CatSalut
Servei Català de la Salut
Regió Sanitària Barcelona

e-farma RSB
núm. 08
setembre 2009

Editorial
Sobre els tractaments oncològics

Eficàcia de les intervencions
Els nous medicaments oncològics: com diferenciar la innovació

Seguretat
Efectes adversos de la quimioteràpia: com abordar-los?

Notícies
Oncologia per a professionals
Cedimcat
Alertes de seguretat

Actualització farmacoterapèutica

Observatori de consum de medicaments

# Editorial

## Sobre els tractaments oncològics

Els avenços que s'experimenten en el camp de l'oncologia es plasmen a diferents nivells, sent el tractament farmacològic un dels aspectes que més ha evolucionat, ja sigui en la recerca de noves dianes terapèutiques, en l'optimització d'esquemes de tractament o en el desenvolupament de noves vies d'administració dels citostàtics. Tot a una velocitat molt ràpida que inevitablement requereix actualització i formació continuada, informació crítica i objectiva, adaptació i, fins i tot, anticipació als possibles factors distorsionants que puguin aparèixer en aquest escenari.

En aquest butlletí s'abordarà, d'una banda, la selecció dels medicaments oncològics, amb una anàlisi crítica del que es pot considerar innovació amb relació als principals paràmetres d'avaluació de l'eficàcia d'aquests fàrmacs contemplats en els assajos clínics. Qualsevol novetat es pot considerar un gran avenç? Quin cost estem disposats a pagar? D'altra banda, es presenta una experiència d'elaboració, implementació i avaluació de guia de pràctica clínica en aquest entorn.

Malauradament, però, els efectes adversos d'aquests tractaments no es poden menysprear. Si bé la toxicitat aguda normalment es resol a nivell hospitalari, cal tenir present que altres tipus de toxicitats es presenten diferides en el temps i que, fins i tot, poden interferir amb altres tipus de patologies. Els pacients poden consultar a qualsevol dels diferents professionals de la salut implicats en la seva assistència pels signes i/o símptomes relacionats amb la quimioteràpia i/o el seu càncer, la qual cosa fa necessari un treball conjunt en la prevenció i en el tractament d'aquesta toxicitat. L'article que es presenta en aquest butlletí fa una revisió rigorosa d'aquest aspecte, però limitada per l'extensió, malgrat que es pot consultar i ampliar amb les fonts bibliogràfiques corresponents.

També, el desenvolupament de nous citostàtics orals d'administració ambulatòria obliga a considerar altres aspectes relacionats amb la percepció i el comportament del mateix pacient que són un repte per a tots els professionals. A priori, hom pensaria que l'adherència d'aquests pacients al tractament oral és màxima per diferents motius: percepció individual dels beneficis i riscos associats, motivació personal, entre d'altres, si bé això pot ser més una presumpció que un fet constatat, ja que diferents estudis posen de manifest tot el contrari, amb percentatges molt variables segons la metodologia d'anàlisi emprada. Un baix compliment podria afectar l'eficàcia del tractament i la supervivència del pacient, si bé la sobreadherència també seria un factor de risc important a considerar, especialment en aspectes de seguretat. Aquestes i altres qüestions es tracten a l'apartat d'actualització terapèutica amb diferents estudis recents que analitzen aquests aspectes.

Sens dubte, la tasca de tots i cadascun dels professionals sanitaris per millorar la informació i educació dels pacients oncològics és un factor de gran importància, ja que el grau de coneixement del pacient sobre la seva malaltia i la seva implicació amb el tractament són aspectes fonamentals, com en qualsevol altra patologia.

Comitè editorial
Àssun Àlvarez, Teresa Arranz, Manel Borrell, David Clusa, Joan Costa, Cristina Ibáñez, Jordi Monedero, Alba Prat, Margarita Ramoneda, Oriol Roura i Corinne Zara

Comitè de redacció
Anna Coma, M. Antònia Gelabert, Cristina Ibáñez, Jordi Peláez, M. Eugènia Rey, Mercè Rodríguez, Lourdes Tamarit i Corinne Zara

Coordinació editorial
Corinne Zara i Cristina Ibáñez

Secretaria tècnica
Anna M. Garcia

El butlletí e-farma RSB és membre de International Society of Drug Bulletins

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

e-farmaRSB

núm. 08
setembre 2009

# Eficàcia de les intervencions

## Els nous medicaments oncològics: com diferenciar la innovació

### Escenari dels nous fàrmacs en oncologia

El càncer segueix sent a dia d'avui un repte de salut per a la nostra societat per l'impacte en mortalitat i morbiditat que té. És per aquest motiu que seguim esperant que es produeixin innovacions relacionades amb les millores en supervivència i qualitat de vida. Els nous desenvolupaments en tècniques diagnòstiques, quirúrgiques i fàrmacs ens han portat i en un futur ens haurien de dirigir a uns canvis d'escenari en els resultats.

En aquest context hem d'indicar que els nous fàrmacs contra el càncer representen en l'actualitat una de les àrees on més novetats es comercialitzen respecte a altres àrees farmacològiques. L'evolució en el coneixement de la biologia de la transformació, diferenciació i proliferació tumoral, i la diferència respecte a la cèl·lula no tumoral estan permetent l'aparició d'aquestes noves molècules dirigides contra dianes terapèutiques específiques[1]. Dels 111 fàrmacs biotecnològics que es van desenvolupar els anys 2006-2007, el 39% eren molècules dirigides contra el càncer i el 44% eren indicacions relacionades amb patologia oncològica[2].

Paral·lelament a aquest fet, el tractament del càncer és una de les àrees amb major creixement en costos a la sanitat en els països industrialitzats. Les hipòtesis de les causes d'aquest creixement estan relacionades amb els aspectes següents[3-5]:

- Increment en la incidència i prevalença del càncer associat a l'envelliment poblacional.
- Increment de les expectatives de la població respecte a la innovació.
- Noves tècniques diagnòstiques i terapèutiques inclosos els nous fàrmacs.

Davant d'aquesta situació, en diferents fòrums de debat es demanen eines d'ajuda en la presa de decisions per poder diferenciar aquells fàrmacs que puguin aportar beneficis en salut a un cost-eficàcia acceptable[6-7]. També ho demanen els mateixos professionals. En aquest article ens detindrem en diferents eines que poden ajudar a diferenciar la innovació en la terapèutica oncològica, basades en l'experiència de la nostra institució: l'Institut Català d'Oncologia (ICO).

### Com diferenciem la innovació en la farmacoteràpia oncològica?

En l'àmbit de la presa de decisions farmacoterapèutiques, el que hem d'analitzar és quin és el component de la innovació dels nous fàrmacs per poder separar aquells que realment incorporen canvis en resultats en salut comparats amb les opcions prèviament existents, tal com indica la definició d'innovació com a avenç en terapèutica que indica la Declaració de la Societat Internacional de Butlletins de Medicaments (ISDB)[8]. Per realitzar aquesta diferenciació en els fàrmacs realment innovadors i els que no, s'han de realitzar diferents processos relacionats ineludiblement entre ells: selecció de medicaments, implementació d'aquesta selecció a través de guies de pràctica clínica i col·laboració entre centres per implantar i avaluar els resultats d'aquestes tecnologies. A continuació s'analitza cadascun d'aquests punts, amb deteniment, amb els aspectes més rellevants en l'escenari actual dels fàrmacs oncològics.

### Seleccció de medicaments oncològics

L'avaluació i selecció de medicaments oncològics segueix sent una eina principal en la política del medicament, ja que l'autorització per part de les agències reguladores (EMEAI FDA) no implica que aquests medicaments suposin una aportació clínicament rellevant, ni que la seva seguretat sigui plenament coneguda ni que sigui cost-efectiu. Aquest procés de selecció el realitza als hospitals les comissions farmacoterapèutiques, que són els òrgans assessors de la direcció en els àmbits d'assessorament, consulta, coordinació i informació relacionada amb els medicaments a l'hospital.

Davant d'una metodologia compartida entre els hospitals, i en la recerca d'una més gran coordinació i col·laboració, ha sorgit el grup de treball GENESIS (Grup d'Avaluació de Novetats, Estandardització i Investigació en Selecció de Medicaments), dintre de la SEFH (Societat Espanyola de Farmàcia Hospitalària)[9]. Aquest grup ha desenvolupat uns procediments de treball i un model metodològic, que estan disponibles en la seva pàgina web (vegeu la figura 1).

Figura 1. Pàgina web de GENESIS

Seguint els procediments definits per GENESIS, en la nostra institució el procés d'avaluació per seleccionar els medicaments està basat en aquests 3 conceptes: eficàcia, seguretat i eficiència.

L'avaluació d'eficàcia en la teràpia oncològica es basa en el benefici clínic, i els resultats de marcadors són paràmetres secundaris que poden ser complementaris als indicadors clínics, però mai els substitueixen.

Es destaquen els següents paràmetres d'avaluació en oncologia:
Supervivència global (SG): la millora en la supervivència es considera el *gold standard* per l'aprovació de fàrmacs en oncologia encara que la millora en *supervivència lliure de malaltia (SLM)* també pot ser acceptada quan la teràpia proposada és teràpia adjuvant. La supervivència proporciona una avaluació clara del risc/benefici del tractament avaluat.

Temps a la progressió (TP): es considera una mesura acceptable pels assaigs clínics de fàrmacs en oncologia. A diferència de l'SG no té efecte creuat amb teràpies de segona línia, ja que mesura només l'efecte de la teràpia avaluada fins a la progressió. Però requereix un alt grau de precisió en la seva definició per la possibilitat de biaix en assaigs clínics no cecs. No hi ha consens sobre quin temps suposa un benefici clínic en oncologia.

Resposta (RR): encara que la resposta tumoral es considera un indicador d'activitat antitumoral, és un indicador secundari de benefici clínic. Per a malalties greus i que posen en perill la vida del malalt i que no existeixen teràpies efectives, com és l'oncologia, els fàrmacs poden ser aprovats basats en aquest paràmetre secundari. Però per exemple a EUA, l'FDA exigeix als promotors estudis amb paràmetres més purs i, fins i tot, es pot retirar l'estudi si l'assaig dóna dades contradictòries. En conclusió, en l'avaluació de fàrmacs és un paràmetre que dóna informació complementària, però no el paràmetre per a la presa de decisions.

Qualitat de vida: és un paràmetre que és d'interès perquè dóna informació del benefici clínic des de la perspectiva del malalt però és molt complex per la dificultat en eliminar la subjectivitat. Per aquesta raó es requereixen assaigs clínics doble-cec. És un paràmetre complementari.

Supervivència ajustada per qualitat de vida (QUALY): és el paràmetre que combina els dos prèviament indicats i es considera l'ideal per mesurar el benefici clínic, ja que pondera el guany en temps de supervivència segons la qualitat de vida d'aquest temps. Aquest paràmetre és utilitzat en les anàlisis d'avaluació econòmica.

La classificació del benefici clínic proposat pel Cancer Care Ontario i la Universitat de Toronto per fàrmacs en oncologia és (10-12):
1. Millora de la supervivència
2. Disminució/prevenció símptomes/complicacions de la malaltia
3. Millora de la qualitat de vida
4. Reducció de la toxicitat simptomàtica comparada amb la teràpia estàndard
5. Millora de la supervivència lliure de malaltia
6. Resposta tumoral

L'evidència es classifica en aquest ordre:
1. Metanàlisi o múltiples assaigs clínics
2. Un únic assaig clínic randomitzat de mida raonable
3. Assaig clínic randomitzat de mida petita
4. Assaig fase II

La classificació de l'evidència científica proposada per la US Agency for HealthCare Research and Quality és:
1. Metanàlisi d'AC controlats i randomitzats
2. Almenys 1 AC controlat i randomitzat
3. Almenys 1 AC controlat, però no randomitzat
4. Almenys 1 estudi quasi experimental
5. Estudi i estudis descriptius
6. Grups d'experts, revisions, experiència clínica

En resum, es podria indicar que l'evidència de l'eficàcia d'un tractament en oncologia es basaria en dues piràmides combinades, tal com s'indica en la figura 2.

Figura 2. Graduació de les eines de mesura de l'eficàcia en oncologia

Els aspectes relacionats amb la seguretat s'abordaran en l'article següent.

L'avaluació de l'eficiència, conjuntament amb l'avaluació d'eficàcia i seguretat, té l'objectiu de donar una eina completa en la presa de decisions a través de l'estimació del cost-eficàcia incremental (CEI), és a dir, quants recursos addicionals han d'aportar-se per a cada unitat addicional d'eficàcia. Aquesta anàlisi ajuda a dimensionar l'esforç econòmic real que el sistema sanitari ha de realitzar i aporta dades més rellevants per prendre la decisió que la simple comparació de costos directes dels tractaments i permeten comparar el CEI entre diferents tecnologies, farmacològiques i no. D'aquesta manera, l'anàlisi CEI dels nous fàrmacs en oncologia ha d'incorporar el cost per any de vida guanyat amb qualitat, ja que hem indicat que aquest era el paràmetre ideal de benefici. Hi ha determinades institucions internacionals, com el NICE, que en l'àmbit del fàrmac oncològic han pres decisions basades en aquest concepte. Però encara que no es disposi d'un llindar de CEI a partir del qual s'accepta o rebutja un fàrmac, sí que la informació que aporta l'avaluació de l'eficiència s'ha de tenir en compte en la presa de decisions.

Una altra informació de l'avaluació econòmica que seguint el procediment GENESIS en la nostra institució incloem en l'avaluació de fàrmacs per a la selecció és l'estimació del nombre de pacients/any candidats, cost estimat anual i unitats d'eficàcia anuals. D'aquesta manera s'estima l'impacte pressupostari del nou fàrmac o la nova indicació, així com els beneficis sobre la salut en el mateix període de temps.

## Implementació de la selecció: guies de pràctica clínica

Amb l'anàlisi dels criteris d'eficàcia, seguretat i eficiència, el medicament oncològic ha de ser inclòs en un esquema terapèutic. És a dir, que el procés de selecció en oncologia possiblement més que en cap altre àmbit de la terapèutica és un pas previ en el desenvolupament de guies de pràctica clínica.

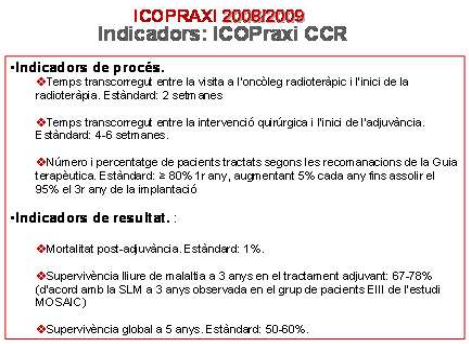
En el cas de la nostra institució, amb l'eina disponible de les Oncoguies[13], des de l'any 2007 s'està portant a terme el desenvolupament, la difusió, la implementació i l'avaluació de resultats d'aquestes Oncoguies a la realitat de la xarxa de l'ICO, el que denominem projecte ICOPraxi.

Els punts bàsics a partir dels quals aquest projecte pugui tenir una implantació idòniament viscuda per part dels professionals inclouen que els grups de treball són multidisciplinaris i multicèntrics i participatius i una bona difusió i implantació. Aquesta difusió i implantació en la nostra institució s'està realitzant sobre la base de:

Sistemes de prescripció electrònica amb ajudes a través d'arbres de decisió: aquesta utilitat cap a l'ús racional en el camp de l'oncologia està relacionat ineludiblement amb millores en aspectes de seguretat en una teràpia tan complexa, iatrogènica i on intervenen equips multidisciplinaris de professionals[14].

Avaluació d'indicadors de procés i de resultats: com a exemple, a la figura 3 s'inclouen els indicadors definits pel grup de treball de la ICOPraxi de càncer colorectal (CCR). L'avaluació de resultats dóna eines de millora com la retroalimentació positiva al grup i a la institució per a una presa de decisions contínua en el temps.

Figura 3. Indicadors definits pel grup de treball de la ICOPraxi de càncer colorectal (CCR) de l'Institut Català d'Oncologia




Com a línies de conclusions,podem indicar que, en el moment actual, a causa de l'aparició d'un nombre elevat de nous fàrmacs oncològics, té un alt interès el correcte posicionament d'aquests fàrmacs. Aquest posicionament s'ha de fonamentar en una presa de decisions basada en l'evidència i l'eficiència a través d'un procés d'avaluació i selecció, juntament amb la garantia de la seva utilització en la indicació clínica i les condicions d'ús apropiades a través de la seva inclusió en guies de pràctica clínica. Per a una idònia implantació d'aquestes guies de pràctica clínica s'ha de disposar de sistemes d'avaluació de resultats. La utilització de sistemes de prescripció electrònics poden ser eines facilitadores pels professionals i les institucions per concretar aquest posicionament dels nous fàrmacs oncològics, a la vegada que poden ser eines útils per a l'avaluació dels resultats d'aquests fàrmacs a través dels indicadors de procés i resultats prèviament definits.

Anna Clopés
Farmacèutica
Institut Català d'Oncologia

## Bibliografia

1. El-Khoueiry A, Lenz HJ. Pharmacogenomics. A deVitaVT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer Principles and Practice of Oncology. 8Th Edition Wolters Kluwer, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, 2008.

2. Nagle PC, Nicita CA, Gerdes LA, Schmeichel CJ. Characteristics of and trends in the late-stage biopharmaceutical pipeline. Am J Manag Care 2008; 14 (4): 226-229.

3. Meropol NJ, Schulman KA. Perspectives on the cost of cancer care. J Clin Oncol 2007; 25: 169-170.

4. Meropol NJ, Schulman KA. Cost of cancer care: issues and implications. J Clin Oncol 2007; 25: 180-186.

5. Drummond MF, Mason AR. European perspectives on the costs and cost-effectiveness of cancer therapies. J Clin Oncol 2007; 25: 191-195.

6. Fojo T, Grady C. How much is life worth: cetuximab, non-small cell lung cancer and the $440 billiol question. J Natl Cancer Inst 2009; 101: 1004-1048.

7. Corral J, Clopés A, Navarro M, Germà JR, Borràs JM. Impacto n budget of new drugs for colorectal cancer treatment. Med Clin 2007; 129: 134.

8. ISDB Declaration on therapeutic advance in the use of medicines. Disponible en: http://www.isdbweb.org/pag/therapeutic_dec.php (octubre 2009).

9. Génesis (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos), de la la SEFH (Sociedad Espanyola de Farmàcia Hospitalària. Pàgina intenet. Accés comprovat 28/9/2009 http://genesis.sefh.es.

10. Evans WK, Pater J, Nefsky M, Browman G, Cowan D, Fiennes-Clinton R. A funding program for new anti-cancer and supportive care drugs based on quality of evidence and relevance of outcomes. Accés comprovat 28/9/2009 http://www.cancercare.on.ca/treatment.

11. Martin DK, Pater JL, Singer PA. Priority-setting decisions for new cancer drugs: a qualitative case study. Lancet 2001; 358: 1676-81.

12. Foy R, So J, Rous E, Scarffe JH. Perspectives of commissioners and cancer specialists in prioritising new cancer drugs: impact of the evidence threshold. BMJ 1999; 318: 456-459.

13. Oncoguies: Guies de pràctica clínica en càncer a catalunya. Accés comprovat 28/9/2009 http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/html/ca/dir303/doc7291.html

14. Hede K. Electronic medical records: oncology practice take the plunge. J Natl Cancer Inst 2009; 101: 976-983.

15. Agency for HealthCare research and Quality. Accés comprovat 3/11/2009 http://www.ahrq.gov/clinic/epcindex.htm#methodology

e-farmaRSB

núm. 08
setembre 2009

# Seguretat

## Efectes adversos de la quimioteràpia: com abordar-los?

Actualment, la major part de pacients amb càncer són tractats amb quimioteràpia. No obstant això, la majoria de fàrmacs que utilitzem avui actuen indiscriminadament sobre totes les cèl·lules de l'organisme, però preferentment destrueixen les cèl·lules canceroses aprofitant-se d'algunes característiques que les diferencien. La ràpida proliferació de les cèl·lules malignes és una de les principals dianes d'activitat antitumoral, però alhora són els teixits sans que també presenten aquesta característica els que es veuen més afectats. El sistema hematopoètic i el gastrointestinal són els més afectats i els que presenten els efectes secundaris més freqüents: anèmia, leucopènia, trombocitopènia i supressió immune d'una banda, i mucositis, nàusees, vòmits i diarrea de l'altra.

La incorporació de fàrmacs més selectius, dirigits a dianes moleculars molt més concretes i alterades diferencialment en la cèl·lula tumoral, promet aparentment reduir el dany en teixits sans. Tanmateix, avui per avui, cap medicament es lliura de presentar efectes adversos i els nous agents quimioteràpics (com els anticossos monoclonals o els inhibidors de tirosinquinases) presenten nous perfils de toxicitat. Alguns d'ells amb un nou repte, ja que es poden confondre amb símptomes d'altres patologies, o el fet que alguns d'ells s'administrin via oral, i en àmbit ambulatori, pugui fer pensar que presenten menys efectes adversos[1].

Cal tenir en compte també que alguns d'aquests efectes adversos poden no ser causats pel tractament quimioteràpic en si mateix, sinó per fàrmacs coadjuvants a la quimioteràpia o al mateix tractament integral del pacient, com els agents estimulants de l'eritropoesi, que poden incrementar el risc de trombosi, o els bifosfonats, amb un efecte advers greu com l'osteonecrosi maxil·lar.

D'altra banda, de la mateixa manera que s'està observant un canvi en la incidència i en la forma de presentació de les reaccions adverses en els nous tractaments quimioteràpics, l'impacte d'aquestes reaccions adverses i la percepció per part dels pacients també està canviant. Mentre que en un estudi de l'any 1983 els símptomes físics com les nàusees, vòmits i pèrdua de cabell representaven ser els principals efectes indesitjables de la quimioteràpia, l'any 2002, l'afectació psicosocial, o com la quimioteràpia podia afectar l'entorn familiar i la parella del pacient, passava a ser el pitjor efecte advers, quedant l'alopècia i la fatiga en segon i tercer lloc[2].

La toxicitat per quimioteràpia i els efectes adversos que aquesta representa poden afectar la qualitat de vida i l'estat de salut del pacient amb càncer, tant en el moment en que està rebent el tractament quimioteràpic com a posteriori, però en últim terme, també afectar el pronòstic del procés tumoral, ja que molt sovint aquesta toxicitat obliga a disminuir les dosis o, fins i tot, interrompre el tractament.

Com a conseqüència d'això, l'abordatge dels efectes adversos ha esdevingut un objectiu clínic més en la recerca de nous fàrmacs, com l'aprepitant, un antagonista del receptor de neuroquinina-1 per prevenir les nàusees i vòmits, o la palifermina, estimulant biotecnològic de les cèl·lules epitelials, indicada per reduir la incidència de mucositis severa en el pacient tributari de trasplantament hematopoètic, per il·lustrar-ho amb alguns exemples.

Actualment la major part de tractaments quimioteràpics s'administren de forma ambulatòria, la qual cosa comporta que els pacients han de poder abordar ells mateixos els efectes adversos més comuns de la quimioteràpia i saber com identificar els signes que indiquen la necessitat d'atenció mèdica[3].

El National Cancer Institute (NCI), organisme que forma part del National Institute of Health (EUA), estandarditza la descripció dels efectes adversos de la quimioteràpia i els classifica en 5 nivells diferents de gravetat (vegeu taula 1).

Taula 1: Escala de gravetat d'efectes adversos de la quimioteràpia (Common Terminology Criteria for Adverse Events) del NCI[4]

| | |
|---|---|
| Grau 0 | Sense efecte advers |
| Grau 1 | Efecte advers lleu |
| Grau 2 | Efecte advers moderat |
| Grau 3 | Efecte advers greu |
| Grau 4 | Efecte advers incapacitant o que posa en perill la vida |
| Grau 5 | Mort relacionada amb l'efecte advers |

La toxicitat o els efectes adversos de la quimioteràpia poden afectar òrgans específics com la toxicitat cardíaca, que estarà causada per alguns fàrmacs concrets, malgrat que la inespecificitat de la majoria d'agents fa que la llista es pugui arribar a estendre i donar símptomes més inespecífics, com l'astènia o fatiga, atribuïbles a la majoria de fàrmacs i, fins i tot, també a la mateixa patologia neoplàsica.

L'emesi és, però, un dels símptomes més coneguts i més temuts pels mateixos pacients, que necessita un abordatge més integral, des del vessant fisiopatològic, farmacològic i psicològic (vegeu taula 2).

Taula 2. Breu descripció del tractament de l'emesi per quimioteràpia (QT)

| Tipus d'emesi | Principals fàrmacs implicats | Característiques | Com abordar-ho? |
|---|---|---|---|
| Aguda | Cisplatí, Carmustina, Ciclofosfamida, Actinomicina, Dacarbazina, Estreptozocina, Caboplatí, Citarabina, Metotrexat, Procarbazina | Dins de les 24 hores següents a la infusió. Amb un màxim d'incidència entre les 4-6 hores. | Tractament: Metoclopramida 10-20 mg cada 6-8 hores. El seu efecte és potenciat per la dexametasona, imprescindible en la prevenció de l'emesi retardada en QT altament emetògena. Els antagonistes de la serotonia (5HT3) són efectius en l'emesi immediata, però amb activitat limitada en la retardada. Aprepitant s'utilitza en la prevenció i el tractament de vòmits i nàusees aguts i retardats en QT basada en cisplatí i moderadament emetògena. És d'ús hospitalari. Lorazepam potencia l'acció dels antiemètics clàssics, especialment útil en l'emesi anticipatòria. Els cannabinoides (Dronabinol, Nabilone) tenen interès en casos de rescat i refractaris. |
| Retardada | Carboplatí, Cisplatí Ciclofosfamida, Ifosfamida Doxorrubicina | Es presenta més enllà de les 24 hores postinfusió. Amb una màxima intensitat als 2-3 dies. | |
| Anticipatòria | | És un reflex condicionat a les experiències anteriors. | |

L'emesi pot comportar un incompliment terapèutic del pacient per la disminució evident en la qualitat de vida, pot provocar lesions psíquiques o mecàniques, així com trastorns electrolítics o desnutrició, afectacions que no afavoreixen tampoc la resolució de la malaltia.

Com la majoria d'efectes adversos, la seva predicció resulta difícil a causa de la variabilitat interindividual dels pacients, malgrat la caracterització que hi ha de la capacitat emetògena dels diferents fàrmacs. Factors com el sexe (incidència més elevada en dones), l'edat (més elevada en joves) o antecedents tòxics (disminuïda en bevedors) poden ajudar a fer-ne un pronòstic més acurat.

La quimioteràpia antitumoral té en general una afectació important a nivell gastrointestinal, segurament perquè les cèl·lules epitelials es regeneren més que en altres òrgans i les fa més susceptibles. Entre aquests efectes adversos destaca la mucositis, que pot arribar a afectar tot el sistema gastrointestinal i que es veu incrementada pels tractaments continuats.

La diarrea, que es pot presentar com un quadre vagal per síndrome colinèrgica (Irinotecan) amb una afectació precoç o a causa de l'acumulació de mediadors cel·lulars, donant una diarrea secretora-exudativa, pot alterar, a l'igual que la mucositis, l'equibri electrolític i nutricional del pacient (vegeu taula 3).

Taula 3. Complicacions gastrointestinals de la quimioteràpia[5]

| Signe | Principals fàrmacs implicats | Característiques | Com abordar-ho? |
|---|---|---|---|
| Mucositis | Alcaloides de la vinca Antraciclines, Bleomicina Cisplatí,Citarabina Clorambucil, Docetaxel Etopòsid, Fluorouracil Melfalan, Metotrexat Mitoxantrona | Un 40% dels pacients que reben QT i fins a un 76% dels pacients trasplantats de mèdul·la òssia tenen problemes bucals, dels quals la mucositis és el més freqüent. Acostuma a aparèixer als 5-7 dies de l'administració de la QT. La clínica s'inicia amb sequedat de boca, dificultat en deglutir, cremor, formigueig a llavis i dolor. Pot presentar diferents graus d'afectació, des d'un petit eritema, edema o sensació de cremor fins a grans úlceres que impedeixen l'alimentació oral. Com a complicacions, cal destacar les infeccions per càndida o herpes simple. | Prevenció: Evitar aliments aspres, espècies, fruites àcides. Evitar tabac i alcohol. Utilitzar emol·lients labials. Bona higiene bucal, realitzar un pretractament dental. Fer glopejos amb aigua i bicarbonat i/o camamilla després de cada raspallat. Tractament: Sucralfat, polivinilpirrolidona i àcid hialunònic tòpic (en casos lleus). Anestèsics tòpics: difenhidramina, benzocaïna i lidocaïna viscosa (1-5%). Si es sospiten complicacions infeccioses (herpes, càndida) fer un tractament específic. Analgèsics (opioides) a intervals regulars. Hidratació (líquids freds) i aportació nutricional (dieta tova). |
| Xerostomia | La majoria de fàrmacs | Acostuma a ser causada per la radioteràpia. Provoca alteracions en la masticació i el gust. També altera la flora microbiana de la boca, propiciant l'aparició de càries. | Prevenció: Higiene bucal i avaluació dental. Dieta amb pocs sucres, glopejos. Evitar begudes amb cafeïna o el tabac. Tractament: S'utilitzen fàrmacs com l'amifostina o la pilocarpina. |

Taula 3. Complicacions gastrointestinals de la quimioteràpia[5] (continuació)

| Signe | Principals fàrmacs implicats | Característiques | Com abordar-ho? |
|---|---|---|---|
| Diarrea | Cetuximab<br>Gefitinib<br>Irinotecan<br>Fluroruracil<br>Lapatinib<br>Sorafenib<br>Sunitinib | La identificació i el tractament precoç del procés diarreic són fonamentals per al seu òptim tractament.<br>Cal ensenyar als pacients els signes i símptomes de diarrea amb instruccions de notificar canvis en el patró intestinal i arribar a posar-se en contacte amb el metge, en el cas d'un episodi greu.<br>La diarrea pot comportar suspendre el tractament i replantejar una reducció de dosi en la seva reincorporació.<br>La diarrea és dosi limitant per a la majoria de fàrmacs orals. | Diarrea no complicada (grau 1 o 2):<br>Modificació dieta (sense lactosa i en petites quantitats). Hidratació.<br>Administrar una dosi inicial de loperamida de 4 mg, seguida de 2 mg cada 4 hores o després de cada deposició diarreica, fins a 12 hores sense diarrea. Si es manté més de 24 hores valorar antibiòtics orals.<br>Si continua més de 48 hores després d'iniciar el tractament amb loperamida, valorar tractaments de segona línia (octreòtida, budesonida o tintura d'opi).<br>Diarrea complicada (grau 3 o 4) o grau 1 o 2 amb complicacions:<br>Si no s'ha iniciat el tractament amb loperamida, administrar una dosi inicial de 4 mg seguida de 2 mg cada 2 hores.<br>Hidratació (si hi ha deshidratació greu administrar octreòtida).<br>Administrar els antibiòtics necessaris, sobretot si es manté més de 24 hores, hi ha febre o neutropènia.<br>Pot ser necessària l'hospitalització. |
| Constipació | Vincristina, vinorelbina | Poc freqüent en el tractament quimioteràpic.<br>L'ili paralític és un dels primers símptomes de neurotoxicitat. | Administrar laxants de manera profilàctica, preferiblement estimulants. |
| Hepatotoxicitat | Asparraginasa, Azatioprina<br>Bendamustina, Busulfan<br>Carmustina, Ciclofosfamida<br>Cisplatí, Citarabina, Clorambucil,<br>Dacarbazina, Gefitinib,<br>Gemcitabina, Imatinib, Interferó,<br>Interleucina 2, Irinotecan,<br>Melfalan, Mercaptopurina,<br>Metotrexat, Oxaliplatí<br>Paclitaxel, Topotecan<br>Triòxid d'arsènic | La majoria de les reaccions són idiosincràtiques i normalment reversibles, tot i que l'hepatotoxicitat és un dels condicionants habituals per a la reducció de dosi dels tractaments quimioteràpics. Aquesta es pot manifestar en diferents patrons: colèstasis, esteatosis, fibrosis o necrosis, lesions vasculars, com unahepatitis, malaltia venoclusiva o, fins i tot, neoplàsies hepàtiques. | L'abordatge es realitza amb ajust de dosi de la QT. No obstant això, és important tenir en compte tota la medicació i fins i tot la fitoteràpia que pugui prendre el pacient, ja que una possible interacció amb un fàrmac inductor o inhibidor del metabolisme hepàtic podria produir en alguns casos hepatotoxicitat o en d'altres, manca de resposta per augment del metabolisme del citostàtic i disminució de les concentracions terapèutiques. |

A la taula 4 es sintetitzen els principals efectes adversos òrgan-específics de la quimioteràpia.

L'elevada incidència i la severitat d'algunes d'aquestes toxicitats i el fet que moltes d'elles es presentin diferides en l'entorn ambulatori, forcen a demanar un paper actiu entre els diferents nivells assistencials i professionals sanitaris, tant en la seva prevenció com tractament. D'altra banda, l'increment en la supervivència dels pacients amb càncer obliga un acurat monitoratge de les possibles seqüeles que poden afectar la salut i qualitat de vida d'aquests pacients en el futur [6-8].

Taula 4. Principals efectes adversos òrgans específics

| Signe | Principals fàrmacs implicats | Característiques | Com abordar-ho? |
|---|---|---|---|
| Artràlgies/ miàlgies | Artràlgies/miàlgies<br>Anastrozol, Bleomicina<br>Docetaxel, Exemestà<br>Ixabepilona, Letrozol<br>Paclitaxel, Tamoxifèn<br><br>Rabdomiòlisi<br>Azacitidina, Carboplatí<br>Imatinib, Pemetrexed | Es presenten com un quadre de síndrome pseudogripal, sense febre, amb o sense dolor abdominal i que pot representar els primers signes d'afectació de nervis perifèrics.<br>Representa un dels principals efectes adversos dels inhibidors de l'aromatasa. | Prevenció: En pacients que han experimentat símptomes en cicles previs s'ha utilitzat corticoides (prednisona) i existeixen estudis amb glutamina.<br>Tractament: Aplicar calor en els punts de dolor.<br>Els massatges i l'acupuntura poden oferir alleugeriment en alguns pacients.<br>Analgèsics (paracetamol, AINE i opioides com a primeres opcions farmacològiques). |
| Cistitis/Cistitis hemorràgica | Ciclofosfamida<br>Ifosfamida<br><br>*Administrats via instil·lació vesical:*<br>Mitomicina, Doxorrubicina, BCG | Es manifesta com a hematúria macro i microscòpica. És causada per l'acroleïna, un metabòlit que s'elimina via renal, per tant, la prevenció mitjançant hidratratació és un factor fonamental en minimitzar-ne l'exposició de la mucosa vesical. | Prevenció: Hidratació (amb buidatge freqüent de la bufeta). Amb ifosfamida s'administra mesna conjuntament amb la QT i oral postQT en l'entorn ambulatori.<br>Tractament: Principalment es realitza amb irrigació de solucions isotòniques.<br>Mesna (endovenós i oral) |
| Toxicitat cardíaca/ cardiovascular | Bevacizumab, Bleomicina,<br>Capecitabina, Carboplatí,<br>Ciclofosfamida, Cisplatí<br>Citarabina, Dactinomicina,<br>Daunorrubicina<br>Doxorrubicina, Epirrubicina,<br>Etopòsid, Fludarabina,<br>Fluorouracil, Idarrubicina<br>Imatinib, Interferons<br>Metotrexat, Paclitaxel<br>Rituximab, Sunitinib<br>Talidomida, Trastuzumab | Pot ser aguda o crònica. Relacionada tradicionalment amb les antraciclines.<br>S'intensifica en la combinació amb Ciclofosfamida, Trastuzumab o Paclitaxel.<br>Actualment la combinació de Trastuzumab amb antraciclines no es recomana fora d'assaigs clínics. El monitoratge de la funció cardíaca i la detecció precoç d'una possible afectació són els principals objectius clínics. Caldrà, però, tractar els diferents signes i fisiopatologia produïda.<br>Pel seu mecanisme antifactor de creixement epidermicovascular, Bevacizumab s'associa a un major índex de fets tromboembòlics. | Prevenció: La identificació de factors de risc, antecedents quimioteràpics i pautes de tractament que en redueixin el risc. Limitar dosis acumulades d'antraciclines.<br>Desrazoxà s'utilitza per via endovenosa en la prevenció secundària en la toxicitat per antraciclines.<br>Cal estar atent a l'afectació sobre la tensió arterial, nivells de coagulació i possible aparició de símptomes d'un fet tromboembòlic.<br>Tractament: Segons la patologia cardíaca/cardiovascular que es manifesta. |
| Nefrotoxicitat | Asparraginasa, Azacitidina<br>Bevacizumab, Carboplatí<br>Carmustina, Cetuximab<br>Ciclofosfamida, Cisplatí<br>Estreptozocina, Gefitinib<br>Gemcitabina, Ifosfamida<br>Imatinib, Interferó<br>Interleucina 2, Metotrexat<br>Mitomicina, Oxaliplatí<br>Pentostatina, Vincristina | Es produeix pel dany microvascular, a la síndrome hemoliticourèmica i al dèficit de perfusió prerenal. El risc depèn del tipus de tumor, però aspectes com la hipovolèmia secundària (a vòmits, diarrea), l'edat, l'ús d'AINE i/o agents de contrast, o el fet de ser un trasplantat renal, augmenten el risc de toxicitat. | Prevenció: Hidratació i diüresi, especialment agressives en el síndrome de lisi tumoral.<br>Alcalinització de l'orina.<br>Tractament: Normalment amb ajust de dosi dels fàrmacs quimioteràpics. En alguns casos, cal aplicar hemodiàlisi o administrar antídots quan hi ha risc de toxicitat greu (com la carboxipeptidasa G2 en el cas de metotrexat). |
| Neurotoxicitat | Bortezomib, Carboplatí<br>Cisplatí, Citarabina<br>Docetaxel, Etopòsid<br>Fludarabina, Gemcitabina<br>Idarrubicina, Interferó<br>Irinotecan, Ixabepilona<br>Lenalidomida, Metotrexat<br>Oxaliplatí, Paclitaxel<br>Procarbazina, Procarbazina<br>Talidomida, Tiotepa, Sorafenib,<br>Sunitinib<br>Vincristina, Vinorelbina | La presentació clínica és subjectiva, progressa gradualment i es manifesta com a entumiment, dolor i parestèsies en mans i peus. Acostuma a aparèixer abans als dits dels peus que als de les mans. De la mateixa manera es produeix una afectació sensorial en el tacte, temperatura o la propiocepció. Més rarament s'ha observat debilitat motora. En la majoria de casos aquests efectes són reversibles, però algunes afectacions, com l'ototoxicitat, poden deixar sordesa permanent. | Prevenció: Ajust de dosi i allargar temps d'infusió (com en l'oxaliplatí). Alguns compostos, com el glutation o la vitamina E (300 mg/dia), han demostrat prevenir la neuropatia perifèrica induïda per fàrmacs concrets.<br>Tractament: Cal interrompre el tractament si l'afectació arriba a interferir en les activitats bàsiques del pacient.<br>Medicació indicada en el tractament del dolor neuropàtic (antidepressius tricíclics, gabapentina, anestèsics locals, corticoides). |
| Toxicitat pulmonar | Bevacizumab, Bleomicina<br>Bortezomib, Busulfan<br>Carmustina, Cetuximab<br>Citarabina, Ciclofosfamida,<br>Dasatinib Docetaxel<br>Erlotinib, Gefitinib, Imatinib,<br>Interleucina 2, Irinotecan,<br>Metotrexat, Mitomicina,<br>Talidomida, Tretinoina | Molt sovint pot confondre's amb una progressió de la malaltia, ja que es presenta dispnea, febre i tos no productiva. | Prevenció: Avaluació dels factors de risc (edat, dosis acumulatives, radioteràpia). En prevenció secundària s'acostumen a utilitzar corticoides.<br>Tractament: Interrupció de la QT.<br>Corticoides, suplementació amb oxigen. |
| Toxicitat ocular | Busulfan, Carboplatí, Cetuximab,<br>Cisplatí, Ciclofosfamida,<br>Citarabina, Docetaxel,<br>Fluorouracil, Imatinib,<br>Metotrexat, Mitomicina,<br>Paclitaxel, Sunitinib, Tamoxifèn,<br>Vincristina | Tot i que es presenta rarament, pot arribar a ser greu i irreversible. Depenent del fàrmac es poden presentar diferents símptomes, des de visió borrosa o alteració de la percepció dels colors, queratitis, conjuntivitis o, fins i tot, dany a la retina. | Cal una derivació precoç a l'oftalmòleg per valorar la severitat dels símptomes.<br>En cas d'epífora (excés de llagrimeig), s'utilitzen hidratants oculars durant la infusió de la QT i corticoides tòpics. |
| Insuficiència medul·lar | La majoria de fàrmacs | Es manifesta com a anèmia, neutropènia, trombocitopènia o combinació d'aquest signes, que es manifesten en forma d'astènia, possibilitat d'infecció o hemorràgia. | Prevenció: Cal seguir les recomanacions dietètiques (en el cas de la dieta neutropènica), extremar les mesures higièniques.<br>Tractament: S'utilitzen citocines (agents estimuladors de l'eritropoiesi i factors estimulants del creixement de colònies). |

Els efectes adversos sobre la *pell* (vegeu taula 5) no acostumen a ser tan greus, però sí que poden incidir en la qualitat de vida del pacient. L'alopècia o el *rash* acneïforme (característic de les noves teràpies dels inhibidors anti EGFR) poden tenir unes repercussions psicològiques importants. La conscienciació del pacient i del seu entorn resulten vitals perquè aquests efectes no alterin de forma remarcable la qualitat de vida del pacient amb càncer.

Taula 5. Complicacions cutànies de la quimioteràpia [9]

| Signe | Principals fàrmacs implicats | Característiques | Com abordar-ho? |
|---|---|---|---|
| Alopècia | Bevacizumab, Bleomicina<br>Busulfan, Ciclofosfamida,<br>Daunorrubicina, Docetaxel,<br>Doxorrubicina, Epirrubicina,<br>Etopòsid, Ifosfamida<br>Irinotecan, Ixabepilona<br>Metotrexat, Paclitaxel<br>Topotecan, Vinblastina<br>Vincristina | L'alopècia secundària a la QT és reversible, tot i que sovint apareixen canvis en el color i textura del cabell, més sec i fi. El problema fonamental per als pacients es dóna en l'alteració de la imatge, provocant estrès psicològic. | Per disminuir el problema: Utilitzar xampús suaus. Secar el cabell a l'aire o amb aire tebi.<br>No utilitzar tints, decolorants o permanents. Tallar el cabell abans que comenci a caure. Protegir el cuir cabellut del sol.<br>Segons l'impacte psicològic es recomana utilitzar pròtesis capil·lars o perruques. |
| Eritema acral | Bleomicina, Ciclofosfamida<br>Cisplatí, Citarabina, Docetaxel<br>Doxorrubicina, Epirrubicina<br>Etopòsid, Fluorouracil<br>Interleucina 2, Lapatinib<br>Melfalan, Mercaptopurina<br>Metotrexat, Mitomicina<br>Oxaliplatí, Paclitaxel, Sorafenib<br>Sunitinib, Tiotepa, Vincristina<br>Vinorelbina | També s'anomena eritrodisestèsia i es caracteritza per l'aparició de disestèsies en els palmells i en les plantes. Després poden aparèixer plaques eritematoses, les zones més afectades evolucionen a lesions amb ampolles. La clínica cutània s'acompanya de dolor i impotència funcional que dificulta les activitats diàries. Malgrat totes les mesures, la reducció de dosis, la disminució de la freqüència o la retirada del tractament són les úniques que s'han mostrat eficaces. | Mesures de prevenció: Refredar mans i peus durant la infusió.<br>Mesures coadjuvants: Evitar treballs manuals intensos i el calor local. Cuidar les ferides per prevenir infeccions. Elevar les extremitats per reduir l'edema. Utilitzar compreses fredes seguides d'emol·lients. Control del dolor amb analgèsics.<br>Tractament: Corticoides tòpics o sistèmics (prednisona 1mg/kg/dia, des d'un dia abans fins a 4 dies després de la QT).<br>Piridoxina 300-500 mg/dia, DMSO 99 % tòpic.<br>Vitamina E |
| Hidradenitis ecrina neutrofílica | Bleomicina, Ciclofosfamida<br>Citarabina, Clorambucil<br>Doxorrubicina, , Doxorrubicina<br>Irinotecan, Mitoxantrona<br>Topotecan | Es manifesta com una erupció molt polimorfa en forma de pàpules, plaques o vesícules, en ocasions doloroses i que es distribueixen en el tronc, extremitats, cap i nuca. | Acostuma a ser un procés autolimitat que no té tractament específic. La utilització de corticoides continua sent controvertida donada la immunosupressió del pacient. |
| Hiperpigmentació | Bevacizumab, Bleomicina,<br>Busulfan, Ciclofosfamida,<br>Cisplatí, Doxorrubicina,<br>luorouracil, Fotemustina<br>Gefitinib, Hidroxiurea,<br>Hidroxiurea, Ifosfamida<br>Imatinib, Metotrexat<br>Procarbazina, Sunitinib<br>Vincristina | Afecta la pell, les mucoses, les ungles i el cabell. Segons els fàrmacs implicats pot presentar-se de diferents maneres. | Desapareix setmanes després d'interrompre el tractament quimioteràpic. |
| Fotosensibilitat | Bleomicina, Ciclofosfamida<br>Dacarbazina, Docetaxel<br>Epirrubicina, Etopòsid<br>Fluorouracil, Imatinib<br>Mercaptopurina, Metotrexat<br>Mitomicina C, Mitoxantrona<br>Sunitinib, Tegafur, Vinblastina | Es pot manifestar de diferents maneres, amb tendència a l'eritema, cremades, hiperpigmentació i erupció després de l'exposició solar. En casos greus pot donar-se una reacció fototòxica que pot intuir necrosis epidèrmica subtotal. | Evitar l'exposició solar i utilitzar fotoprotectors.<br>Un cop establerta, es recomanen corticoides tòpics, tot i que en casos greus pot ser necessària l'administració de corticoides sistèmics. |
| Onicopaties | Bevacizumab, Bleomicina<br>Busulfan, Capecitabina<br>Cetuximab, Ciclofosfamida<br>Cisplatí, Citarabina, Dacarbazina<br>Doxorrubicina, Erlotinib, ,<br>Epòsid, Fluorouracil, Gefitinib<br>Hidroxiurea, Imatinib,<br>Ixabepilona, Melfalan,<br>Metotrexat, Mitoxantrona<br>Paclitaxel, Sorafenib<br>Sunitinib, Vincristina | Es manifesten donant diferents símptomes: línies de Beau, onicòlisi, onicomadesis, dolor, melanoníquia, paroníquia.<br>Moltes vegades és difícil avaluar si les alteracions unguials són conseqüència del tractament quimioteràpic o de la combinació de més factors, com la immunosupressió o una sobreinfecció. | No existeix un tractament específic. La toxicitat acostuma a ser transitòria i desapareix progressivament un cop finalitzat el tractament.<br>En el cas que es demostri sobreinfecció caldrà tractar-la amb els fàrmacs específics. |
| Rash acneïforme/ Foliculitis | Cetuximab<br>Erlotinib<br>Gefitinib<br>Lapatinib<br>Panitumumab | Pot minvar l'adherència del pacient, sobretot si es tracta d'un fàrmac d'administració oral. | Hidratació de la pell i quan és localitzat es poden utilitzar cosmètics. En el cas de foliculitis, emprar antisèptics tòpics, tot i que els gels d'eritromicina o les locions d'àcid salicílic proporcionen bons resultats. També les cremes a base de civada.<br>No utilitzar corticoides, excepte quan es presenta èczema. En els casos més greus o de més extensió, doxiciclina 100mg/dia, o una altra tetraciclina, poden ajudar a disminuir el *rash*. |
| Xerosis | Bevacizumab, Cetuximab<br>Erlotinib, Gefitinib, Panitumumab<br>Sunitinib, Talidomida | Segurament és un dels efectes secundaris més observats. Amb freqüència es presenta en forma de descamació que s'acompanya de pruït. | El tractament és la hidratació adequada amb emolients i utilitzar sabons suaus.<br>En les escames i la hiperqueratosi resulten efectives les preparacions amb lactat d'amoni i urea. |

Per tant, l'abordatge dels efectes adversos de la quimioteràpia no es pot visualitzar només des d'un punt de vista fisiopatològic o farmacològic; l'acompanyament que necessita el malalt en el seu procés no ha de provenir només del seu entorn, sinó també de tot el personal sanitari amb què tingui relació, des de l'oncòleg al seu metge de capçalera, passant per l'atenció d'infermeria o farmacèutica.

En l'era de la informació, la relació metge-pacient i amb la resta de professionals sanitaris ha canviat. Els pacients estan cada cop més informats i fan més preguntes. Malgrat que mai és recomanable que el consell terapèutic personalitzat es substitueixi per unes recomanacions generalitzades extretes d'una pàgina a l'atzar d'Internet, el fet de poder adreçar els pacients a fonts d'informació validades, amb què puguin alleugerir la inquietud de la multitud de dubtes que es plantegen o, fins i tot, compartir experiències amb altres pacients, pot resultar també una bona eina de suport.

A la taula 6 recomanem diferents fonts d'informació sobre efectes adversos de la quimioteràpia a internet, que poden ajudar a fer aquesta guia.

Taula 6. Recursos en xarxa sobre efectes adversos a la quimioteràpia adreçats a pacients i professionals

| Nom | Continguts | URL |
|---|---|---|
| CEDIMCAT (Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya) | En l'enllaç que es proposa s'accedeix a un breu resum sobre què és la quimioteràpia i els seus efectes adversos. A la mateixa pàgina, a l'apartat *Cerca de medicaments* es pot trobar una descripció sobre les mesures a prendre en l'administració de cada medicament concret i els principals efectes adversos que aquests poden ocasionar. | http://www.cedimcat.info/html/ca/dir2446/doc10824.html#Bloc3 |
| GEDEFO (Grupo español para el desarrollo de la farmacia oncológica) | En aquests enllaços podeu accedir a uns breus fulletons sobre els principals efectes adversos de la quimioteràpia amb consells per als pacients. | http://gedefo.sefh.es/proyectos/index.html<br>http://cancer.amgen.es/home_pacientes.asp |
| SEOM (Sociedad Española de Oncologia Médica) | Aquesta pàgina intenta explicar totes les teràpies relacionades amb el càncer. En l'enllaç trobareu una breu explicació dels efectes secundaris de la quimioteràpia. | http://www.seom.org/es/infopublico/guia-actualizada/que-es-como-funciona-y-tipos-de-quimioterapia/957-cuales-son-los-efectos-secundarios |
| Asociación Española contra el Cáncer | Extensa pàgina web sobre el càncer. Té un fòrum de pacients on es comparteixen les diferents inquietuds. | http://www.todocancer.com/ESP/Informacion+Cancer/Tratamientos/Efectos+secundarios/ |
| Universidad de pacientes | Aula Amgen de Terapias de Soporte en Quimioterapia: sobre quimioterapia. Inclou recomanacions i consells de salut.<br>Aula Roche de Càncer: Informació sobre els diferents tipus de càncer i resposta a preguntes freqüents. | http://www.universidadpacientes.org/aula-am2/index.php<br>http://www.universidadpacientes.org/aula-ro2/ |
| Chemocare | Pàgina web molt extensa sobre la quimioteràpia. | http://www.chemocare.com/es/managing_es/ |
| Oncolink | Pàgina web (amb traducció al castellà) del Abramson Cancer Center (EEUU) amb multitud d'enllaços. | http://es.oncolink.org/resources/article.cfm?c=16&s=51&ss=210&id=877 |
| Cancer.Net | En anglès. Informació adreçada a pacients validada per la Societat Americana d'Oncologia Clínica. | http://www.cancer.net/patient/All+About+Cancer/Treating+Cancer/Managing+Side+Effects |
| Cancer Care Ontario | En anglès i francès. Enfocat bàsicament a professionals. Inclou descripció d'esquemes i fitxes tècniques de medicaments, amb una breu descripció de cadascun dels efectes adversos que poden provocar. | http://www.cancercare.on.ca/pcs/treatment/trcandrugs/ |
| BC Cancer Agency | En anglès. Recull un apartat d'informació per a pacients i un altre per a professionals. | http://www.bccancer.bc.ca/PPI/copingwithcancer/default.htm |

M. Josep Carreras
Josep M. Guiu
Josep Monterde
Farmacèutics
Hospital Universitari Vall d'Hebron

## Bibliografia

1. Guide to Selected Cancer Chemotherapy Regimens And Associated Adverse Events. 6th edition. 2006. Amgen. EUA

2. Carelle N, Piotto E, Bellanger A, Germanaud J, Thuillier A, Khayat D. Changing patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy. Cancer 2002;95:155-63.

3. Lotfi-Jam K, Carey M, Jefford M, Schofield P, Charleson C, Aranda S. Nonpharmacologic Strategies for Managing Common Chemotherapy Adverse Effects: A Systematic Review. J Clin Oncol 2008:26(34):5618-5629.

4. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Natinal Cancer Institute. 2006. Disponible en: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcaev3.pdf

5. Charma R, Tobin P, Clarke SJ. Management of chemotherapy-induced nausea, vomiting, oral mucositis, and diarrhea. Lancet Oncology. 2005;6:93-102

6. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, Jacobs L, Schwarts C, Virgo KS, Hagerty HL, Somerfield MR, Vaughn DJ. American Society of Clinical Oncology Clinical Evidence Review on the Ongoing Care of Adult Cancer Survivors: Cardiac and Pulmonary Late Effects. Journ Clin Oncol 2009;25(25):3991-4008

7. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patricio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Brennan LV, Oktay K. American Society of Clinical Oncology Recomandations on Fertility Preservation in Cancer Patients. Journ Clin Oncol 2006;24(18):1917-2931

8. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Late toxicity in survivors from adolescent cancers. Cancer Treatmen

9. FuenteGonzález MJ, Leal Canosa L, Ribera Pibernat M. Efectos secundarios cutáneos de los tratamientos sistémicos del cáncer (I): quimioterapia y hormonoterapia. Piel 2009;24(7):368-7

# Actualització farmacoterapèutica

## Quin és el comportament dels pacients davant del tractament oral amb citostàtics?

Patients' perpspectives and save handling of oral anticancer drugs at an Asian cancer center
Chan A, Leow YC, Sim MH. J Oncol Practice. 2009;15:161-5

http://www10.gencat.net/catsalut/rsb/farmacia/efarma/arxius/patients_perspectives.pdf

Aquest estudi presenta els resultats d'una enquesta realitzada a Singapur l'any 2008, amb l'objectiu d'analitzar el grau de coneixement i les expectatives sobre el tractament amb citostàtics orals de pacients oncològics. L'estudi es va fer a 136 pacients en tractament amb citostàtics orals (inclosos els agents antihormonals), que van respondre un qüestionari autoadministrat centrat en 3 àrees: percepció dels medicaments orals davant dels parenterals, adherència al tractament oral i manipulació dels citostàtics orals. Només es van analitzar 121 qüestionaris correctament resposts. L'edat mitjana d'aquests pacients era de 58 (interval 31-85), amb un 73,6% de dones i més del 90% dels pacients prenent la medicació per si mateixos. Les principals localitzacions dels tumors van ser mama (47,1%) i gastrointestinal (35,5%), i els fàrmacs més utilitzats van ser capecitabina (39,7%), tamoxifèn (23,1%), inhibidors de l'aromatasa (18,2%), gefitinib (9,1%) i imatinib (3,3%).

El 40,4% (49) dels pacients opinava que la medicació oral era més segura que la parenteral, i un 38,8% (47) no tenia elements per poder opinar sobre això. Un 14% (17) afirmava que els citostàtics orals eren més potents i un 11,6% (14) que els orals ho eren menys; un 51,2% (62) no podia diferenciar-ho.

Un 94,2% (114) dels pacients opinava que els esquemes de tractament eren simples de seguir i el 82% (99) es considerava bon complidor amb el seu tractament. En cas d'oblit, el 49,6% prendria la dosi immediatament (si fa menys de 12 h) o, fins i tot, doblaria la dosi en la presa següent, amb els problemes conseqüents de seguretat que aquest fet podria ocasionar. Tres pacients afirmen que s'autoregularien i modificarien la dosi a prendre sense necessitat de consultar el seu metge, a causa dels importants efectes adversos. Preguntant pels romanents de medicació, un 12,34% (15) ho comunicaria al seu metge o farmacèutic i un 43,8% acabaria els excedents sense comentar-ho amb cap professional. Un 25% dels enquestats afirma que mai té excedents.

Pel que fa a la manipulació dels citostàtics orals, el 40% (48) afirma rentar-se habitualment les mans després de prendre la medicació i només 2 pacients utilitzen habitualment guants. Només un 4,1% (5) llença l'envàs de la medicació a les deixalleries dins d'una bossa de plàstic.

Amb tot l'exposat es posa de manifest que, en general, cal reforçar la informació i educació que es facilita als pacients oncològics sobre el seu tractament oral, pel que fa a la consciència d'eficàcia i seguretat respecte a altres alternatives, actuació davant d'oblits de preses i correcta manipulació d'aquests medicaments i dels seus residus. També cal estimular l'adherència al tractament, ja que es tracta d'una percepció subjectiva del pacient i és un comportament amb tendència a reduir-se amb el temps.

## Són adherents els pacients oncològics als seus tractaments? A propòsit del tractament hormonal en càncer de mama

Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer
Ziller V, Kalder M, Albert U-S, Holzhauer W, et al. Annals of Oncology. 2009;20:431-6

http://www10.gencat.net/catsalut/rsb/farmacia/efarma/arxius/adherencia_hormonal_cmama.pdf

Els autors d'aquest estudi van analitzar les dades d'adherència al tractament hormonal en 100 dones postmenopàusiques amb càncer de mama, que després de cirurgia van iniciar tractament amb tamoxifèn o anastrozol en adjuvància, considerant només aquelles dones que podien prendre el medicament de forma autònoma.

Es va mesurar l'adherència en els 12 mesos després d'iniciar el tractament, comparant la informació proporcionada per les pacients, mitjançant qüestionaris específics autoadministrats, en què es calculava el percentatge d'una dosi prescrita que realment s'administra amb l'obtinguda de forma objectiva mitjançant un sistema de control de les prescripcions, on es calcula el percentatge de prescripcions reals respecte a les teòriques en el període de temps definit. Una pacient es considerava adherent si s'aconseguia un percentatge igual o superior al 80% en els dos sistemes utilitzats. Addicionalment, s'analitzaven possibles factors predictius d'adherència: nivell educatiu, risc familiar, efectes secundaris, nivell de qualitat de vida, entre d'altres.

Els resultats presentats corresponen a 50 dones tractades amb tamoxifèn i 39 amb anastrozol, amb algunes diferències amb relació a l'edat mitjana (65 anys v. 72 anys, $p<0,001$) i situació laboral activa (23% v. 2%, $p=0,02$), principalment. La durada mitjana de tractament amb tamoxifèn va ser de 13,6 ( 8,8) mesos i de 16,6 (5,4) mesos amb anastrozol.

Segons els resultats dels qüestionaris, el 100% de les enquestades seria adherent al tractament (més del 80% de les pacients afirma prendre totes les pastilles en ambdós tractaments). En canvi, segons el sistema de control de prescripcions, el 80% de les pacients tractades amb tamoxifèn i el 69% de les tractades amb anastrozol es van classificar com a adherents ($p=0,34$). Els percentatges d'adherència obtinguts amb els dos sistemes d'anàlisi van ser diferents estadísticament ($p=0,003$ per tamoxifèn i $p<0,001$ per anastrozol). Els autors no van identificar factors predictius d'adherència.

Per tant, malgrat que es tracta d'una patologia greu i el tractament és efectiu, senzill i normalment ben tolerat, l'adherència al tractament hormonal adjuvant en el càncer de mama disminueix significativament amb el temps, un factor important donada la llarga durada d'aquest, si bé no s'han analitzat les conseqüències de la falta d'adherència sobre l'eficàcia del tractament. D'altra banda, també s'ha constatat que les pacients sobrevaloren aquesta adherència. Per tot l'exposat, les estratègies educatives sobre la consciència de la patologia i el tractament són fonamentals per assegurar un bon compliment i adherència al tractament.

# Observatori de consum de medicaments

En aquest apartat es recull l'evolució de la facturació dels citostàtics inclosos al catàleg de medicació hospitalària de dispensació ambulatòria (MHDA) a l'RSB, durant el període 2005-2008.

Figura 1. Evolució de la facturació de citostàtics MHDA a l'RSB (2005-2008)

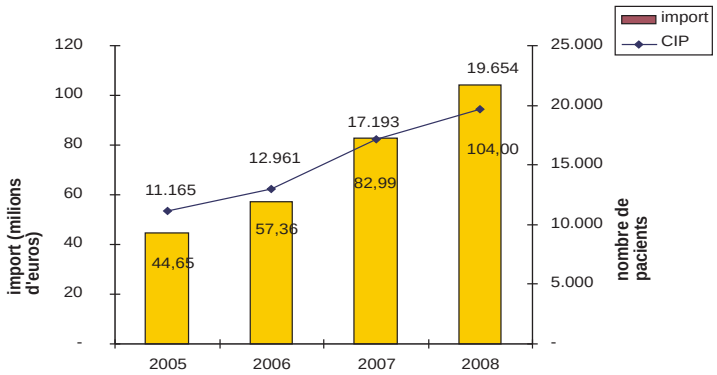



Figura 2. Evolució del nombre de pacients tractats amb els principals citostàtics MHDA a l'RSB (2005-2008)

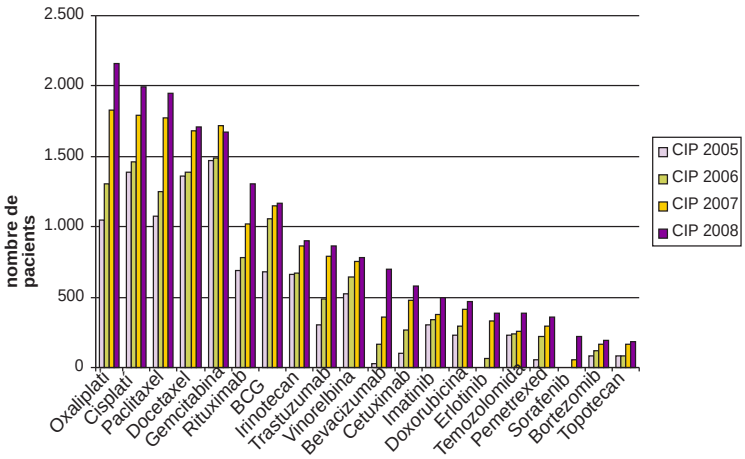
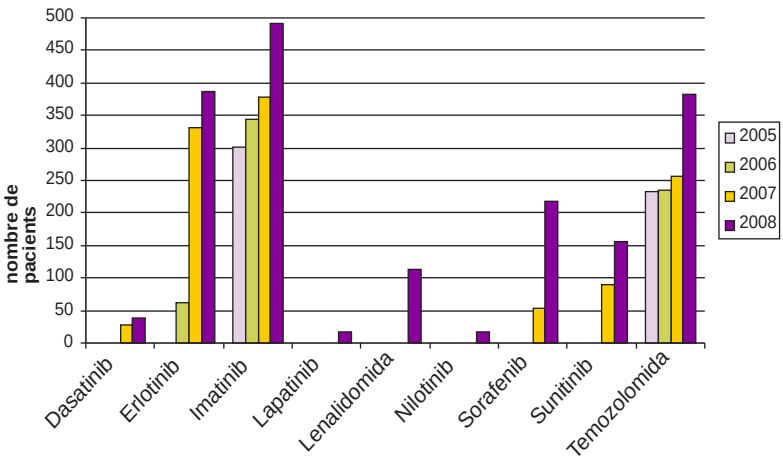



Figura 3. Evolució del nombre de pacients tractats amb citostàtics orals MHDA a l'RSB (2005-2008)




Font de dades: Aplicatiu de Farmàcia Datamart del CatSalut.