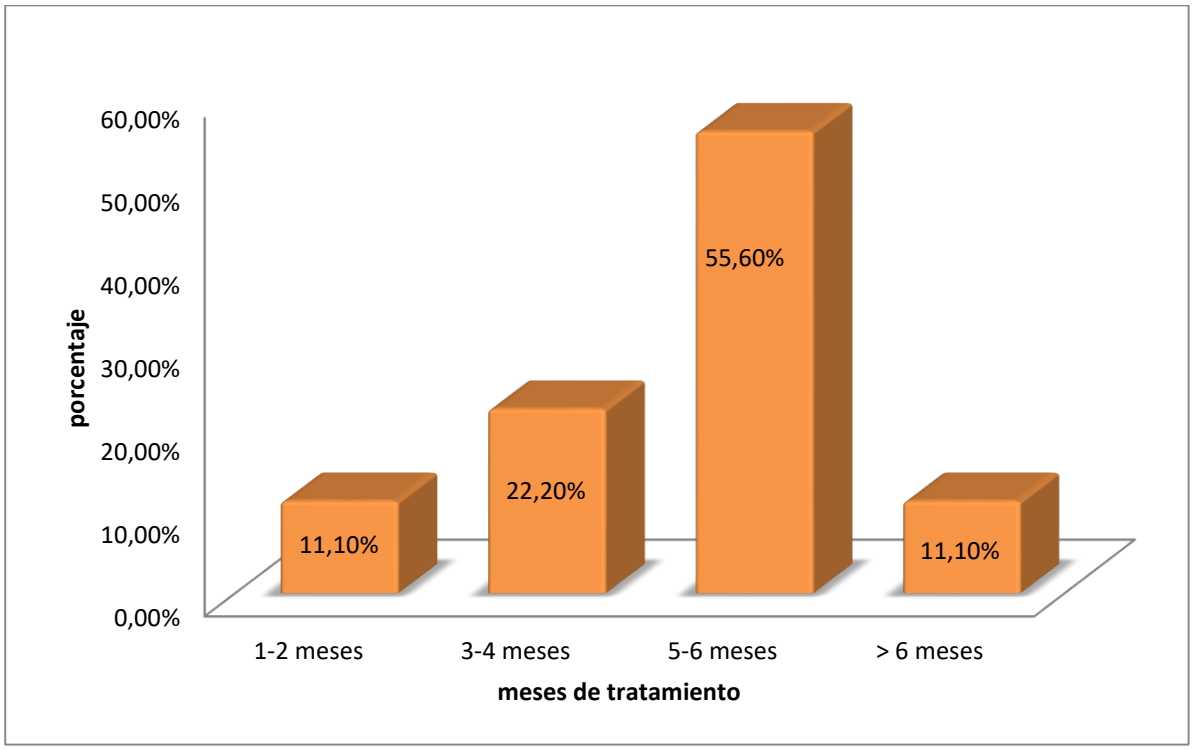

Figura n°7: distribución porcentual de pacientes según tiempo de tratamiento (n=9).

En cada una de las entrevistas realizadas se evaluó la efectividad de la terapia con bifosfonatos, expresado como una disminución del dolor (principalmente óseo y articulaciones), lo resultados se presentan de mejor manera en la tabla n°16.

Tabla n°16: distribución de la frecuencia en cada entrevista según cambios de la sintomatología (n=9).

CAMBIOS	F.1° ENTREVISTA	F. 2° ENTREVISTA
disminución del dolor	6	8
no nota cambios	3	1
TOTAL	9	9

La administración de bifosfonatos por V.O requiere de ciertas indicaciones específicas [50] (ver anexo n°17) para que éste sea bien tolerado por el paciente y por lo tanto lograr disminuir de manera considerable el riesgo de RAM, tales como: irritación esofágica, esofagitis, úlceras esofágicas, entre otras [51,52,53] (ver anexo n°18). Debido al riesgo que las RAM pueden generar en la salud del paciente, es que se evaluó en ambas entrevistas, el nivel de conocimiento de las pacientes sobre la forma de administración de los bifosfonatos, lo cual es representado en la figura n°8.

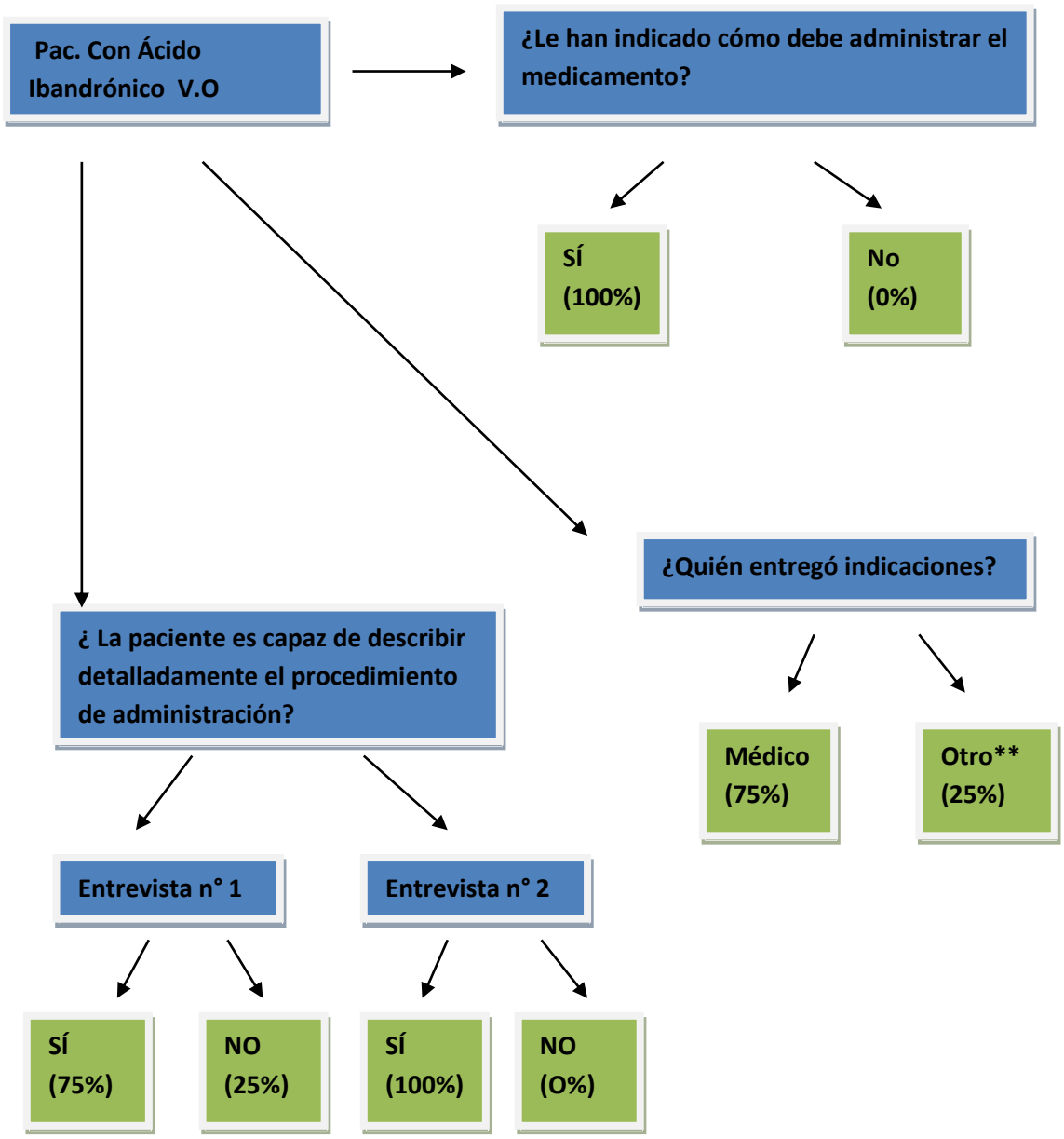

Figura n°8: distribución porcentual de pacientes según respuesta en entrevistas (n=8)

**: auxiliar de farmacia, alumna QF.

5.- Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM):

Para objeto de este estudio, el listado de PRM establecido por el Tercer Consenso de Granada del año 2007 se agrupó en dos categorías:

- PRM dependientes del paciente
- PRM dependientes de la prescripción

De acuerdo a lo expuesto anteriormente, para este estudio se agruparon de acuerdo a la tabla n°17.

Tabla n°17: clasificación de PRM modificado de Campos (2007) [46,47].

1) PRM DEPENDIENTES DEL PACIENTE	2)PRM DEPENDIENTES DEL PACIENTE
Administración errónea	Dosis, pauta y/o duración de tratamiento no adecuado
Conservación inadecuada del medicamento	Error en la dispensación
Duplicidad	Error en la prescripción
Incumplimiento	Interacciones
Interacciones	Otros problemas de salud que afecten el tratamiento
	Probabilidad de reacciones adversas

a) PRM dependientes del paciente detectados:

Administración errónea del fármaco:

La edad avanzada y el número de medicamentos de uso concomitante corresponden a las principales variables que pueden generar un PRM dependiente del paciente las cuales, en su mayoría, conllevan a que las pacientes tiendan a administrar el fármaco en horarios no establecido (a cualquier hora del día) y/o a confundir su medicamento anti estrogénico con otro, administrando por lo tanto el medicamento equivocado. Los casos de PRM detectados se presentan en la tabla n°18.

Tabla n°18: distribución de la frecuencia de PRM según fármaco en ambas entrevistas.

(1° ENT : entrevista 1 , 2°ENT: entrevista 2 , FCO: fármaco)

PRM	FÁRMACO	F. 1° ENT	F.2° ENT
administración sin horario establecido	tamoxifeno	2	0
administración de medicamento equivocado	letrozol	1	0
	tamoxifeno	25	8
TOTAL		**28**	**8**

En las tablas n°19 y n°20 se puede observar la relación existente entre la edad y n° de medicamentos concomitantes respectivamente, con la frecuencia de incidencia de PRM.

Tabla n°19: distribución de la frecuencia de incidencia de PRM de administración errónea según rango etario (n=28).

EDAD (AÑOS)	F. PRM	PORCENTAJE
< 50	0	0
50-55	1	3,60%
55-60	3	10,7%
60-65	2	7,1%
>65	22	78.6%
TOTAL	28	100%

Tabla n° 20: distribución de la frecuencia de incidencia de PRM según n° de fármacos de uso concomitante (n=28).

N° FCOS CONCOMITANTES	F.PRM	PORCENTAJE
1	3	10,7%
2	4	14,3,%
> 3	21	75%
TOTAL	28	100%

Conservación inadecuada del medicamento:

Una vez entregados los medicamentos en la FAA es muy importante conservar de manera apropiada los medicamentos, de lo contrario, puede resultar en una menor seguridad y eficacia del tratamiento. La frecuencia de los casos de PRM detectados para este punto se pueden observar en la tabla n°21.

Tabla n°21: distribución de la frecuencia de PRM en ambas entrevistas.

PRM	FÁRMACO	F.1° ENT	F.2°ENT
desblistear los comprimidos y almacenarlos en un recipiente no adecuado (botella plástica)	tamoxifeno	1	0
guardar el medicamento en ambientes húmedos y/o calurosos	tamoxifeno	3	0
TOTAL		**4**	**0**

Duplicidad:

La duplicidad puede ser de dos tipos; de dosis o terapéutica, la primera es referida a administrar el doble o más de la dosis del medicamento de manera innecesaria y el segundo caso a la administración de dos medicamentos de idéntico principio activo o activos diferentes pero con misma acción, de manera injustificada [5]. La frecuencia de los PRM de duplicidad detectados se pueden observar en la tabla n°22.

Tabla n°22: distribución de la frecuencia de PRM según entrevista.

PRM	FÁRMACO	FRE.1° ENT	FRE.2°ENT
tomar 2 dosis juntas (o bastante cercanas)	tamoxifeno	1	0
	letrozol	1	0
TOTAL		**2**	**0**

Incumplimiento:

El test de Morisky-Green corresponde a un método subjetivo indirecto para valorar la adherencia de los pacientes a su terapia farmacológica, el cual fue aplicado al 100% de las pacientes. En la figura n°9 y 10 podemos observar el porcentaje de pacientes incumplidoras de la terapia según Morisky-Green antes y después de la educación realizada respectivamente.

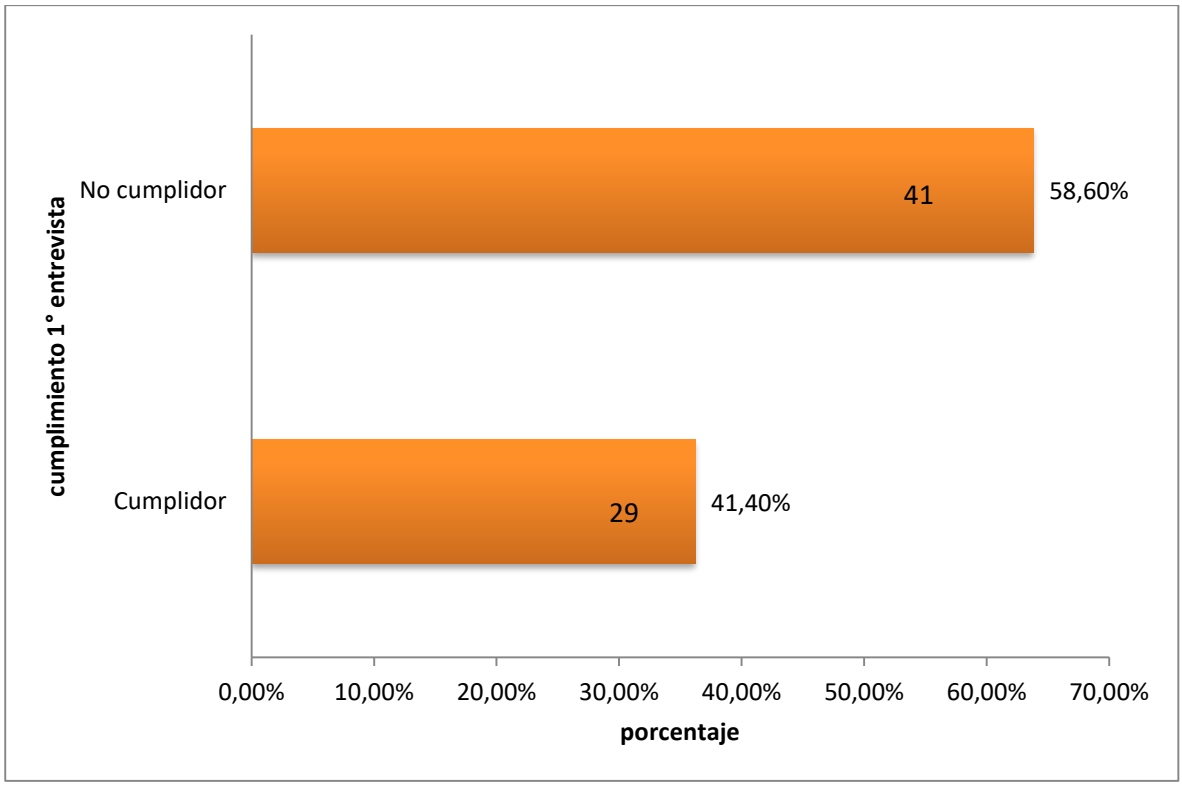

Figura n°9: distribución porcentual del cumplimiento de la terapia en la 1° entrevista,según test de Morisky- Green (n=70).

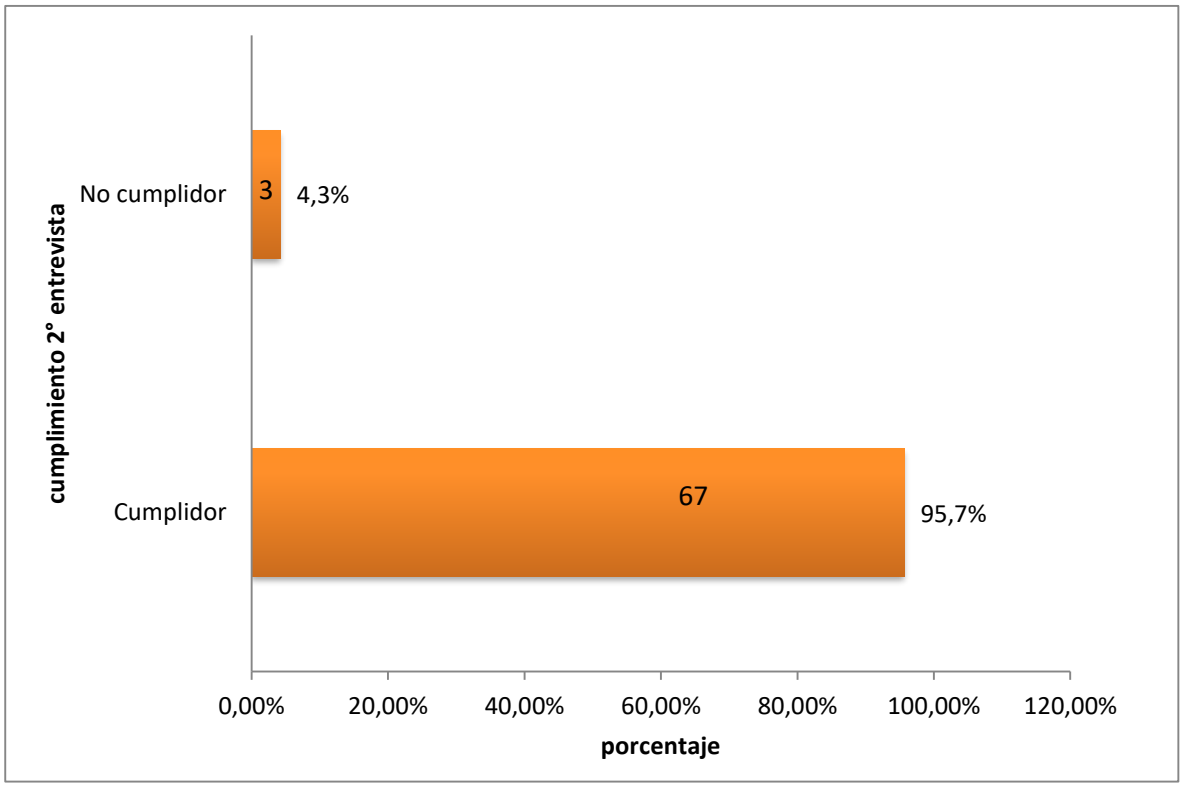

Figura n°10: distribución porcentual del cumplimiento de la terapia en la ° entrevista,según test de Morisky- Green (n=70).

En la tabla n°23, se clasificó la frecuencia de incumplimiento según fármaco utilizado.

Tabla n°23: distribución de la frecuencia de incumplimiento según fármaco.

FÁRMACO	F.1°ENT	F.2°ENT	PORCENTAJE
Tamoxifeno	38	3	92,7%
Letrozol	3	0	7,3%
TOTAL	41	3	100%

Se determinó además la frecuencia de ocurrencia de este hecho desde que se inició la terapia, lo cual es presentado en la tabla n°24.

Tabla n°24: distribución de la frecuencia de incumplimiento según entrevista.

FREC.INCUMPLIMIENTO	FREC.1°ENT	FREC.2° ENT
1-2 veces	19	3
3-4 veces	11	
5-6 veces	5	
7-10 veces	5	
> 10 veces*	1	
TOTAL	**41**	**3**

*: 2 años de corrido.

Por otra parte, podemos decir que las causas del incumplimiento de la terapia son múltiples y en algunas ocasiones éstas pueden coexistir. En la tabla n°25 se presentan las principales causas de incumplimiento.

Tabla n°25: distribución de la frecuencia de incumplimiento según causalidad.

CAUSAS DE INCUMPLIMIENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
No retira medicamento en FAA a tiempo	7	14,3%
Olvida tomarlo		
- pacientes que viven solas	9	
- pacientes con bajo apoyo familiar (bajo 4)*	2	
- pacientes con baja escolaridad (incompleta)	10	81,6%
- ninguna de las anteriores	19	
Suspensión propia por problemas de salud	2	4,1%
TOTAL	49	100%

* bajo calificación 4 en escala de apoyo familiar

Interacciones:

Los tipos de interacciones que dependen en mayor medida del paciente se pueden clasificar en:

- Interacciones fármaco- alimento/suplementos alimenticios
- Interacciones fármaco-terapias complementarias

En la siguiente tabla se presentan las principales interacciones detectadas.

Tabla n°26: distribución de la frecuencia de las interacciones detectadas.

INTERACCIÓN	FRECUENCIA	PORCENTAJE
fármaco – alimento	0	0
fármaco- suplemento alimenticio	2	100%
fármaco- terapia complementaria	0	0
TOTAL	**2**	**100%**

b) PRM dependientes de la prescripción detectados:

Contraindicaciones:

De acuerdo a los datos aportados por las pacientes, no se reportaron casos en los que el uso de tamoxifeno, letrozol o bifosfonatos se encuentre contraindicado. El detalle de las principales contraindicaciones descritas en la literatura para cada uno de ellos se presentan en el anexo n°19, 20 y 21 respectivamente.

Error en la prescripción, dosis, pauta y/o duración de tratamiento no adecuada:

Un error en la prescripción , dosis , pauta o duración del tratamiento puede significar un peligro en la efectividad y seguridad de la terapia , de igual manera puede ocurrir si existe alguna omisión en la entrega de información de administración de los medicamentos tanto al paciente como a algún familiar a cargo. Los PRM detectados se describen mejor en la tabla n°27.

Tabla n°27: distribución de la frecuencia de los PRM detectados.

PRM	FÁRMACO	FRECUENCIA
médico no informa dosis, pauta y/o como administrar adecuadamente el medicamento al paciente *	tamoxifeno	11
	letrozol	2
	bifosfonato	2
TOTAL		**15**

*: a pesar de esto, no se generó un error de administración ya que la información fue igualmente entregada en la farmacia o por la matrona.

Error en la dispensación:

En la tabla n°28 se puede observar que se detectó 1 caso de error en la dispensación del medicamento desde la FAA, el cual si bien fue solucionado a tiempo, puede significar un peligro importante en el estado de salud de las pacientes.

Tabla n°28: distribución de la frecuencia de los PRM detectados.

PRM	FCO.IMPLICADO	FRECUENCIA
Entrega en FAA de medicamento equivocado	bifosfonato	1
TOTAL		**1**

Interacciones:

Las interacciones dependientes de la prescripción se basan principalmente en interacciones fármaco-fármaco, las cuales han sido clasificadas en 3 categorías según gravedad; mayores, moderadas y menores [33,34].

Las interacciones detectadas se presentan en la tabla siguiente.

Tabla n°29: distribución de la frecuencia de interacciones según clasificación de gravedad [31,32,33,34] .

PRM	FÁRMACO	INTERACCIÓN	FRECUENCIA	
a) interacciones : mayores	tamoxifeno	fluoxetina (antidepresivo)	1	60%
	tamoxifeno	citalopram(antidepresivo)	1	
	tamoxifeno	sertralina (antidepresivo)	2	
	tamoxifeno	leflunomida (antirreumático)	1	
	tamoxifeno	acenocumarol(anticoagulante)	1	
b)interacciones: moderadas	tamoxifeno	efavirenz (antirretroviral)	1	40%
	tamoxifeno	metotrexato (antirreumático)	1	
	tamoxifeno	risperidona (antipsicótico)	1	
	tamoxifeno	carbonato de litio (antipsicótico)	1	
TOTAL			**10**	**100%**

Por otro lado, en la figura n°11 se agruparon las interacciones detectadas según el grupo farmacológico con el que interactúa.

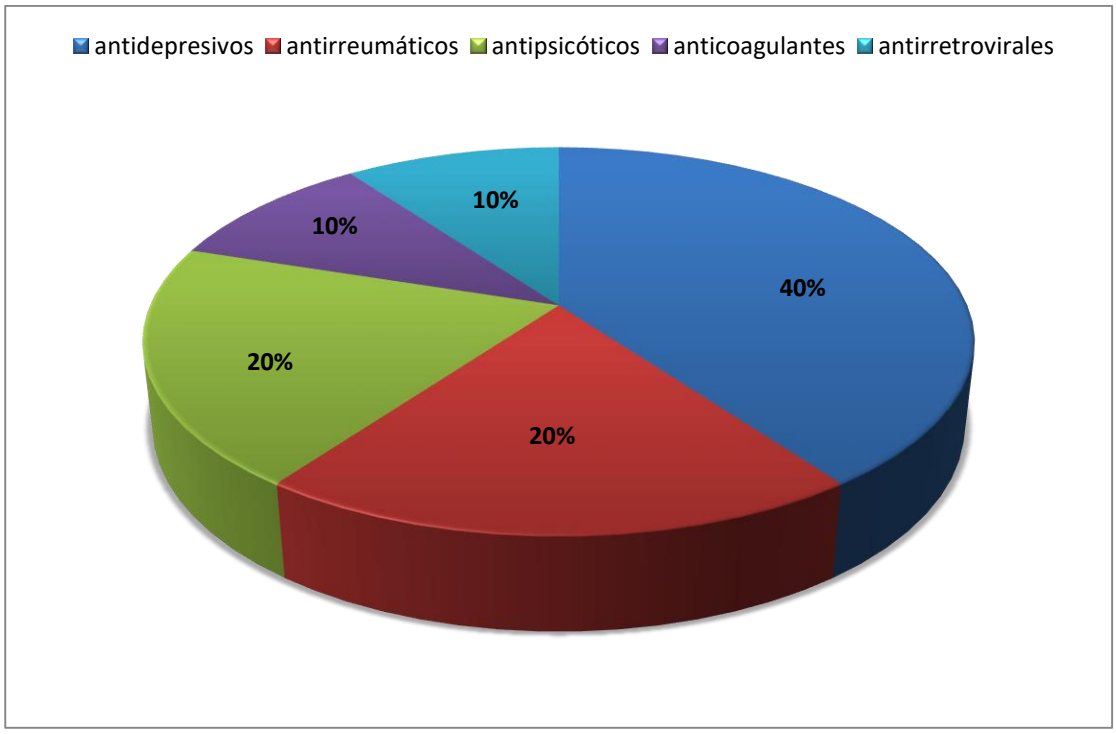

Figura n°11: distribución porcentual de las principales interacciones detectadas según grupo farmacológico (n=10).

Otros problemas de salud que afecten el tratamiento:

Existen diversos problemas de salud y/o intervenciones quirúrgicas, los cuales pueden generar una interferencia en el tratamiento del cáncer de mama ya sea con tamoxifeno o letrozol. Al analizar el riesgo-beneficio, se pueden presentar casos en los que el fármaco antiestrogénico debe ser suspendido, interrumpiéndo por lo tanto el tratamiento. En la tabla n°30 se presentan las principales causas de suspensión del tratamiento.

Tabla n°30: distribución de la frecuencia de los PRM según causalidad.

PRM	N° DÍAS SUSPENSIÓN	FÁRMACO	FRECUENCIA
SUSPENSIÓN MÉDICA:			
hepatitis medicamentosa	10	tamoxifeno	1
hospitalización por neumonía	15	tamoxifeno	1
hospitalización por infección prótesis mamaria	10	tamoxifeno	1
posible alergia al medicamento	3	tamoxifeno	1
operación hernia inguinal	15	tamoxifeno	1
operación de cadera	60	tamoxifeno	1
posible anemia severa por medicamento	60	tamoxifeno	1
SUSPENSIÓN PROPIA:			
gripe severa	5	tamoxifeno	1
vómitos explosivos	7	tamoxifeno	1
TOTAL			**9**

Reacciones adversas a medicamentos (RAM):

Las RAM constituyen uno de los principales PRM dependientes de la prescripción, las cuales pueden detectarse 1 o más en cada paciente. Si bien las RAM requieren ser caracterizadas y clasificadas por gravedad y causalidad con el fin de asociarlas efectivamente al uso de un fármaco en particular, en este estudio, por falta de acceso a información médica es que ésto no pudo llevarse a cabo, por lo tanto, las RAM detectadas sólo se consideraron potenciales y se clasificaron según la frecuencia de aparición que indica la literatura. Las potenciales RAM ante el uso de tamoxifeno y letrozol son presentadas en la tabla n°31 y tabla n°32 respectivamente.

Tabla n°31: distribución de la frecuencia de las potenciales RAM asociadas a tamoxifeno según tipo.

RAM	FRECUENCIA		PORCENTAJE
a)RAM frecuentes:			
bochornos	23		
nauseas	6		
vómitos	2		
rash cutáneo	2		
dolor muscular	3		
sangrado o descarga vaginal	5		
alteraciones TGI*	3	67	67,7%
calambre extremidades	1		
caída del cabello	5		
dolor o calambre en extremidades inferiores	4		
dolor de cabeza	4		
sensación de cansancio	7		
disminución del líbido	2		
b)RAM poco frecuentes:			
quistes ováricos/endometrio	4		
alteraciones de la vista**	9		
sequedad vaginal	5	22	22,2%
esteatosis hepática	3		
sabor metálico	1		
c) RAM raras/otras:			
dolor opresor en el pecho	2		
alteraciones del sueño	1		
aumento de peso	3	10	10,1%
incontinencia fecal/urinaria	2		
infección urinaria recurrente	1		
sequedad bucal	1		
TOTAL	**99**		**100%**

*: incluye meteorismo, acidez estomacal, estreñimiento

**: manifestada como disminución de la agudeza visual

Tabla n°32: distribución de la frecuencia de las potenciales RAM asociadas a letrozol según tipo.

RAM	FRECUENCIA		PORCENTAJE
a)RAM frecuentes:			
dolor óseo o artralgia	6		
dolor/debilidad muscular	2		
sequedad vaginal	1	13	76,5%
bochornos	3		
nauseas	1		
b)RAM poco frecuentes:			
dolor de cabeza	3		17,6%
c)RAM raras/otras:			
caída de cabello	1		5,9%
TOTAL	**17**		**100%**

6.- Resumen PRM detectados:

A modo de resumir los casos de PRM detectados durante este estudio es que en la tabla n°33 se realizó la cuantificación de los PRM totales, registrando un número de 77 PRM dependientes del paciente previo a la educación farmacéutica y 11 post educación farmacéutica, registrando una reducción de un 85,7%. Se detectaron además 151 PRM dependientes de la prescripción, los cuales representan el 66,2% de los casos totales.

Tabla n°33: distribución de la frecuencia de los PRM totales detectados según entrevista.

PRM	FRE. 1°ENT	FRE.2°ENT
a)dependientes del paciente:		
administración errónea del fármaco	28	8
conservación inadecuada	4	0
duplicidad	2	0
incumplimiento	41	3
interacciones	2	0
TOTAL PRM DEPENDIENTES DEL PACIENTE	77	11
b)dependientes de la prescripción:		
contraindicaciones	0	
error en la prescripción	15	
error en la dispensación	1	
interacciones	10	
otros problemas de salud que afecten el tratamiento	9	
RAM	116	
TOTAL PRM DEPENDIENTES DE LA PRESCRIPCIÓN	151	
TOTAL CASOS PRM	**228**	

7.-Pruebas de Bondad de ajuste de Chi cuadrado:

La prueba de bondad de ajuste de Chi cuadrado se realizó para determinar la correlación estadística de los PRM dependientes del paciente ante la primera y segunda entrevista (luego de realizar educación farmacéutica), lo cuales es presentado en la tabla n°34.

Tabla n°34: resultados de la prueba de bondad de ajuste de Chi cuadrado según PRM.

PRM	SE PLANTEA LA HIPÓTESIS H0 (IC:95%)	CHI-CUADRADO	GL*	P**(IC:95%)	CRITERIO
Adm errónea del fármaco	la administración errónea del fármaco es independiente de la educación farmacéutica.	4,429	1	0,038	se rechaza H0
Duplicidad	la duplicidad de dosis es independiente de la educación farmacéutica.	2,029	1	0,154	no se rechaza H0
Conservación inadecuada	la conservación inadecuada de los medicamentos es independiente de la educación farmacéutica.	4,118	1	0,042	se rechaza H0

Incumplimiento	el incumplimiento de la terapia es independiente de la educación farmacéutica.	47,860	1	<0,001	Se rechaza H0

*: grados de libertad
**: p de significancia estadística

8.- Resultados Negativos Asociados a la medicación (RNM):

El Tercer Consenso de Granada (2007) asume un PRM como causa de RNM. En las tablas n°35 y n°36 se presentan los RNM asociados a PRMs detectados en este estudio.

Tabla n°35: distribución de la frecuencia de los RNM asociados a un PRM dependiente del paciente como causa.

RNM	PRM	FRECUENCIA RNM
NECESIDAD	-incumplimiento	41
SEGURIDAD	-adm errónea del fco -interacciones -duplicidad	32
EFECTIVIDAD	-adm errónea del fco -conservación inadecuada	32
TOTAL RNM		**105**

Tabla n°36: distribución de la frecuencia de los RNM asociados a un PRM dependiente de la prescripción como causa.

RNM	PRM	FRECUENCIA RNM
NECESIDAD	-error en la prescripción,dosis,pauta y/o duración del tratamiento -error en la dispensación -otros probemas de salud que afecten el tratamiento	25
SEGURIDAD	-error en la prescripción, dosis,pauta y/o duración del tratamiento -error en la dispensación -interacciones -otros problemas de salud que afecten el tratamiento -RAM	151
EFECTIVIDAD	-interacciones	10
TOTAL RNM		**186**

En total se detectó 291 casos de RNM asociados a un PRM como causa, 66 de necesidad, 183 RNM de seguridad y 42 de efectividad. En la figura n°12 se presenta la distribución porcentual de los RNM detectados clasificados por tipo.

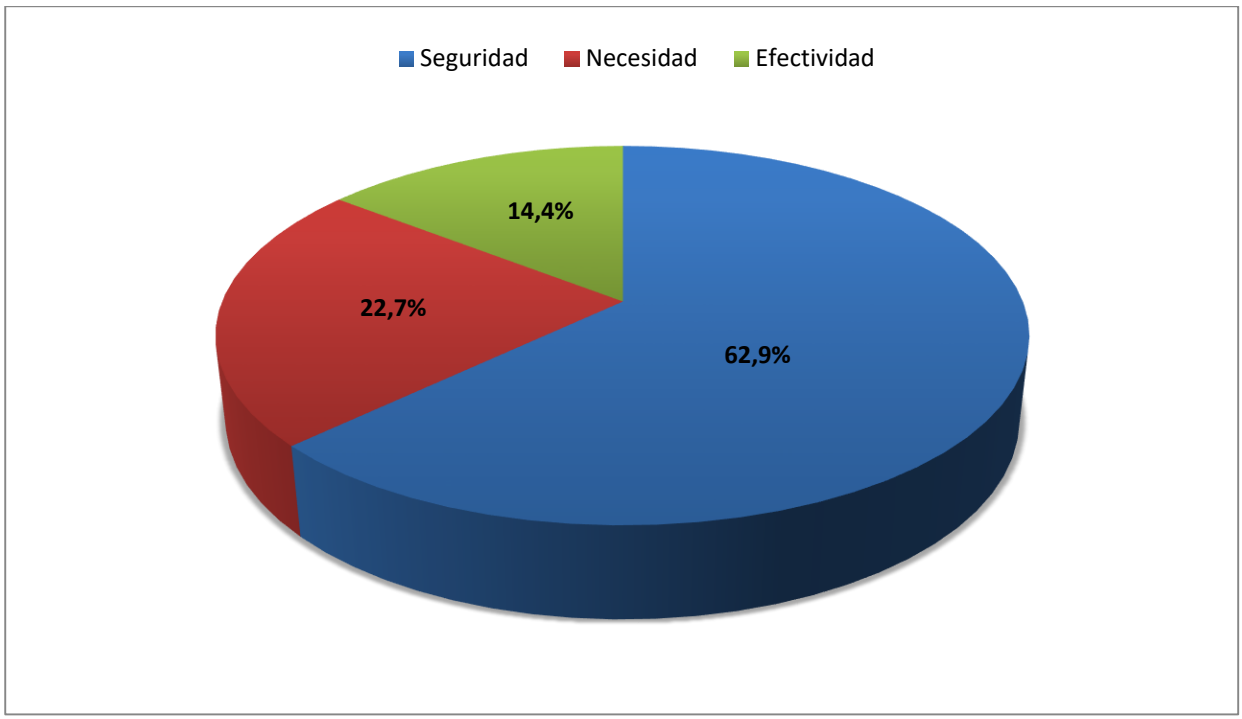

Figura n° 12: distribución porcentual de los RNM totales detectados (n=291).

9.- Intervenciones farmacéuticas:

Se realizó educación farmacéutica al 100% de las pacientes (n=70) enfocada principalmente a las dudas surgidas, necesidades planteadas y PRM dependientes del paciente detectados durante la AF. Los principales temas abarcados en la educación realizada fueron: el uso de los medicamentos, la conservación, la duplicidad de dosis e interacciones con alimentos y terapias complementarias, destacando además la importancia de la adherencia al tratamiento. Estas intervenciones fueron realizadas según las recomendaciones de Sebater y cols (2005). Por otra parte, debido a la masiva cantidad de inquietudes por parte de las pacientes, es que se confeccionó y entregó a cada

una de ellas, folletos informativos dirigidos a aquellas que utilizan tamoxifeno, letrozol y bifosfonatos (vía oral). A causa de la falta de autorización para acceder a fichas médicas es que no pudo hacerse de manera efectiva la clasificación y caracterización de las potenciales RAM detectadas con el fin de una eventual notificación de éstas al ISP. Se realizaron además sugerencias al equipo de salud relacionadas con los PRM detectados dependientes de la prescripción (ver anexo n ° 22).

La cuantificación de las intervenciones realizadas al paciente se presentan en la siguiente tabla.

Tabla n°37: distribución de la frecuencia de intervenciones realizadas a las pacientes según recomendaciones de Sebater y Cols (2005).

CATEGORÍA	INTERVENCIÓN	FREC. INTERVENCION	%
Intervenir sobre Cantidad de Medicamentos	- Modificar dosis - Modificar dosificación - Modificar pauta de administración	- - -	
Intervenir sobre la Estrategia Terapéutica	- Añadir un medicamento - Retirar un medicamento - Sustituir un medicamento	- - -	
Intervenir sobre La educación Del paciente	- Educar en el uso del medicamento - Modificar aptitudes respecto al Tratamiento - Educar en medidas no farmacológicas	70 41 15	100% 58,6% 21,4%
TOTAL **PROMEDIO**		**126** **1,8**	

DISCUSIONES

En relación a la caracterización socio demográfica ,se tiene que el 100% de las pacientes seleccionadas corresponden al género femenino, lo que se correlaciona directamente con las características fisio-anatómicas de la etiología del cáncer de mama y a la vez demográficamente con los datos aportados por la OMS, la cual indica que a nivel mundial los casos de cáncer de mama en el género femenino corresponden a más del 99% del total [53] y por otra parte, con los datos entregados por el MINSAL en el año 2010 el cual estima en Chile una tasa de incidencia en el género masculino inferior al 0,1/0000 habitantes [15].

En relación a la distribución etaria, la edad promedio de las pacientes de este estudio fue de 61,5 $\pm$ 10,5 años, lo cual se correlaciona con los datos aportados por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), el cual estima que aproximadamente desde los 60 años en adelante se encuentra el mayor porcentaje de casos de cáncer de mama a nivel mundial [54] .Por otra parte, el 82,9% de las pacientes se encuentra entre los 46 y 75 años, coincidiendo con los datos aportados por el Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) en el año 2008, el cual indica que a partir de los 45 años comienza el ascenso en las tasas de incidencia de cáncer de mama, representando el 90,6% de las defunciones por esta causa, alcanzando un máximo en las pacientes sobre los 75 años [15] .

Uno de los factores de riesgo para la generación de ciertas modificaciones en la actividad y/o toxicidad de los fármacos es el consumo de tabaco y alcohol [55] .En este estudio se determinó que el 91,4% de las pacientes indica no tener hábito tabáquico, mientras que el 100% de ellas indica además no consumir alcohol o realizarlo de forma moderada en ocasiones especiales (tales como cumpleaños, año nuevo, fiestas patrias, entre otras). Tanto el tabaco como el alcohol no sólo pueden alterar la farmacocinética y farmacodinamia de los

medicamentos en cuestión, sino que pueden alterar las condiciones fisiopatológicas de las pacientes, además de constituir factores de riesgo para la etiopatogenia del cáncer de mama. Estas alteraciones, sin embargo, dependen de la veracidad de las respuestas entregadas y además la variabilidad genética interindividual [55,56].

Existen varios estudios de similares características realizados en pacientes con ECNT que correlacionan directamente la falta de escolaridad o un menor nivel de educación con la baja adherencia al tratamiento farmacológico [57,58].En contraposición a lo expuesto anteriormente, en este estudio se determinó que del 58,6% de las pacientes incumplidoras de tratamiento al inicio de este estudio, el 30% de ellas posee una escolaridad completa y el 40% posee además estudios superiores. El motivo de esta discrepancia se puede deber a varios factores, como por ejemplo, la asociación directa existente entre un mayor nivel de educación y la tasa de empleabilidad, lo que puede explicar en parte a que las pacientes (principalmente las más jóvenes) tiendan a enfocarse en menor grado a su terapia y la forma de administración, pudiendo reflejar un menor porcentaje de adherencia al tratamiento.

En relación al apoyo familiar, se encontró que el 82,9% de las pacientes indican vivir con algún familiar directo o indirecto, lo que coincide aproximadamente con el porcentaje de pacientes que indican asignar un valor alto (entre 6 y 7) dentro de la escala de evaluación de la percepción de apoyo familiar. Según estudios similares realizados en pacientes con cáncer de mama, indican que el apoyo familiar corresponde a uno de los soportes más importantes en todos los ámbitos de la enfermedad, ya sea disminuyendo la incidencia de depresión asociada al cáncer de mama, así como también, disminuyendo la frecuencia de incumplimiento de la terapia [59,60,61] .

En relación a sus patologías, un 70% de las pacientes indica presentar 1 o más patologías concomitantes al cáncer de mama. Dentro de este grupo, se destaca que un 41,4% posee HTA, coincidiendo con los datos aportados por los Indicadores Básicos de Salud entregados por el MINSAL en el año 2011, los cuales indican que tanto a nivel país, como en la quinta región de Valparaíso las patologías cardiovasculares representan la primera causa de mortalidad [61] .El alto porcentaje de pacientes con hipertensión no solo se correlaciona con antecedentes a nivel nacional sino que también a nivel mundial puesto que la OMS también destaca las enfermedades cardiovasculares como la primera causa de muerte a nivel mundial (seguido del cáncer), siendo la HTA una de las con mayor prevalencia [62].Si bien el porcentaje de pacientes con HTA de este estudio no se correlaciona con la prevalencia porcentual promedio del país entregada por la Encuesta Nacional de Salud del año 2009-2010 de un 26,9%, al analizar la distribución de la prevalencia de HTA por rango etario, se puede identificar que las mujeres sobre los 45 años , especialmente en aquellas de 65 años y más, la prevalencia aumenta considerablemente aproximadamente entre un 40% y 74% respectivamente, correlacionándose con el rango etario promedio y el porcentaje de pacientes hipertensas de éste estudio [63] .

Otras patologías de mayor prevalencia detectadas corresponden a la artrosis e hipotiroidismo, las cuales afectan principalmente a mujeres sobre los 40-50 años de edad, grupo en el cual, se encuentra un gran número de las pacientes seleccionadas [63,64] .La condición post-menopáusica del 90% de las pacientes de la muestra se relaciona según algunos estudios con un mayor riesgo de padecer artrosis y osteoporosis, lo que además se puede ver agravado por la utilización de IA [64, 65,66].

Por otro lado, el porcentaje de pacientes con diabetes mellitus está en concordancia directa con la realidad país, pues se posiciona dentro de las diez principales causas de muerte en Chile [63].

En relación a la situación del cáncer mamario de las pacientes, se detectó que el 100% de ellas ha sido operada de la mama afectada mediante cirugía conservadora o mastectomía radical, procedimientos recomendados por la Guía Clínica del MINSAL de cáncer de mama del año 2010, destacando a la cirugía conservadora como el procedimiento de primera elección [15].El 94,3% de las pacientes indica haber recibido tratamiento de radioterapia post cirugía, lo cual es recomendado por la Guía Clínica la cual indica que la radioterapia se encuentra dirigida a todas las pacientes post-cirugía en estadios tempranos (I, II Y IIIa), especialmente a aquellos grupos de alto riesgo de recidiva [15] .Este hecho nos ha permitido inferir que la mayoría de las pacientes seleccionadas tenían cáncer de mama en etapa temprana. En adición a la radioterapia, un grupo de 30 pacientes indica haber recibido también quimioterapia, lo cual coincide con las recomendaciones de la Guía clínica, la cual indica que éste no es un procedimiento recomendado para todas las pacientes sino que es realizada en función del cumplimiento de ciertos criterios [15] .

Debido a la falta de acceso a la información contenida en las fichas clínicas sólo se pudo determinar el estadio clínico de 2 pacientes, las cuales poseen metástasis confirmada del cáncer de mama en etapa IV, una de ellas a nivel óseo y otra a nivel pulmonar. Estos sitios de diseminación se correlacionan con los principales tipos de metástasis por cáncer de mama descritos en la literatura [15,72,73] .Existe un estudio que indica que entre el 4 a 5% de las pacientes con cáncer de mama se presenta inicialmente como un caso metastásico, indicando además que la sobrevida global en estas pacientes a 5 años es de un 20% y que aproximadamente entre el 20-50% de las pacientes diagnosticadas en etapas temprana la puede desarrollar, dependiendo de las características

anatómicas, patológicas y moleculares de la enfermedad [15,74], siendo la metástasis ósea la de mejor pronóstico ante las de órganos blandos, con compromiso visceral o SNC [75].

Estudios recientes y la Guía Clínica del cáncer de mama del MINSAL del año 2010, señalan que tamoxifeno es el tratamiento endocrino de primera elección en pacientes pre y post menopáusicas con receptores hormonales positivos [15,76]. Otras publicaciones indican que los IA se deben utilizar preferentemente en pacientes post-menopáusicas, ya que en estas posee una mayor efectividad[15,38,77]. Por otra parte, los IA corresponden al tratamiento de elección en el cáncer de mama metastásico, cuando la paciente posea un alto riesgo de recaída temprana, en casos en que la actividad de tamoxifeno se encuentre disminuida, en casos que este último sea contraindicado y siempre y cuando no existan factores de riesgo para su utilización [15,77].

Solamente un 7,1% de las pacientes del grupo estudio recibió en algún momento desde su diagnóstico, apoyo psicológico como parte de las prestaciones GES. Este bajo número de pacientes se explica por varios factores tales como, la alta calificación del apoyo familiar referido a la enfermedad, el gran apoyo médico expresado por la mayoría de las pacientes al momento de las entrevistas, la condición temprana de la enfermedad y al hecho de que en el CAE del HQPE esta atención se encuentra dirigida principalmente a pacientes operadas por mastectomía radical. Según una psicóloga de la Universidad Complutense de Madrid, el proceso de atención psicológica específicamente en las pacientes con cáncer de mama debe ser altamente reforzado en los momentos de mayor estrés, los cuales implican los procesos críticos de la evolución de la enfermedad [78].

En relación con las características de la terapia anti estrogénica, un 84,3% de las pacientes recibe terapia con tamoxifeno, mientras que el restante 15,7% recibe letrozol. Este hecho, coincide con las recomendaciones de la OMS y la Guía Clínica de cáncer de mama que indican que tamoxifeno es la terapia antiestrogénica de elección en el cáncer de mama dependiente de hormonas[15], porcentaje que se aproxima al número total de casos atendidos por el servicio de ginecología del CAE del HQPE. De las 11 pacientes que reciben terapia con letrozol, 8 de ellas indican haber recibido previamente un tratamiento con tamoxifeno, este cambio de estrategia terapéutica fue realizado debido a casos de recidiva del tumor mamario y en sólo uno de los 2 casos confirmados, debido a metastásis en paciente post-menopáusica, correlacionándose con lo descrito en la literatura la cual indica que los IA corresponden a la terapia de primera elección en pacientes post menopáusicas recidivantes o que presentan metástasis[15,75,77,79], sin embargo, también existe evidencia de que el tamoxifeno en estas condiciones fisiopatológicas sigue siendo una alternativa válida de tratamiento [15]. Los casos en que se inició el tratamiento con letrozol sin haber recibido previamente terapia con tamoxifeno como primera elección se debe principalmente a contraindicaciones importantes descritas en la bibliografía tales como antecedentes de alteraciones tromboembólicas y alteraciones hepáticas severas[27,80].

Existen varios estudios que indican que el período de tratamiento de letrozol es de 5 años, no presentando beneficios clínicos significativos a mayor tiempo [15,39,42,43,77,79] ,lo que coincide con el período de tratamiento promedio de las pacientes de este estudio registrando un período máximo de 60 meses. Algunos años atrás, la recomendación de uso para tamoxifeno era de 5 años, sin embargo, hoy en día existen mejores estudios y con mayor tamaño muestral que señalan que 10 años de tratamiento conllevan resultados clínicos positivos de manera significativa [15,81].

En relación al intervalo de administración, tanto para tamoxifeno como letrozol no existe un horario definido en el que clínicamente sea significativo administrarlos, sin embargo, las pacientes que reciben estos medicamentos refieren en su mayoría realizarlo en la noche debido a que les provocaría una menor cantidad de bochornos durante el día, lo cual es confirmado por la literatura[80,82].La administración al medio día o en la mañana se encuentra asociado al consumo de alimentos, lo que constituye una medida de prevención de reacciones adversas a nivel gastrointestinal, tales como como náuseas, vómitos y malestar estomacal [27,80].Según las indicaciones entregadas en la literatura y los prospectos de tamoxifeno y letrozol, éstos se deben ingerir con un vaso lleno de agua o cualquier otra bebida no alcohólica [34,83] ,sin embargo , como medida de precaución, se debería evitar el consumo de café o infusión de ciertas hierbas medicinales de forma concomitante que pueden interferir en la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos.

51 pacientes de este estudio, las cuales representan el 72,9% de los casos totales indica consumir 1 o más fármacos de manera concomitante a tamoxifeno o letrozol, registrando una media de 2,2± 2,4 medicamentos por paciente coincidiendo con el promedio de un estudio de similares características realizado en pacientes crónicos de 60 años y más y a otros estudios que señalan que el consumo de medicamentos prescritos en el adulto mayor se encuentra en un rango de 2 a 6 medicamentos [67,68] .Por otro lado, el promedio de medicamentos registrado se relaciona con el porcentaje de pacientes que indican presentar co-morbilidades al cáncer de mama, de las cuales, 24 de ellas indican un consumo igual o superior a 3 medicamentos, lo que según la OMS se denomina polifarmacia, siendo una de las principales influencias en la generación de PRM[5,69.70] .

Los principales medicamentos concomitantes prescritos corresponden a fármacos del sistema cardiovascular, siendo los anti hipertensivos los de mayor prevalencia ya que constituyen el 57,2% de los fármacos totales prescritos, relacionándose directamente con el porcentaje de hipertensos de la población estudiada. La terapia farmacológica mayormente prescrita corresponde a los antihipertensivos de la familia de los Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARAII), Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) y diuréticos , los cuales según la Guía Clínica de Hipertensión arterial del MINSAL del año 2010, corresponden a los fármacos más ampliamente utilizados para esta patología [71].Los otros medicamentos con mayor frecuencia de prescripción se correlacionan con las otras enfermedades prevalentes de la población, tales como la diabetes mellitus (metformina, insulinas, glibenclamida, glimepirida), artrosis (AINES) e hipotiroidismo (levotiroxina).

En relación a la terapia concomitante con bifosfonatos, 8 pacientes indican utilizar ácido ibandrónico por vía oral asociado a calcio y vitamina D3 y 1 de ellas pamidronato por vía I.V, lo que se correlaciona con las medidas propuestas por la guía clínica de cáncer de mama del MINSAL para la prevención de la osteoporosis, riesgo de fracturas y disminución del dolor óseo asociado al tratamiento con IA, además de prevenir la metástasis ósea por este cáncer el cual se encuentra caracterizado por una excesiva actividad de resorción ósea [15,75,84] .El efecto de éstos fármacos posee un período de latencia de al menos 3 a 6 meses, lo que explica en parte las diferencias en la percepción de disminución de la sintomatología ósea, ya que se registra un período de tratamiento promedio de 4,8$\pm$ 2 meses.

Estudios al respecto han llegado al consenso de que los bifosfonatos V.O requieren ciertas indicaciones especiales para ser administrados de manera correcta, el no seguirlas, resultan en una menor efectividad del tratamiento y en un

mayor riesgo de aparición de RAM a nivel de tracto gastrointestinal tales como úlceras gástricas y esofágicas, esofagitis, dispepsia, dolor abdominal, entre otras [53,84,85] .De acuerdo con esto, es que la educación farmacéutica puede ser un factor determinante en su correcta administración.

De los PRM detectados dependientes del paciente se tiene que:

Administración errónea del fármaco:

Si bien la literatura indica que tamoxifeno y letrozol se pueden administrar a cualquier hora del día, se recomienda realizarlo en un horario definido, esto se debe a que de lo contrario, puede aumentar la probabilidad de RAM e interacciones con fármacos concomitantes que pueden ser de alta significancia clínica, como por ejemplo arritmias ventriculares causadas por el uso de tamoxifeno en conjunto a algunos antidepresivos, antipsicóticos,entre otros [76]. El mayor número de PRMs relacionado a una administración errónea del fármaco se encuentra asociado a pacientes sobre los 65 años y en pacientes cuyo tratamiento farmacológico excede los 3 medicamentos (polifarmacia)[48,68,70], representando un 78,6% y 75% de los casos de administración errónea respectivamente, relacionándose con los datos aportados por la OMS, la cual indica que sobre un 25-50% de los pacientes adulto mayor comete errores en el horario de administración de los fármacos y que las cifras se ven incrementadas ante un mayor número de prescripciones y acorde aumenta la edad[68,86] .Estos errores se pueden prevenir por simples métodos, tales como crear un calendario para todos los medicamentos, insertar algún tipo de recordatorio u alarma o simplemente educar a algún familiar o cuidador para que les ayude con esta labor .En razón a esto, es que tanto el médico como el químico farmacéutico cumplen un rol crítico relacionado con la labor de informar y educar , lo que se encuentra respaldado por estudios que indican que la AF disminuye efectivamente el número de errores de administración[48] . Posterior a la educación farmacéutica

efectuada se registró una disminución a solo 8 casos de administración errónea, los cuales pudieron ser comprobados como estadísticamente significativos.

Conservación inadecuada:

Se presentaron 4 casos en los que se detectó una conservación inadecuada de los medicamentos. Tanto los prospectos del fabricante, como la Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED) del Instituto de Salud Pública (ISP), en una serie de recomendaciones para la conservación ideal de los medicamentos, establecen que estos se deben mantener en su envase original, protegiéndolos de la luz directa, el calor y la humedad.[87] Conservar inadecuadamente los medicamentos puede producir inestabilidad de los componentes activos y excipientes del comprimido, lo que clínicamente se puede traducir en una inefectividad de la terapia y un mayor riesgo en la seguridad del paciente. Posterior a la realización de educación farmacéutica, no se registraron casos de conservación inadecuada y esta correlación pudo confirmarse estadísticamente.

Duplicidad:

Según las pacientes, el motivo principal de duplicidad de dosis de los medicamentos se debe a no recordar si lo habían ingerido o no. En un tratamiento ambulatorio (ej: con antibióticos), 1 o 2 ocasiones de duplicidad de dosis puede significar un riesgo importante en el estado de salud del paciente, sin embargo, en algunos tratamientos crónicos, específicamente en tratamientos con tamoxifeno la duplicidad de dosis no representa un mayor riesgo para la salud de la paciente si se presenta en una frecuencia de 1 o 2 veces, si no que este se verá aumentado en casos en que la dosis alcance un valor mínimo de 6 veces la dosis diaria, manifestándose por neurotoxicidad (mareo, convulsiones, inestabilidad e hiperreflexia) , prolongación del intervalo QT del ECG (arritmias), daño hepático severo y alteraciones tromboembólicas[34] .Posterior a la educación farmacéutica

realizada si bien no se registran casos de PRM de duplicidad, la significancia no pudo ser demostrada estadísticamente.

Incumplimiento:

El 92,7% de los casos de incumplimiento se encuentran asociados al uso de tamoxifeno, lo cual es atribuible a que corresponde al medicamento antiestrogénico más utilizado por las pacientes, pero que sin embargo, coincide con un estudio realizado en EEUU sobre el cumplimiento de la terapia en pacientes con cáncer de mama, el cual indica que éste es el responsable del mayor porcentaje de casos de incumplimiento[88] .Por otro lado, tenemos que el mayor número de pacientes incumplidoras indica haberlo hecho 3 veces o más, lo que podría resultar en no conseguir los objetivos terapéuticos que se requieren. Si bien las causas de incumplimiento de la terapia son múltiples, algunas de estas pueden coexistir entre las pacientes, tales como la edad promedio sobre los 60 años, la larga duración del tratamiento, el nivel de escolaridad bajo, el bajo apoyo familiar o el hecho de vivir solas lo cual podría motivar a un bajo cumplimiento. Según la OMS el incumplimiento a largo plazo de los tratamientos en enfermedades como las cardiovasculares, la diabetes y el cáncer, así como del sida o la depresión, se ha convertido en un problema no sólo sanitario sino económico ya que únicamente el 50% de los enfermos crónicos cumple con el tratamiento en los países desarrollados, situación que se agrava en los países de menores recursos[89] .De acuerdo a lo expuesto anteriormente, la educación farmacéutica parece ser un factor determinante que puede disminuir considerablemente los casos de incumplimiento, lo cual es consistente con lo observado debido a que disminuyó considerablemente a un 4,3%, en donde la relación alcanzó además significancia estadística.

Interacciones:

Si bien no se detectaron casos de interacción del fármaco con alguna terapia complementaria de origen natural, existen ciertos productos,como es el caso de la hierba de San Juan (*Hypericum Perforatum*) la cual puede interferir en la farmacocinética de los medicamentos disminuyendo su efecto debido a la inducción enzimática del CYPA3A4 Y CYP2C19 [90] . Ciertos sumplementos nutricionales como es el caso de Ensure o Lean-Shake podrían teóricamente producir algún tipo de interacción con tamoxifeno, debido a que éstos contienen proteína y aceite de soya respectivamente, esta posible interacción está dada a que existen estudios realizados *in vitro* e *in vivo* que indican que las isoflavonas genisteína y daidzeína contenidas en los productos derivados de la soya poseen efecto estrogénico, produciendo finalmente una estimulación del crecimiento tumoral mamario , antagonizando el efecto antiproliferativo de tamoxifeno. Estos estudios sin embargo no son concluyentes al respecto, pues existen otras publicaciones que indican que a bajas concentraciones plasmáticas, las isoflavonas producen el efecto contrario[91], por lo que la interacción puede ser objeto de futuras investigaciones para ser aclarada. Por otra parte, la Cimicifuga Racemosa según estudios se encuentra indicada de manera segura para reducir los bochornos y otros síntomas de la menopausia [105,106], sin embargo, existen otros estudios recientes que indican que es mejor tener precaución de uso en pacientes con cáncer de mama debido a su efecto estrogénico, por lo que aún se requiere mayor evidencia [107,108], por el contrario, estudios sugieren que el uso de Cúrcuma Longa inhibe la proliferación de células tumorales mamarias y posee potencial actividad quimiopreventiva [109]. Ante lo expuesto anteriormente, el QF es uno de los profesionales mejor capacitados para responder este tipo de interrogantes, lo cual puede aportar significativamente en la disminución de PRM de esta índole.

De los PRM dependientes de la prescripción:

Error en la prescripción , dosis, pauta y/o duración no adecuada del tratamiento:

Los PRM detectados se encuentran relacionados principalmente al hecho de que las pacientes indican no recibir la información por parte médica de cómo administrar sus medicamentos, sino que esta información es entregada por los auxiliares de farmacia, matronas o en algunos casos QF cuando la paciente lo solicita. Dado a que la información es entregada de igual manera, estos casos no necesariamente constituyen un error de administración, si no que sólo van dirigidos a destacar el papel de importancia de la entrega de información de la terapia por parte del médico a cargo del caso. Según Santos (1994), la prescripción médica condiciona absolutamente todo el proceso subsiguiente, derivando de ella toda la responsabilidad que compete al médico, incluyendo la definición de la dosis, la vía de administración y la pauta posológica, iniciando un proceso que pone en acción a los farmacéuticos (realizando AF) y otros profesionales de la salud [91].

Error en la dispensación:

Se detectó 1 solo caso de error en la dispensación del medicamento. El motivo de este error se debió a una confusión de la auxiliar de farmacia en el nombre del medicamento (similar nombre comercial). Si bien este caso es excepcional y se tomaron todas las medidas para solucionarlo, en el día a día no han de ser fuera de lo común y pueden representar un grave problema de salud para el paciente. Según The Joint Comission international, la existencia de nombres confusos de medicamentos es una de las causas más comunes de error de medicación, provocando preocupación en la población ya que incluye tanto a denominaciones comunes como especiales (marcas registradas, nombres comerciales) [94].

Interacciones:

Se determinó que el 100% de las interacciones fármaco-fármaco detectadas se encuentran asociadas al uso de tamoxifeno, esto se puede correlacionar con lo descrito en la literatura, la cual indica que un gran número de fármacos interactúa con tamoxifeno en un orden de aproximadamente 30 veces más que las asociadas a letrozol [27,31,33,34] .Los fármacos antidepresivos constituyen el grupo farmacológico con el cual se presenta el mayor porcentaje de interacciones, lo que se relaciona con lo detectado en este estudio pues representan el 40% de los casos totales de interacciones [32] .La asociación con sertralina y fluoxetina pueden llevar a una inhibición en la bioactivación de tamoxifeno a endoxifeno, su metabolito activo, lo que resulta en un menor efecto farmacológico[32], por otra parte, el efavirenz es un inductor de CYP3A4, el cual puede alterar el metabolismo de tamoxifeno, induciendo la bioactivación del metabolito activo lo que puede aumentar la probabilidad de efectos adversos[94]. La asociación con citalopram, risperidona, carbonato de litio y otros fármacos con potencial torsadogénico como amiodarona, haloperidol, y quinolonas de cuarta generación, puede provocar un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT expresado por la generación de arritmias ventriculares (Torsades de Pointes)[95].La combinación con terapias antirreumáticas como metotrexato y leflunomida en cambio, pueden inducir un mayor riesgo de hepatotoxicidad [33,34], mientras que al hacerlo con acenocumarol aumenta el riesgo de sangrado [96] .Según severidad, las interacciones mayores son las más prevalentes, lo que se asemeja a los resultados de un estudio realizado en la Universidad de Sevilla el año 2010 [97].Lubomirov y Cols (2006), establecen los principales factores de riesgo que favorecen la aparición de interacciones medicamentosas, los cuales incluyen la automedicación, edad avanzada del paciente, dosis del fármaco, fármacos inductores o inhibidores enzimáticos, insuficiencia renal o hepática, características farmacocinéticas y farmacodinámicas entre otras(ver anexo n°23)[98].

Otros problemas de salud que afecten el tratamiento

En este punto, los PRM detectados se encuentran relacionados al hecho de que por problemas de salud de la paciente se haya determinado suspender el tratamiento antiestrogénico ya sea por indicación médica así como también por suspensión voluntaria. Las indicaciones médicas de suspensión del tratamiento sin embargo, no constituyen un incumplimiento de la terapia, no así la suspensión por problemas de salud sin indicación médica, la cual fue registrada en 2 ocasiones. La suspensión realizada por un profesional médico, en la mayoría de los casos se llevó a cabo como método de prevención debido a que el uso de tamoxifeno significaba un mayor riesgo en el estado de salud de la paciente tanto en procedimientos quirúrgicos, hospitalizaciones, así como también en la aparición de potenciales RAM graves asociadas a su uso.

RAM

Se detectó un total de 116 potenciales RAM, 99 de ellas asociadas al uso de tamoxifeno y 17 a letrozol. El 67,7% de las RAM asociadas a tamoxifeno se encuentran clasificadas como RAM frecuentes las cuales se correlacionan numéricamente con la literatura [31,35,36,37,30,80] .Dentro de las RAM clasificadas como poco frecuentes en la literatura, pero que sin embargo, se detectaron en una alta prevalencia en este estudio se encuentra la sequedad vaginal y alteraciones de la vista manifestada por las pacientes como una disminución en la agudeza visual. Esta inconsistencia se puede explicar en parte a que el número de RAM puede verse sobrevalorado debido a que no se aplicó Test de Naranjo para evaluar causalidad, debido a la falta de acceso a información médica concluyente. Cabe destacar, que el 42,9% de las pacientes totales indica haber recibido ciclos de quimioterapia previo al tratamiento hormonal sumado a que el 94,3% indica haber recibido radioterapia, pudiendo enmascarar las RAM que pueden estar asociadas a estos procedimientos y no exclusivamente al uso de

tamoxifeno. Las RAM detectadas con mayor prevalencia son los bochornos, cuyo mecanismo de generación aún no se encuentra claro, sin embargo, Mom y cols (2006) concluyen que los estrógenos juegan un papel fundamental en la generación de este fenómeno, al igual que los niveles de serotonina, norepinefrina y la menopausia inducida por quimioterapia[99]. Jager y Cols (2013) en un estudio realizado el año 2013 concluyen además que la frecuencia de presentar bochornos se relaciona positivamente con las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de tamoxifeno, principalmente en pacientes post menopáusicas [100] .En segundo lugar de prevalencia se posicionan las alteraciones visuales, para las cuales existe evidencia de que las retinopatías asociadas al uso de tamoxifeno requieren una mayor monitorización [35].

Para letrozol, la RAM más prevalente corresponde a artralgia y/o alteraciones óseas (expresadas como sensación de dolor óseo y/o de articulaciones por las pacientes) las cuales se presentan en el 35,3% de las pacientes, concordando con lo expresado en la literatura [101] .En un estudio de similares características realizado el año 2013 se determinó que al menos el 23% de las pacientes experimenta síntomas músculo esqueléticos asociados al uso de IA [102] .Por otra parte, Kwan y Cols (2014), al igual que la Guía Clínica de cáncer de mama del 2010, sugieren evaluar los factores de riesgo de osteoporosis previo al comienzo de tratamiento al igual que evaluar la densidad mineral ósea periódicamente [15,103].

En la primera entrevista se detectó un total de 228 PRM asociados al uso de tamoxifeno, letrozol y además bifosfonatos. El 33,8% de ellos se clasificaron como dependientes del paciente mientras que el 62,2% restante como dependientes de la prescripción. El 51,3% de los casos totales es atribuido a las RAM, lo que se puede explicar al hecho de que corresponden a los PRM más ampliamente reconocidos y estudiados en la actualidad. Posterior a la educación farmacéutica realizada, los PRM clasificados como dependientes del paciente disminuyeron significativamente de 77 a 11, efectuándose una reducción del 85,7%, poniendo en evidencia que un importante número de éstos podría ser evitable mediante la AF, proponiendo además que la incidencia de PRMs puede ser aún menor realizando intervenciones farmacéuticas dirigidas a otros profesionales de la salud.

Se determinó que el RNM (asociado a un PRM como causa) de seguridad presenta la mayor prevalencia (62,9%) coincidiendo con un estudio sobre atención farmacéutica en la cual se detectó que los RNM de seguridad se presentaron en más del 50% de los casos, lo que implica un problema de salud asociado a una inseguridad en el uso del medicamento. Se ha reflejado en este y otros estudios que los RNM y los PRM causantes pueden ser evitados por lo que con la trascendencia social, sanitaria y económica que ello puede suponer, se abre al farmacéutico la oportunidad de participar activamente y contribuir en mejorar la calidad de vida de los pacientes, realizando intervenciones directas destinadas tanto al equipo de salud como también a los pacientes [46,47].

CONCLUSIONES

1.- La atención farmacéutica es una herramienta que ha logrado demostrar un impacto positivo en la detección de Problemas Relacionados con Medicamentos.

2.- La incidencia de PRM dependientes del paciente disminuyen considerablemente luego de realizar atención farmacéutica, mientras que aquellos dependientes de la prescripción requieren de mayor tiempo de estudio para evaluar su incidencia.

3.- Es evidente la necesidad de contar con la participación activa de un QF como integrante del equipo de salud en las unidades o servicios de un establecimiento ya que permite evitar o disminuir la incidencia de PRM, lo que se traduce en un beneficio para la salud del paciente.

4.- Dada la significativa reducción de los PRM detectados podemos decir que existen los argumentos necesarios para continuar profundizando en este tema y desarrollar otras investigaciones relacionadas con los PRM, ya sea en pacientes hospitalizados como también en pacientes crónicos.

5.- Finalmente se establece la comprobación de la hipótesis planteada, ya que mediante la estrategia de la atención farmacéutica, el compromiso entre el farmacéutico y el paciente y mediante una intervención educacional se logró positivamente influir en la reducción de los problemas relacionados con los medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

1 Organización mundial de la salud (OMS).1948. Definición de salud, http://www.who.int/suggestions/faq/es/ (página visitada el 18-12-2014)

2 Ministerio de Salud. 2010. Guía para la gestión del uso de medicamentos, http://web.minsal.cl/portal/url/item/92fb636790a543cce04001011e010193.pdf (página visitada el 18-12-2014)

3 Godino N, Jodar F, Garcia L, Araujo J, Martin J, Lopez M, Guzman J. 2010. evaluación económica del seguimiento farmacoterapéutico de los mayores institucionalizados en 22 residencias de ancianos de Andalucía, http://www.alde.es/encuentros/anteriores/xieea/trabajos/pdf/161.pdf (página visitada el 18-12-2014)

4 Silva M, Calleja M, Tuneu L, Fuentes B, Gutiérrez J, Dáder M. 2004.Se guimiento farmacoterapéutico en pacientes ingresados en un servicio de cirugía Pharm Hosp. 28:154-169.

5 Sabater D, Silva M, Dáder M. 2007. Método Dader; Guía de seguimiento farmacoterapéutico 3era edición, www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA%20FINAL%20DADER.pdf (página visitada el 18-12-2014)

6 Strand L, Morley P, Cipolle R, Ramsey R, Lamsam G. 1999.Problemas relacionados con los medicamentos: su estructura y función. Pharm Care Esp 1: 127-132.

7 Comité de consenso.1999.Consenso de Granada sobre PRM, Pharm Care Esp,1;107-112.

8 WONCA.1995. Classification Committee: an international glossary for general. Farm Pract.12:341-369.

9 Comité de Consenso. 2007. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. Ars Pharm.48: 5-17.

10 Organización mundial de la salud (OMS).2013. Enfermedades crónicas no transmisibles, http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/es/ (página visitada el 18-12-2014)

11 Ministerio de Salud.2012. Primer informe de registros poblacionales de cáncer de Chile (RPC); Quinquenio 2003-2007, http://www.epi.minsal.cl/epi/0notransmisibles/cancer/INFORME%20RPC%20CHILE%202003-2007,%20UNIDAD%20VENT,%20DEPTO.EPIDEMIOLOGIA-MINSAL,13.04.2012.pdf INFORME RPC (página visitada el 18-12-2014)

12 Ministerio de Salud.1987. Programa nacional de cáncer, http://web.minsal.cl/PROGRAMA_NACIONAL_DE_CANCER (página visitada el 18-12-2014)

13 Ministerio de Salud. 2007.Normas de carácter técnico médico y administrativo para el cumplimiento de Garantías Explícitas de Salud (GES) de la ley 19.966,

http://www.supersalud.gob.cl/normativa/571/articles-3174_recurso_2.pdf (página visitada el 18-12-2014)

14 Ministerio de Salud:Seremi de Salud región del Bío-Bío.2013. GES (AUGE) , año 2013, http://www.seremidesaludbiobio.cl/page/apps/webseremi8/secciones/destacados/auge/20130731/auge_GES_2013.pdf (página visitada el 18-12-2014)

15 Ministerio de Salud.2010. Guía clínica de cáncer de mama, http://web.minsal.cl/portal/url/item/72213ed52c4423d1e04001011f011398.pdf (página visitada el 18-12-2014)

16 Globocan Project.2012. Estimated cáncer incidence, mortality and prevalence worldwide, http://globocan.iarc.fr/Default.aspx (página visitada el 18-12-2014)

17 Bland K, Copeland III E. La mama: Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas. 3era Edición. Ed. Médica Panamericana EE.UU. 2004. pp 17, 22-67.

18 Instituto Nacional del Cáncer de los institutos nacionales de la salud de EE.UU. 2014. Tratamiento: información general sobre el cáncer de seno, http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/Patient/page1 (página visitada el 18-12-2014)

19 Organización Mundial de la Salud. 2014. Cáncer de mama: prevención y control, http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/es/index4.html (página visitada el 18-12-2014)

20 Danaei G, Vander S, Lopez A, Murray C, Ezzati M, comparative risk assessment collaborating group.2005. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. Lancet. 366:1784–1793.

21 Lynch H, Lynch J .2001.Genética, historia natural y consejo genético basado en el ADN del cáncer de mama hereditario. En: Winchester D. Atlas de Oncología Clínica. Editorial Harcourt. EE.UU pp 1-18.

22 Instituto Nacional del Cáncer de los institutos nacionales de la salud de EE.UU. 2014. Tratamiento: estadios del cáncer de seno, http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/Patient/page2 (página visitada el 18-12-2014)

23 Singletary S, Alfred C, Ashley P, Bisset L, Berry D, Bland K, Borgen P, Clark G,Edge S, Hayes D, Hughes L, Hutter R, Morrow M, Page D, Recht A, Theriault R, Thor A, Weaner D,Wieand H, Greene F.2002. Revision of the American Joint Committee on cancer staging system for breast cancer. J Clin Oncol.20:3628- 3636.

24 Camaratto-Scalisi F, Petrosino P, Balza M, Arenas A, Milano M, Stock F, Valderrama-Landaeta J. 2008. Determinación de los receptores hormonales en cáncer de mama. Rev.Med Ext Port. 2:70-76.

25 Yip Ch, Rhodes A.2014.Estrogen and progesterone receptors in breast cancer Future Oncol.10:2293-2301.

26 Santillán J, Quiroz O, Mendieta H, Gómez L. 2013. Expresión génica y receptores hormonales en cáncer mamario. “El camino hacia la búsqueda de terapias preventivas”, Revista de medicina e investigación, 1: 17-24.

27 Amado J, Flórez J. 2008.Hormonas sexuales: estrógenos, gestágenos,andrógenos y anticonceptivos hormonales . En: Flórez J.

Farmacología Humana 5ta edición. Ed. Elsevier Masson. España. Pp 995-1009.

28 Beverage J, Sissung T, Sion A, Danesi R, Figg W.2007. CYP2D6 polymorphisms and the impact on tamoxifen therapy. J Pharm sci. 96:2224-2231.

29 Clarke R, Liu M,Bouker K, Gu Z, Lee R, Zhu Y.2003. Antiestrogen resistance in breast cancer and the role of estrogen receptor signaling . Oncogene,. 22:7316-7339.

30 Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). 2011.Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet. 378:771-784

31 Sánchez E, Arco Y. 2014. Review of pharmacological interactions of oral anticancer drugs at pharmacy department. Farm Hosp. 38:338-363.

32 Moulis M, Khouri C, Mallaret M. 2014.Antidepressants and tamoxifen: an unrecognized interaction. Therapie. 69:178-179.

33 Drugs. 2014. Drug interactions checker, http://www.drugs.com/drug_interactions.html (página visitada el 18-12-2014)

34 Micromedex Solutions ®. 2014. Software online, http://micromedex.com/ (página visitada el 18-12-2014)

35 Lamba N, Anderson-Nelson S. 2014. Medication induced retinal side effects. Dis Mon. 60:263-267.

36 Saggar V, Wu S, Dickler M, Lacouture M.2013.Alopecia with endocrine therapies in patients with cancer.Oncologist. 18: 1126-1134.

37 Glurich I, Chyou P, Engel J, Cross D, Onitilo A. 2013. Tamoxifen-induced venothromboembolic events: exploring validation of putative genetic association. Clin Med Res. 11:16-25.

38 Schiavon G, Smith I.2014. Status of adjuvant endrocrine therapy for breast cancer, Breast Cancer Res. 16:206.

39 Knauer M, Filipits M, Dubsky P.2014.Late recurrences in early breast cancer: from whom and how long is endocrine therapy beneficial?, Breast Care (Basel). 9:97-100.

40 Cottu P.2013.Breast cancer adjuvant endocrine treatment, Rev Prat. 63:1404- 1407.

41 Josefsson M, Leinster S. 2010. Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant hormonal therapy for estrogen sensitive early breast cancer in post-menopausal women: meta-analyses of monotherapy, sequenced therapy and extended therapy. Breast.19: 76-83.

42 Buzdar A. 2003. Advances in endocrine treatments for postmenopausal women with metastatic and early breast cancer.Oncologist.8:335-341.

43 Lonning P, Eikesdal H.2013. Aromatase inhibition 2013: clinical state of the art and questions that remain to be solved. Endocr Relat Cancer.20:183-201.

44 Berruti A, Tucci M, Mosca A, Vana F, Aroline M, Dogliotti L, Angeli A.2007.Changes in bone mineral density after adjuvant aromatase inhibitors and fracture risk in breast cancer patients. J Clin Oncol. 10:1455-1456.

45 Ministerio de Salud -Subsecretaría de redes asistenciales-Digera. 2013. Cambios al GES a partir del 1 de julio del 2013: Análisis cambios implementados en decreto n 4 y LEP del 05 de febrero del 2013, http://ssmaule.redsalud.gob.cl/index2.php?option=com_docman &task=doc_view&gid=3598&Itemid=96 (página visitada el 18-12-2014)

46 Campos M. Problemas relacionados con medicamentos como causa de consulta en el servicio de urgencias del Hospital Reina Sofía de Córdoba. Memoria para optar al título de Doctor en farmacia. Universidad de Granada. España. 2007.

47 Baena M.2013. PRM como causa de consulta en el servicio de urgencias del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.España. 2013.

48 Sabater D, Fernandez L, Parras M, Faus M.2005. Tipos de intervenciones farmacéuticas en seguimiento farmacoterapéutico. Seguimiento Farmacoterapéutico. 3: 90-97.

49 Minitab tutoriales.2014.Análisis de Chi- cuadrado: poderoso,versátil, estadísticamente objetivo,

http://www.minitab.com/es-mx/Support/Tutorials/An%C3%A1lisis-de-Chi-Cuadrado--Poderoso,-Vers%C3%A1til,-Estad%C3%ADsticamente-Objetivo/ (página visitada el 18-12-2014)

50 ISPCH.2014. Folleto de información al profesional : Darmas CD duoterapia cápsulas,

http://www.ispch.cl/sites/default/files/u7/E-05-10.pdf
(página visitada el 18-12- 2014)

51 Hough F, Brown S, Cassim B, Davey M, de Lange W, de Villiers T, Elli G, Lukhele S, Petitfor J.2014.The safety of osteoporosis medication.S Afr Med J.10:279-282.

52 Ghirardi A, Scotti L, Zamboni A, Della G, Cavalieri L, Lapi F, Cipriani F, Caputi A, Vaccheri A, Gregori D, Gesuita R, Vestri A, Staniscia T, Mazzaglia G, Corrao G. 2013.Risk of severe upper gastrointestinal complication among oral biphosphonates uses. Plos One.8:1-10.

53 Vidal M, Medina C, Torres L. 2011.Seguridad de los bifosfonatos. Rev Soc Esp Dolor.18:43-55.

54 Centros para el control y prevención de enfermedades (CDC).2014. Riesgo de cáncer de mama por edad,

http://www.cdc.gov/spanish/cancer/breast/statistics/age.htm (página visitada el 18-12-2014)

55 Gaudoneix-Taieb M, Beauverie P, Poisson N. 2001. Tabaco y medicamentos:¿amistades peligrosas?. Adicciones. 13: 229 – 234.

56 Fraser A.1997.Pharmacokinetic interactions between alcohol and other drugs. Clin Pharmacokinet.33:79 - 90.

57 Agamez A, Hernández R, Cerveral L, Rodriguez Y.2008. Factores relacionados con la no adherencia al tratamiento antihipertensivo. AMC.12:1025-1034.

58 Noack K, Cornejo G, Noack K, Castillo J.2013.Adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes hipertensos del Hospital Comunitario de Yungay, Revista ANACEM. 7:75-78.

59 Reich M, Remor E.2010.Variables psicosociales asociadas con calidad de vida relacionada con la salud en mujeres con cáncer de mama post-cirugia: una revisión sistemática. Cienc Psicol. 4:179-229.

60 Marín F, Rodriguez M.2001.Apoyo familiar en el apego al tratamiento de la hipertensión arterial escencial. Salud Pública Mex. 43:336-339.

61 Ministerio de Salud. 2011 .Indicadores Básicos de Salud Chile, http://deis.minsal.cl/deis/indicadores/Folleto_IBS_2011.pdf (página visitada el 18-12-2014)

62 Organización Mundial de la Salud.2013.Enfermedades cardiovasculares, http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/ (página visitada el 18-12-2014)

63 Ministerio de Salud. 2010. Encuesta Nacional de Salud (ENS), http://web.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf (página visitada el 18-12-2014)

64 Ministerio de Salud.2009. Guía clínica Tratamiento médico en personas de 55 años y más con artrosis de cadera y/o rodilla leve o moderada, http://web.minsal.cl/portal/url/item/a01c4b10a7c5219ae04001011f017145.pdf (página visitada el 18-12-2014)

65 Arellano R, Arguello J, Hernández F, García J. 2013. Factores de riesgo en osteoartritis de rodilla en una población mexicana de casos y controles. Rev Cubana Traumatol. 27:22-32.

66 Wendling D, Leth-Gyselinck H, Guillot X, Prati C, Pivot X.2014. Arthralgia and aromatase inhibitors. Joint Bone Spine. 81:187-188.

67 Campos D.2003. Prescripción de fármacos a pacientes mayores de 60 años en la consulta externa de medicina general. Revista Costarricence de ciencias médicas. 4:71-77.

68 Serra M, German J. 2013.Polifarmacia en el adulto mayor. Rev Haban Cienc Med.12:142-151.

69 Chan D, Chen J, Kuo H, We C, Lu I, Chiu L, Wu S. 2012. Drug-related problems (DRPs) identified from geriatric medication safety review clinics. Arch Gerontol Geriatr. 54:168-174.

70 Koh Y, Kutty F, Li S. 2005. Drug-related problems in hospitalized patients on polypharmacy: the influence of age and gender. The Clin Risk Manag. 1:39- 48.

71 Ministerio de Salud.2010. Guía Clínica de Hipertensión arterial primaria o esencial en personas de 15 años y más, http://web.minsal.cl/portal/url/item/7220fdc4341c44a9e04001011f0113b9.pdf (página visitada el 18-12-2014)

72 Instituto Nacional del Cáncer de los institutos nacionales de la salud de EE.UU.2013. Cáncer metastásico,

http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/tipos/metastatico-respuestas (página visitada el 18-12-2014)

73 Berman A, Thukral A, Hwang W, Solin L, Wapiwata N. 2013.Incidence and patterns of distant metastases for patients with early-stage breast cancer after breast conservation treatment. Clin Breast Cancer. 13:88-94.

74 Kobayashi T, Ichiba T, Sakuyama T, Arakawa Y, Nagasaki E, Aiba K, Nogi H, Kawase K, Takeyama H, Toriumi Y, Uchida K, Kobayashi M, Kanehira C, Suzuki M,Ando N, Natori K, Kuraishi Y.2012. Possible clinical cure of metastatic breast cancer: lessons from our 30-year experience with oligometastatic breast cancer patients and literature review. Breast cancer.19:218-237.

75 Reyes J, Rossat C.2006. Manejo de cancer de mama metastásico. Rev Med Clin Condes. 17:223-233.

76 Mubarak M, Tibau A, Templeton AJ, Cescon DW, Ocana A, Seruga B, Amir E. 2014. Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis.Plos One. 9:1-9.

77 Gobbi S, Rampa A, Belluti F, Bisi A. 2014. Nonsteroidal aromatase inhibitors for the treatment of breast cancer: an update. Anticancer Agents Med Chem.14:54-65.

78 Olivares M.2006. Psicología en cancer de mama. En: Escudero M. Avances en cáncer de mama. Ed. Real academia nacional de medicina. España. Pp 135- 164.

79 Ingle J.2003.Adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer. Clin Cancer Res. 9:48-58.

80 Medline Plus. 2014. Tamoxifeno, http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a682414-es.html (página visitada el 18-12-2014)

81 Davies C,Houngchao P, Godnis J, Gray R, Arriagada R, Vinod R, Abraham M.2013.Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. Lancet.389:805-816.

82 Mortiner J, Flatt Sh, Parker B.2008. Tamoxifen hot flashes and recurrence in breast cancer. Breast Cancer Res. 3:421-426.

83 Prospecto Tamoxifeno. 2014. Lab Gador S.A , http://www.gador.com/np/vademecum/pdf/tamoxifeno%2010_20.pdf (página visitada el 18-12-2014)

84 Pavlakis N, Schmidt R, Stockler M. 2005. Bisphosphonates for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev.20:15-28.

85 Panarelli N.2014.Drug-induced injury in the gastrointestinal tract. Semin Diagn Pathol. 31:165-175.

86 Organización Mundial de la Salud.2003. Seguimiento y rectificación de los errores de medicación,

http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js8121s/7.2.html#Js8121s.7.2 (página visitada el 18-12-2014)

87 Ministerio de Salud: Instituto de Salud Pública, ANAMED. 2014. Información de medicamentos,

http://www.ispch.cl/informacion-de-medicamentos (página visitada el 19-12-2014)

88 Ma M,Barone J, Wallis A, Wu N, García L, Estrabrook A, Rosenbaus S, Tartter P. 2008 .Noncompliance with adjuvant radiation, chemotherapy, or hormonal therapy in breast cancer patients. Am J Surg. 196:500-506.

89 Organización Mundial de la Salud. 2014. Adherence to long-therm therapies: evidence for action,

http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/ (página visitada el 19-12-2014)

90 Tres J.2006. Interacciones entre fármacos y plantas medicinales. An. Sist. Sanit. Navar. 29:233-252.

91 Lemos M. 2001.Effects of soy phytoestrogens genistein and daidzein on breast cancer growth. Ann Pharmacother.35:1118, 1121.

92 Santos B.1994. La correcta administración de medicamentos en el hospital: implicaciones del servicio de farmacia, En: Santos B, Guerrero M. Administración de medicamentos. Ed. Diaz de Santos. España. pp 3-13.

93 Organización Mundial de la Salud.2007. Medicamentos de aspecto o nombres parecidos,

http://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20 Publicaciones/Medicamentos20de%20aspecto%20 o20nombre%20parecidos.pdf (página visitada el 19-12-2014)

94 Crewe H, Ellis S, Lennard M, Tucker G. 1997.Variable contribution of cytochromes P450 2D6, 2C9, and 3A4 to the 4-hydroxylation of tamoxifen by human liver microsomes. Biochem Pharmacol. 53:171-178

95 Slovacek L, Ansorgova V, Macingova Z, Haman L, Petera J.2008. Tamoxifen- Induced QT prolongation. J Clin Pharm.33:453-455.

96 Mishra D, Paudel R, Kishore P, Palaian S, Bista D, Mista P.2007. Interaction between warfarin and tamoxifen: a case report. Kathmandu Univ Med J (KUMJ).5:105-107.

97 Galindo J, Gill M, García J, Bernabeu M, Olleron M, Ortiz M.2010. Interacciones medicamentosas en pacientes pluripatológicos. Rev Clin Esp. 210: 210-270.

98 Lubomirov R,Guerra P.2006. Interacciones medicamentosas, En: Govantes C,Manual de Normon, Ed. Torreángulo Arte Gráfico. España. pp 165-176.

99 Mom Ch, Buijs C, Williemse Ph, Mourits M, Vries E.2006. Hot Flushes in breast cancer patients.Crit Rev Oncol Hematol. 57:63-77.

100 Jager, Koornstra R, Vincent A, Van Schaik R, Huitema A, Korse T, Schellens J, Linn S, Beijnen J. 2013. Hot flashes are not predictive for serum concentrations of tamoxifen and its metabolites.BMC cancer. 28:1-10.

101 Xu L, Wang J, Xue D, He W. 2014.Aromatase inhibitors associated musculoskeletal disorders and bone fractures in postmenopausal breast cancer patients: a result from Chinese population. Med Oncol. 3:128.

102 Park J, Lee K, Youn S, Kim J, Kuk M, Ho W, Eon J, Jin S.2013. Aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms: incidence and associated factors. J Korean Surg Soc. 85: 205-211.

103 Kwan L, Lo J, Tang L, Laurent C, Roh J, Chandra M, Hahn T, Hong Ch, Sucheston L, Hershman D, Quesenberg J, Kushi L, Yao S. 2014. Bone health history in breast cancer patients on aromatase inhibitors.Plos One. 9:1-10.

104 Landeros, Gonzalez.2008. Escala de Apoyo Familiar y Amigos (AFA), http://www.uv.es/lisis/instrumentos09mexic.htm#diez (página visitada el 3 de marzo de 2015).

105 Einbond L, Wen-Cai Y, He K, Wu-Ha C, Cruz E, Roller M, Kronenberg F. 2008. Growth inhibitory activity of extracts and compounds from cimicifuga species on human breast cancer cells. Phytomedicine. 15:504-511.

106 Einbond L, Sofritti M, Degli D, Tibaldi E, Lauriola M, He K, Genovesse G, Su T, Huggins L, Wang X, Roller M, Wu H. 2012. Chemopreventive potential of black cohosh on breast cancer. Anticancer Res. 32:21-30.

107 Park J, Shim M, Rhyu M, Lee Y. 2012. Estrogen receptor mediated effects of cimicifuga extracts on human breast cancer cells. Pharmazie 67: 947-950.

108 Fritz H, Seely D, McGowan N, Skidmore B, Fernandes R, Kennedy D, Cooley K, Wong R, Sagar S, Balneaves L, Ferguson D. 2014. Black cohosh and breast cancer: a systematic review. Integr Cancer Ther. 13:12-29.

109 Kumar P, Kadakol A, Shasthrula P, Mundhe N, Jamdade V, Barua C, Gaikwad A. 2015. Curcumin as an adjuvant to breast cancer treatment. Anticancer Agents Med Chem. 42:22-29.

ANEXOS

Anexo n° 1: listado de PRM según Tercer Consenso de Granada del año 2007.[9]

PRM

- Administración errónea del medicamento
- Características personales
- Conservación inadecuada
- Contraindicación
- Dosis, pauta y/o duración no adecuada
- Duplicidad
- Errores en la dispensación
- Errores en la prescripción,
- Incumplimiento
- Interacciones
- Otros problemas de salud que afectan al tratamiento
- Probabilidad de efectos adversos
- Problema de salud insuficientemente tratado
- Otros

Anexo n°2: clasificación de RNM según Tercer Consenso de Granada del año 2007.[9]

NECESIDAD 1.- Problema de Salud no tratado: el paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita. 2.- Efecto de medicamento innecesario: el paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.
EFECTIVIDAD 3- Inefectividad no cuantitativa: el paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación. 4.-Inefectividad cuantitativa: el paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.
SEGURIDAD 5.- Inseguridad no cuantitativa: el paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento. 6.- Inseguridad cuantitativa: el paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

Anexo n° 3: tipos de cáncer de mama en base a la expresión de receptores hormonales.[24]

A)RE+/RP+ (65% de los casos a nivel mundial) : Se expresan receptores para ambas hormonas
B)RE+/RP- (13% de los casos a nivel mundial): Expresa receptores para estrógeno
C)RE-/RP+ (2% de los casos a nivel mundial) : Expresa solo receptores de progesterona
D)RE-/RP- (20% de los casos a nivel mundial): No expresa receptores hormonales

Anexo n° 4: interacciones mayores descritas para tamoxifeno.[27,31,32,33,34]

MEDICAMENTOS	INTERACCIÓN	EFECTO
clozapina, haloperidol, droperidol, ziprasidona,cisaprida, moxifloxacino,gatifloxacino, metadona,citalopram, amiodarona,quinidina,escitalopra, quetiapina,ondansetrón,aripiprazol ,etc.	Prolongación intervalo QT, representado en electrocardiograma, efecto aditivo al tamoxifeno	Torsades de Pointes, Muerte súbita
bupropión, duloxetina,fluoxetina,paroxetina, sertralina,ritonavir,terbinafina, cim etidina,famotidina,ranitidina	Inhibición de CYP450 2D6 Que lleva a una inhibición de la bioactivación de endoxifeno (metabolito activo de tamoxifeno)	Menor efectividad del fármaco
colchicina, amiodarona, quinidina	Aumento de las concentraciones Plasmáticas al ser tamoxifeno un inhibidor de la glicoproteína P	Neuromiopatía , alt hepáticas, transtornos TGI, alteraciones cardiovascular es, rabdomiolisis, supresión médula ósea, nefrotoxicidad, falla multiorgánica, muerte.
leflunomida	Inducción de hepatotoxicidad	Aumento transaminasas, hepatitis, colestasis, falla hepática, necrosis hepática.

ácido tranexámico	Riesgo de eventos tromboembólicos	Trombo embolismos, infarto.
vigabatrina	Contracción bilateral concéntrica Del campo visual, disminución de Agudeza visual, daño central en retina	Exacerba el riesgo de disminución de la capacidad visual al usar en conjunto a tamoxifeno
acenocumarol, warfarina	Aumento del tiempo de protrombina o INR	Mayor riesgo de sangrado

Anexo n°5: principales reacciones adversas de tamoxifeno.[27,34,35,36,37,38]

RAM FRECUENTES: bochornos, nauseas, vómitos, debilidad o parálisis en extremidades, eventos tromboembólicos, hemorragia o flujo vaginal, alteraciones menstruales, malestar gastrointestinal, erupciones, perdida de cabello, dolor de cabeza, aturdimiento, calambres en extremidades inferiores,etc
RAM POCO FRECUENTES: alteraciones oculares como cataratas y retinopatías, tumores endometriales, reacciones de hipersensibilidad, leucopenia, trombocitopenia, anemia, alteración de las enzimas hepáticas, quistes ováricos, esteatosis hepática, hepatitis, hipercalcemia.,etc
RAM RARAS: inflamación pulmonar, lupus eritematoso cutáneo subagudo,etc

Anexo n° 6: principales interacciones descritas para letrozol. [31,34,41,43,44]

MEDICAMENTOS	INTERACCIÓN	EFECTO
clopidogrel	letrozol es inhibidor del CYP 450 2C19, por lo que se inhibe la bioactivación de clopidogrel a su metabolito activo.	menor efectividad de clopidogrel.
citalopram	letrozol es inhibidor del CYP 450 2C19, lo que puede llevar a un aumento en las concentraciones de citalopram el cual es parcialmente metabolizado por esta isoforma del CYP.	mayor riesgo de prolongación del intervalo QT.

Anexo n°7: principales reacciones adversas de los IA.[27,31,34,43]

RAM FRECUENTES: bochornos, sudoración, dolor muscular, artralgia, dolor óseo, dolor de pecho, mayor riesgo fracturas, dificultad respiratoria, fiebre, vómitos, náuseas,etc
RAM POCO FRECUENTES: tos, cansancio, taquicardia, dolor de cabeza, descarga o sangrado vaginal, visión borrosa, ansiedad, constipación, sabor metálico, rash cutáneo, alteraciones del sueño, etc
RAM RARAS: sequedad piel, caída del cabello, irritabilidad, nerviosismo, inflamación de extremidades inferiores o de la boca, dolor al orinar, ataque cardíaco, etc.

Anexo n°8: medicamentos para el cáncer de mama dependiente de hormonas incluidos en el arsenal terapéutico del Hospital de Quilpué.

MEDICAMENTOS
Anastrozol 1mg (vía oral)
Exemestano 25 mg (vía oral)
Letrozol 2,5 mg (vía oral)
Tamoxifeno 20 mg (vía oral)
Pamidronato 90 mg (intravenoso)
Acido Ibandrónico 150 mg (vía oral)
Calcio+ Vitamina D3 400 mg / 400 UI (vía oral)

Anexo n°9: consentimiento informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, certifico que he sido informado(a) e invitado(a) a participar en el estudio "Determinación de PRM en terapia antiestrogénica en pacientes con cáncer de mama dependiente de hormonas atendidas en un Consultorio Adosado de Especialidades", con el fin de detectar, analizar y sugerir correcciones de cualquier problema relacionado con el manejo de la terapia hormonal y/o cualquier otro medicamento que reciba cada una de las pacientes.

Se me ha informado que:

- La participación en este estudio es completamente voluntaria por lo que puedo retirarme cuando lo encuentre conveniente sin que ello conlleve a la pérdida de los beneficios que estoy recibiendo.
- Mi participación consiste en la entrega de permiso para la revisión de datos tanto de fichas clínicas como de enfermería y de colaborar en responder las preguntas realizadas en entrevistas presenciales y telefónicas que se realizarán de acuerdo a un calendario establecido conmigo, para que la alumna tesista de la carrera de Química y Farmacia de la Universidad de Valparaíso, Carla Torres Aguilar los analice y de esta forma aporte información respecto a los medicamentos que estoy ingiriendo.
- Este estudio no tiene costo alguno para Ud.
- El objetivo de este estudio es determinar los Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) asociados a su terapia , por medio de la monitorización de los planes terapéuticos de mono terapia hormonal en mujeres con cáncer de mama que se atienden en el CAE del Hospital de Quilpué, con el fin de detectar errores posibles y plantear correcciones tanto a su médico tratante como a ud.
- La alumna tesista no va a iniciar o suspender ningún tratamiento, ni modificar pautas que haya prescrito mi médico.
- La información obtenida podrá ser utilizada con fines clínicos, y podrán ser publicados, siempre manteniendo mis datos bajo estricta confidencialidad.
- Una vez finalizado este estudio, tendré acceso a sus resultados.

He leído el contenido de este consentimiento informado y he escuchado la explicación dada por la Químico Farmacéutico Karina Apablaza Figueroa y la alumna de la carrera de Química y Farmacia, Carla Torres Aguilar. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas acerca de este estudio las que han sido contestadas.

Además se me ha entregado una copia de este consentimiento.

Acepto participar ☐ No acepto participar ☐

Nombre del
Paciente:……..

Nº Ficha del Paciente: .....

Nº Rut: .....

Firma:.....

Fecha:.....

Nombre y Firma Químico Farmacéutico

……

Anexo n°10: entrevista n°1

Entrevista n° 1: N° ficha: Fecha:

Nombre: _____

Edad: _____ Nivel de estudios: _____

Paciente ☐

Paciente vive con : _____

TELEFONO : _____

Diagnóstico primario : _____

Paciente Pre menopáusica ☐ Paciente Post menopáusica ☐

Operación Mama : _____ Quimioterapia: _____

Radio terapia: _____

Paciente POLIDOLOR: ☐

Paciente con MET : ☐ Cual? : _____

Otras patologías importantes:

_____

_____

_____

Fuma, bebe , uso de drogas: (indicar frecuencia)

_____

_____

_____

1. Ud. Sabe qué medicamentos toma? Indicar cuales , intervalos , para que sirve (por si lo supiese)

MEDICAMENTO	INTERVALO	UTILIDAD

Alguna duda sobre sus medicamentos: :_____

2.- Indicar medicamento actual como terapia hormonal, si ya ha tomado más de 1 , indicar abajo.

TAM ☐ LETROZOL ☐ EXEMESTANO ☐ ANASTROZOL ☐

observaciones:_____

_____

3.- Indicar meses o años de tratamiento aproximados (si ha tomado más de uno , indicar tiempos aprox de c/u) :

_____

_____

4.- ¿Cómo se toma cada uno de los medicamentos anteriores?

MEDICAMENTO	FORMA DE ADMINISTRACIÓN

5.- ¿ ha olvidado alguna vez tomar sus medicamentos ? Ha tomado más de una dosis seguida o junta ? Por qué razón ?

Sí : ☐ No : ☐

Porque?:_____

_____

Por cuanto tiempo?:_____

6.- Alguna vez le ha provocado alguna molestia su medicamento o algún cambio que ud encuentre notorio?

MEDICAMENTO	MOLESTIA

7.- En base a la pregunta 6 ¿Qué hace si algún medicamento le cae mal? (puede marcar 1 o más)

a) no lo toma más b) avisa al médico, matrona o químico farmacéutico

c) deja pasar hasta la siguiente dosis d) lo sigo tomando igual

8.- Cómo administra sus medicamentos? (Alimentos, bebidas, etc)

_____

_____

9.- Como calificaría ud su apoyo familiar en relación a su enfermedad y tratamiento? De 1 a 7

_____

10.- Ha acudido alguna vez al psicólogo del programa de cáncer de mama? fue por su enfermedad?

_____

_____

_____

11.- Indique si ud toma o le inyectan alguno de los siguientes medicamentos:

Pamidronato disódico (AMINOMUX) inyección : ☐
Ácido Ibandrónico + Calcio vit D3 cápsulas : ☐
Suplemento Calcio+ vit D3 : ☐ Medicamento natural/hierba para “los huesos” : ☐
observaciones: (indicar si han habido mejoras según percepción de la paciente desde su adm)

_____

_____

12.- Se ha atrasado en alguna inyección ? O ha dejado de tomar alguna dosis?? Por qué razón?

_____

_____

_____

13.- Le han indicado CLARAMENTE en el CAE como administrar el ácido ibandrónico? Si es así…Quién le indicó como debía hacerlo? Describa cuales son las recomendaciones

_____

_____

14.- Cual o cuales de las siguientes enfermedades o molestias ha sentido desde que comenzó su terapia? (HORMONAL)

Dolor/calambre extrem inferiores ☐ caída de cabello ☐
Sequedad o sangrado vaginal ☐ Bochornos ☐Nauseas ☐ Vómitos ☐
Alguna alteración de la visión ☐ Fracturas ☐
Dolor muscular/ dolor de “huesos o articulaciones” /Osteoporosis declarada: ☐
OTRAS_____

15.-Donde guarda físicamente sus medicamentos? Cómo los almacena?

_____

16.-Utiliza alguna otra terapia alternativa y/o producto natural?

_____

RECOMENDACIONES: _____

Anexo n°11: test de Morisky- Green.

Test de Morisky-Green

- ¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos?

  Sí No

- ¿Toma todos los medicamentos indicadas.

  Sí No

- Cuando se encuentra mejor ¿deja de tomar sus medicamentos?

  Sí No

- Si alguna vez se siente mal ¿deja de tomarlos?

  Sí No

R: 1 respuesta negativa = No adherente

Anexo n°12: folleto informativo a las pacientes sobre tamoxifeno.

RECOMENDACIONES PACIENTE:

TAMOXIFENO (TAXUS)

1.-TOME TAXUS (TAMOXIFENO) **CON O SIN ALIMENTOS**, PREFERENTEMENTE CON UN VASO 3/4 O LLENO DE AGUA DE LA LLAVE, MINERAL O HERVIDA. EVITAR TOMARLO CON CAFÉ, BEBIDAS GASEOSAS ,JUGO DE POMELO O ALCOHOL. SI LOS VA A TOMAR
CON INFUSIONES DE HIERBAS, PRIMERO CONSULTE A SU MÉDICO O QUÍMICO FARMACÉUTICO.

2.- SE RECOMIENDA EVITAR EL CONSUMO DE ALIMENTOS RICOS EN SOYA (ACEITE DE SOYA, LECHE DE SOYA, HARINA DE SOYA, CARNE DE SOYA, ETC) PUES ESTOS PODRÍAN AFECTAR EN ALGÚN GRADO SU TRATAMIENTO CON TAMOXIFENO.

3.-NUNCA OLVIDE TOMAR SUS MEDICAMENTOS!!! SE REQUIERE QUE UD SEA CONSTANTE CON EL TRATAMIENTO PARA QUE ESTE CUMPLA SU OBJETIVO. SI UD SALE DE PASEO O VIAJE NUNCA OLVIDE LLEVAR SU MEDICAMENTO, SI UD DESEA, PUEDE ANOTAR EN SU CALENDARIO, DECIR A ALGUN FAMILIAR QUE LE RECUERDE TOMARLO E INCLUSO PUEDE PONER UNA ALARMA CON EL FIN DE QUE NO LO OLVIDE.

4.-ES IMPORTANTE QUE UD **TOME SU MEDICAMENTO A LA MISMA HORA** (O EN HORARIOS CERCANOS) **TODOS LOS DÍAS.**

5.-RECUERDE QUE SI POR ALGUN MOTIVO UD OLVIDÓ TOMAR LA DOSIS DE TAXUS (TAMOXIFENO) INTENTE TOMARLA LO ANTES POSIBLE! SIEMPRE Y CUANDO NO SEA CERCA AL HORARIO DE LA SIGUIENTE DOSIS. **NUNCA TOME DOS DOSIS JUNTAS O EN HORARIO CERCANO!!!**

6.-RECUERDE **ALMACENAR SUS MEDICAMENTOS EN UN LUGAR FRESCO Y SECO,** LEJOS DEL SOL O DE LUGARES MUY HUMEDOS, ES IMPORTANTE MANTENER LAS CONDICIONES ADECUADAS DE SUS MEDICAMENTOS PARA QUE ESTOS HAGAN EL EFECTO DESEADO.

7.-ANTE CUALQUIER MOLESTIA O REACCION ADVERSA QUE UD NOTE CON EL USO DE TAMOXIFENO AVISE A SU MÉDICO, MATRONA O QUÍMICO FARMACÉUTICO, ES IMPORTANTE QUE SE MANTENGAN INFORMADOS DE ESTOS EVENTOS.

.

Anexo n° 13: folleto informativo a las pacientes sobre letrozol.

RECOMENDACIONES PACIENTE:

LETROZOLE (LOSIRAL)

1.-TOME LETROZOLE (LOSIRAL) **CON O SIN ALIMENTOS,** PREFERENTEMENTE CON UN VASO 3/4 O LLENO DE AGUA DE LA LLAVE, MINERAL O HERVIDA. EVITAR TOMARLO CON CAFÉ, BEBIDAS GASEOSAS ,JUGO DE POMELO O ALCOHOL. SI LOS VA A TOMAR CON INFUSIONES DE HIERBAS, PRIMERO CONSULTE A SU MÉDICO O QUÍMICO FARMACÉUTICO.

2.-NUNCA OLVIDE TOMAR SUS MEDICAMENTOS!!! SE REQUIERE QUE UD SEA CONSTANTE CON EL TRATAMIENTO PARA QUE ESTE CUMPLA SU OBJETIVO. SI UD SALE DE PASEO O VIAJE NUNCA OLVIDE LLEVAR SU MEDICAMENTO, SI UD DESEA, PUEDE ANOTAR EN SU CALENDARIO, DECIR A ALGUN FAMILIAR QUE LE RECUERDE TOMARLO E INCLUSO PUEDE PONER UNA ALARMA CON EL FIN DE QUE NO LO OLVIDE.

4.-ES IMPORTANTE QUE UD **TOME SU MEDICAMENTO A LA MISMA HORA** (O EN HORARIOS CERCANOS) **TODOS LOS DÍAS.**

5.-RECUERDE QUE SI POR ALGUN MOTIVO UD OLVIDÓ TOMAR LA DOSIS DE LOSIRAL (LETROZOL) INTENTE TOMARLA LO ANTES POSIBLE! SIEMPRE Y CUANDO NO SEA CERCA AL HORARIO DE LA SIGUIENTE DOSIS. **NUNCA TOME DOS DOSIS JUNTAS O EN HORARIOS CERCANOS!!!**

6.-RECUERDE ALMACENAR SUS MEDICAMENTOS EN UN **LUGAR FRESCO Y SECO,** LEJOS DEL SOL O DE LUGARES MUY HUMEDOS, ES IMPORTANTE MANTENER LAS CONDICIONES ADECUADAS DE SUS MEDICAMENTOS PARA QUE ESTOS HAGAN EL EFECTO DESEADO.

7.-ANTE CUALQUIER MOLESTIA O REACCION ADVERSA QUE UD NOTE CON EL USO DE LETROZOL AVISE A SU MÉDICO, MATRONA O QUÍMICO FARMACÉUTICO, ES IMPORTANTE QUE SE MANTENGAN INFORMADOS DE ESTOS EVENTOS

.

Anexo n°14: folleto informativo para pacientes sobre bifosfonatos .

RECOMENDACIONES PACIENTE:

DARMAS/ADROMUX (ÁCIDO IBANDRÓNICO) + CALCIO CON VITAMINA D3

1.- ESTE TRATAMIENTO CONTIENE : 30 COMPRIMIDOS DE CALCIO CON VITAMINA D3
1 CÁPSULA DE ÁCIDO IBANDRÓNICO

2.- LA CÁPSULA QUE VIENE SOLA EN UN ENVASE (DE ÁCIDO IBANDRÓNICO) DEBE INTENTAR TOMARLA, **EL MISMO DÍA CADA MES** Y PARA ELLO, SE RECOMIENDA SEGUIR LAS SIGUIENTES INSTRUCCIONES:

- UD DEBE TOMAR LA CÁPSULA **SÓLO 1 VEZ AL MES ,EN LA MAÑANA 1 O 2 HORAS ANTES DEL DESAYUNO** U OTRA COMIDA O BEBIDA.
- LA CÁPSULA DE ÁCIDO IBANDRÓNICO UD LA DEBE TOMAR **EN POSICIÓN VERTICAL** (DE PIE PREFERENTEMENTE O SENTADO)
  MANTENIÉNDOSE EN ESA POSICIÓN DURANTE 1 O 2 HORAS (UD POR MIENTRAS PUEDE CAMINAR, TOMAR UNA DUCHA, ETC DURANTE ESE TIEMPO SIN PROBLEMAS)
- TOMAR LA CÁPSULA **CON ABUNDANTE AGUA** (NINGÚN OTRO LIQUIDO)
- **NO TOMAR JUNTO A NINGUN OTRO MEDICAMENTO** (SIEMPRE Y CUANDO EL MÉDICO NO DIGA LO CONTRARIO) - LUEGO DE TRANSCURRIDAS LAS 1 O 2 HORAS UD PUEDE TOMAR LOS COMPRIMIDOS DE CALCIO+VITAMINA D3 QUE VIENEN JUNTO A SU TRATAMIENTO, ADEMÁS DE LOS OTROS MEDICAMENTOS QUE UD DEBA TOMAR POR LA MAÑANA.

2.- LUEGO DE SEGUIR ESTOS PASOS, UD PUEDE TOMAR DESAYUNO NORMALMENTE

3.- SE RECOMIENDA **NO MOLER, PARTIR O MASTICAR** EL ÁCIDO IBANDRÓNICO (EL QUE SE TOMA 1 VEZ EL MES)

6.- SE RECOMIENDA QUE UD **TOME SU COMPRIMIDO DE CALCIO+VITD3 TODOS LOS DÍAS** CON AGUA , EVITANDO LECHES Y LÁCTEOS EN GENERAL

7.- ES IMPORTANTE QUE UD SIGA ESTAS INDICACIONES PARA QUE SU MEDICAMENTO HAGA EL EFECTO DESEADO

8.- ANTE CUALQUIER MOLESTIA O REACCION ADVERSA QUE UD NOTE CON EL USO DE ESTOS MEDICAMENTOS AVISE A SU MÉDICO, MATRONA O QUÍMICO FARMACÉUTICO, ES IMPORTANTE QUE SE MANTENGAN INFORMADOS DE ESTOS EVENTOS.

Anexo n°15: entrevista n°2

Entrevista n°2 N° ficha : Fecha:

Nombre: _____

Paciente ☐

Edad: _____

Medicamento Hormonal actual : _____

1.- Dónde almacena sus medicamentos? En qué condiciones?

_____
_____

2.- Ha notado algún cambio positivo desde la primera conversación que tuvimos en relación a su terapia ? (ent n°1) (ej: ha mejorado adherencia, ha tomado sus medicamentos a la hora, etc)

_____
_____

3.- Ha notado cambios negativos desde la primera entrevista en relación a su terapia?

_____
_____

4.- Indique si ud toma o le inyectan alguno de los siguientes medicamentos:

Pamidronato disódico (AMINOMUX) inyección : ☐
Ácido Ibandrónico + Calcio vit D3 (DARMAS CAD) cápsulas : ☐
Suplemento Calcio+ vit D3 : ☐
observaciones: (indicar si han habido mejoras o si se siente mal)

_____
_____

5.- Se ha atrasado en alguna inyección a? O ha dejado de tomar alguna dosis?? Por que razón?

_____
_____
_____

6.- Se ha atrasado en algún comprimido de su tratamiento con LETROZOL, TAMOXIFENO , ANASTROZOL O EXEMESTANO? ha dejado de tomar alguna dosis? ha tomado doble dosis? Por que razón?

_____
_____

7.- Cual o cuales de las siguientes enfermedades o molestias ha sentido desde que comenzó su terapia?? (HORMONAL)

Dolor/calambre extremidades ☐ caída de cabello ☐
Sequedad o sangrado vaginal ☐ Bochornos ☐Nauseas ☐ Vómitos ☐
Alguna alteración de la visión ☐ Fracturas ☐
Dolormuscular/ dolor de “huesos” o articulaciones/Osteoporosis declarada ☐
obs:_____

OTROS: _____

8.- Le han indicado cómo debe administrar sus medicamentos? ¿Quién?

_____
_____
_____
_____

9.-Como calificaría esta experiencia?? (positiva, negativa, no sabe)

_____
_____
_____

Anexo n°16: certificado aprobación por el comité de ética asistencial HQPE.

MINISTERIO DE SALUD
SERVICIO DE SALUD VIÑA DEL MAR QUILLOTA
HOSPITAL DE QUILPUE
COMITÉ ETICA ASISTENCIAL

PARA: JAVIERA MUÑOZ VILLALOBOS
DIRECTORA HOSPITAL QUILPUE

DE: DR .RUBEN BALIC NORAMBUENA
PRESIDENTE COMITÉ DE ETICA

Quilpué, 19 de Agosto 2014

Ref.: Solicitud de aprobación para realizar investigación

Junto con saludarle informó a Ud que hemos aprobado el trabajo de Investigación, "Determinación de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) en pautas de terapia hormonal de cáncer de mama en Consultorio Adosado de Especialidades del Hospital de Quilpué "Adjunto a ud trabajo para su conocimiento y definir autorización de realizarlo en el establecimiento.

Sin otro particular se despide atte

Dr Ruben Balic Norambuena
Presidente CEA

Anexo n°17: indicaciones de administración de bifosfonatos vía oral.[50,51,52,53]

1.-Los bifosfonatos se deben administrar 1 sola vez al mes, preferentemente el mismo día de cada mes.
2.-Se debe administrar en la mañana, con abundante agua, 1 o 2 horas antes del desayuno u otra comida o bebida.
3.-La cápsula de bifosfonato se debe administrar en posición vertical (de pié preferentemente o sentado), manteniéndose en esa posición durante 1 o 2 horas.
4.-En lo posible tomar sólo con agua y junto a ningún otro medicamento.
5.-Si la terapia se encuentra asociada a calcio+ vitamina D3, estos los puede administrar transcurridas 1 o 2 horas desde que ingirió el bifosfonato.

Anexo n° 18: principales RAM descritas para los bifosfonatos[34,50,51,52,53]

RAM FRECUENTES	Erosiones esofágicas*, úlceras gástricas*, esofagitis*, osteonecrosis mandibular, dispepsia, dolor abdominal*, náuseas
RAM POCO FRECUENTES	Fracturas, dolor musculo-esquelético, fibrilación auricular
RAM RARAS	Conjuntivitis, uveítis, episclerítis

*: al no administrar correctamente (vía oral).

Anexo n° 19: principales contraindicaciones de tamoxifeno. [31,34,38,40]

CONTRAINDICACIONES
Alto riesgo de eventos tromboembólicos (TVP*/EP**)
Alteraciones hepáticas (enzimáticos u otro)
Cáncer de endometrio/historia familiar/alto riesgo
Depresión severa de la médula ósea
Hiperlipoproteinemia severa
Hipercalcemia (en metástasis ósea principalmente) Antecedentes de hipersensibilidad al fármaco o algún componente de la formulación Embarazo Lactancia

* TVP = Trombosis Venosa Profunda

** EP = Embolia Pulmonar

Anexo n°20: principales contraindicaciones de letrozol. [34,38,44]

CONTRAINDICACIONES
Osteoporosis Hipercolesterolemia severa Antecedentes de hipersensibilidad al fármaco o algún componente de la formulación. Embarazo Lactancia

Anexo n°21: principales contraindicaciones de bifosfonatos. [50,51,52,53]

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad conocida a bifosfonatos, calcio (V.O) , vit D3 (V.O) u otros de la formulación.
Hipocalcemia no corregida
Hipercalcemia
Úlceras gastroduodenales activas
Insuficiencia renal (clearance de creatinina < 30 ml/min)
Pacientes incapacitados de permanecer de pie luego de mínimo 60 min de su administración (bifosfonatos V.O)
Osteodistrofia renal con hiperfosfatemia (alteración ósea como consecuencia de insuficiencia renal)
Hipercalciuria (altos niveles de calcio en orina)*
Hipervitaminosis D (altos niveles de vit D3 en la sangre)*
Litiasis cálcica (cálculos renales de calcio)*
Sarcoidosis (inflamación de ganglios linfáticos, pulmón, hígado, piel u otros tejidos)
Embarazo
Lactancia

*: cuando se asocia a calcio + vitamina D3

Anexo n°22: recomendaciones sugeridas al equipo de salud sobre PRM dependientes de la prescripción.

PRM	FÁRMACO INVOLUCRADO	RECOMENDACIÓN
Médico no indica a pacientes cómo deben administrar los medicamentos	tamoxifeno letrozol bifosfonatos (V.O)	Se recomienda indicar a las pacientes de manera detallada como administrar sus medicamentos. Esta acción puede ir acompañada por el folleto de recomendaciones confeccionado para cada uno de los medicamentos involucrados
Error en la dispensación	bifosfonatos (V.O)	Se recomienda al QF a cargo de la Farmacia de atención abierta (FAA) educar a auxiliares de farmacia sobre medicamentos con similares nombres y características, resaltando la importancia del impacto en el estado de salud del paciente asociado a un error de dispensación.
Interacción	fluoxetina, sertralina/tamoxifeno	Se recomienda evadir esta asociación o con cualquier otro fármaco inhibidor potente o moderado del CYP450 2D6 . Se sugiere reemplazar las terapias por otras alternativas como por ej: venlafaxina como antidepresivo o IA para el cáncer de mama.
Interacción	citalopram, risperidona, carbonato de litio /tamoxifeno	Se recomienda evaluar el uso concomitante de fármacos que puedan prolongar el intervalo QT, especialmente en aquellos pacientes con factores de riesgo. Si se requiere de igual manera el uso de citalopram se recomienda una dosis máxima de 40 mg/día y en pacientes mayores de 60 años o con alteraciones hepáticas se recomiendan dosis máximas de 20mg/día. Se recomienda evaluar electrolitos antes de iniciar tratamiento y

		suspender cuando haya evidencia de un ECG alterado o la presencia de síntomas.
Interacción	metotrexato,leflunomida /tamoxifeno	Se recomienda monitorear función hepática ante el uso concomitante de dos fármacos hepatotóxicos.
Interacción	acenocumarol/tamoxifeno	Se recomienda monitorización de INR
Interacción	efavirenz/tamoxifeno	Se recomienda evaluar el uso de fármacos que pueden aumentar las concentraciones del metabolito activo de tamoxifeno, como efavirenz o cualquier otro fármaco inductor del CYP450 3A4 principalmente si son de uso extenso.
RAM	tamoxifeno	Se recomienda evaluar riesgo/beneficio del uso de tamoxifeno en pacientes que presentan potenciales RAM que puedan implicar un riesgo, tales como : sangrado vaginal, quistes ováricos, dolor y calambres de extremidades inferiores, alteraciones hepáticas, alteraciones de la vista, dolores en el pecho.
RAM	letrozol	Se recomienda períodicamente evaluar las alteraciones a nivel óseo que puede presentar el uso de IA

Anexo n°23: factores de riesgo para la aparición de interacciones farmacológicas[98]

DEPENDIENTES DEL FÁRMACO	DEPENDIENTES DEL PACIENTE
Características físico-químicas	Automedicación
Dosis del fármaco	Edad avanzada
Elevada unión a proteínas plasmáticas	Enfermedades crónicas
Utilización de fármacos inductores o inhibidores enzimáticos	Enfermedades cuyo control depende esencialmente de un tratamiento farmacológico
Fármacos con estrecho margen terapéutico	Fármacos utilizados en situaciones clínicas de alto riesgo
Características farmacocinéticas	Insuficiencia renal y hepática grave
Características farmacodinámicas	Aparición de enfermedades intercurrentes que requieren la aplicación de un nuevo tratamiento sobre otro ya instaurado.