



VNIVERSITAT  
E VALÈNCIA  Facultat de Farmàcia

**Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica**

**Programa de doctorado en Biomedicina y Farmacia**

**“Desarrollo y Evaluación de un Sistema Electrónico de  
Alertas Clínicas en el Paciente Oncológico”**

Memoria que, para optar al  
grado de Doctor en Farmacia, presenta:

**Jonatan Rubiano Soro**

Directores:

Mónica Climente Martí, Daniel Almenar Cubells, N. Víctor Jiménez Torres

Valencia, marzo 2017





VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

 **Facultat de Farmàcia**

## Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

### Programa de doctorado en Biomedicina y Farmacia

Los que suscriben, **Monica Climente Martí**, Catedrática de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y de la Universidad de Valencia y Jefa de Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Dr. Peset, **Daniel Almenar Cubells**, Doctor en Medicina, especialista en Oncología Médica.

CERTIFICAN:

Que la memoria de Tesis Doctoral realizada por Jonatan Rubiano Soro y que lleva por título “Desarrollo y Evaluación de un Sistema Electrónico de Alertas Clínicas en el Paciente Oncológico”, ha sido realizada bajo la dirección compartida de los mismos y reúne todos los requisitos necesarios para su presentación, juicio y calificación.

Lo que suscriben, en Valencia, 29 de marzo de 2017.

M. Climente Martí

D. Almenar Cubells



## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar quiero dedicar las primeras líneas de agradecimiento al Dr. N. Víctor Jiménez Torres, he tenido la suerte de tenerte como profesor, jefe, director de tesis y amigo. Él es el responsable del inicio y la finalización de este proyecto de tesis doctoral, sin tus palabras de ánimo, tu exigencia y tu ayuda no habría sido posible. Para mí ha sido un enorme privilegio y una experiencia de vida, gracias por transmitirme toda la ilusión y amor por esta profesión.

Este segundo párrafo va dirigido a darles las gracias a los otros dos directores de esta tesis: Dra. Mónica Climente y Dr. Daniel Almenar. Gracias por estar siempre disponibles y acoger con entusiasmo la dirección de este proyecto. Vuestros comentarios, sugerencias y revisiones han sido de gran valor para el desarrollo de esta Tesis.

A mis compañeros de I.M.F, que trabajan cada día con el objetivo de facilitar el cuidado del paciente oncológico. Agradecer a Eduardo, Juan y Víctor toda su ayuda y apoyo constante.

Al Hospital Universitario Dr. Peset, especialmente al servicio de Oncología Médica y a la Unidad de Terapia Intravenosa y Oncología del Servicio de Farmacia, por involucrarse en este proyecto. Agradecer a Mónica Tallón su ayuda en la revisión de Historias Clínicas.

Al departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia, por la ayuda y facilidades ofrecidas en la realización de la misma.

A mi mujer y mi hijo que han “sufrido” mi dedicación en la confección de la Tesis, gracias por vuestro tiempo y paciencia. Gracias Marta por tu apoyo y palabras

de aliento cuando más las necesitaba, sin ellas no habría sido posible finalizar esta Tesis. Gracias Marcos por tu sonrisa.

Por último, quiero agradecer a mi familia y amigos que siempre han estado ahí. A todos aquellos que de alguna manera han colaborado para que esta memoria de tesis doctoral sea una realidad, ¡GRACIAS!

## ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	13
II.	OBJETIVOS .....	21
III.	ANTECEDENTES .....	23
<b>III.1.</b>	<b>Tratamiento antineoplásico .....</b>	<b>27</b>
III.1.1.	Complejidad de los Tratamientos Antineoplásicos .....	30
III.1.2.	Toxicidades derivadas del tratamiento.....	31
III.1.3.	Toxicidad hematológica.....	34
III.1.4.	Toxicidad hepática .....	38
III.1.5.	Insuficiencia y toxicidad renal .....	39
<b>III.2.</b>	<b>Cáncer colorrectal.....</b>	<b>43</b>
III.2.1.	Epidemiología .....	44
III.2.2.	Diagnóstico .....	46
III.2.3.	Tratamiento .....	49
<b>III.3.</b>	<b>Seguridad del Paciente y Ciencia Emergente.....</b>	<b>53</b>
III.3.1.	Tecnologías de la información y comunicación para reducción de efectos adversos.....	55
III.3.2.	Sistemas de Soporte a la Decisión Clínica .....	64

III.3.3.	Criterios alertantes para la mejora de la seguridad del paciente .....	70
<b>IV.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODO.....</b>	<b>77</b>
<b>IV.1.</b>	<b>Material. ....</b>	<b>77</b>
IV.1.1.	Sistema electrónico para la cadena Terapéutica: Farmis®_Oncofarm® .....	77
IV.1.2.	Sistema Electrónico de Alertas Clínicas SEDA® .....	80
<b>IV.2.</b>	<b>Diseño del Estudio. Metodología .....</b>	<b>84</b>
IV.2.1.	Inclusión de pacientes .....	88
IV.2.2.	Periodo I. Estudio Observacional Retrospectivo.....	89
IV.2.3.	Periodo II. Estudio Observacional, Prospectivo y Ciego. ....	92
IV.2.4.	Periodo III. Estudio Observacional Prospectivo y Abierto. .	95
<b>IV.3.</b>	<b>Variables estudiadas y seguridad de la información .....</b>	<b>96</b>
IV.3.1.	Pacientes con Cáncer Colorrectal.....	97
IV.3.2.	Registro de Problemas Relacionados con el Medicamento..	98
IV.3.3.	Tratamientos Farmacoterapéuticos .....	100
IV.3.4.	Toxicidad asociada al tratamiento antineoplásico.....	101
IV.3.5.	Criterios de Seguridad Alertantes: tipos y categorías .....	103



---

IV.3.6.	Proceso de Refinado de Criterios Alertantes.....	105
IV.3.7.	Toma de Decisiones Clínicas .....	108
IV.3.8.	Tratamiento estadístico .....	110
<b>IV.4.</b>	<b>Indicadores de Calidad Asistencial y Seguridad del paciente .</b> .....	<b>111</b>
<b>V.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>115</b>
<b>V.1.</b>	<b>Inclusión de Pacientes .....</b>	<b>117</b>
<b>V.2.</b>	<b>Periodo I. Estudio Observacional Retrospectivo .....</b>	<b>119</b>
<b>V.3.</b>	<b>Periodo II. Estudio Observacional Prospectivo Ciego.....</b>	<b>121</b>
<b>V.4.</b>	<b>Periodo III. Estudio Observacional Prospectivo Abierto. ...</b>	<b>122</b>
<b>V.5.</b>	<b>Seguridad de la información. Variables estudiadas .....</b>	<b>123</b>
V.5.1.	Pacientes con Cáncer Colorrectal.....	124
V.5.2.	Características antropométricas de la población .....	124
V.5.3.	Tratamientos Farmacoterapéuticos .....	129
V.5.4.	Registro de Problemas Relacionados con el Medicamento	134
V.5.5.	Toxicidades en Pacientes con CCR.....	137
V.5.6.	Criterios de Seguridad Alertantes y su refinado.....	142
V.5.7.	Toma de decisiones clínicas.....	153

<b>V.6. Indicadores de Calidad Asistencial y Seguridad del paciente .</b> .....	<b>158</b>
<b>VI. DISCUSIÓN .....</b>	<b>165</b>
<b>VI.1. Variables estudiadas y seguridad de la información. ....</b>	<b>165</b>
VI.1.1.    Pacientes con cáncer colorrectal .....	168
VI.1.2.    Características antropométricas de la población de pacientes con cáncer colorrectal .....	169
VI.1.3.    Tratamientos Farmacoterapéuticos utilizados en cáncer colorrectal.....	173
VI.1.4.    Registro de Problemas Relacionados con la Medicación (PRM).....	178
VI.1.5.    Toxicidades en pacientes con CCR.....	181
VI.1.6.    Criterios de Seguridad Alertantes y su refinado.....	185
VI.1.7.    Toma de decisiones clínicas.....	189
<b>VI.2. Indicadores de Calidad Asistencial y Seguridad del paciente .</b> .....	<b>191</b>
<b>VII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>197</b>

VIII.ANEXOS.....	201
<b>VIII.1. Aprobación del comité ético .....</b>	<b>201</b>
<b>VIII.2. Protocolos utilizados en CCR .....</b>	<b>202</b>
<b>VIII.3. Ajustes de dosis por tipo de toxicidad y fármaco             antineoplásico.....</b>	<b>207</b>
<b>VIII.4. Encuesta a Profesionales. Validación Asistencial de criterios             estudiados en pacientes con CCR .....</b>	<b>209</b>
IX. Glosario de Términos .....	211
X. Bibliografía .....	215



## I. INTRODUCCIÓN

El tratamiento antineoplásico en el paciente con cáncer es, posiblemente, una de las terapias más difíciles de manejar por su complejidad y por tener que adaptarse a la evolución del paciente <sup>(1)</sup>. De forma genérica, estos tratamientos se clasifican en “activos” (neoadyuvante y adyuvante), cuyo objetivo es curar el cáncer; “de soporte” cuyo objetivo es prevenir, o tratar lo más rápidamente posible los síntomas de la enfermedad, los efectos secundarios causados por el tratamiento, y los problemas psicológicos, sociales y espirituales relacionados con la enfermedad o su tratamiento; y el “paliativo” con el objetivo de aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida haciendo que el paciente se sienta cómodo al final de la vida.

Los regímenes de quimioterapia antineoplásica actuales están asociados a diferentes criterios de individualización de las dosis que, en el marco de las dosis estándar, generan situaciones con diferentes perfiles de toxicidades orgánicas, de diversa naturaleza y gravedad, en función del esquema de tratamiento y del paciente. En general, los pacientes reciben la dosis individualizada respecto a sus características biométricas y situación clínica, y sucede que sobre un 10% de los mismos están sobredosificados y sobre un 30% infradosificados, con riesgo de toxicidad los primeros y riesgo de menor efecto antineoplásico los segundos <sup>(2) (3)</sup>. Estas situaciones pueden explicarse por la condición de pacientes metabolizadores rápidos y lentos de los fármacos administrados. Surge así otra causa para aproximarse a las diferentes incidencias de toxicidad, en particular las hematológicas, además de las originadas por los componentes activos de los esquemas.

Los protocolos de quimioterapia están diseñados para administrar la dosis máxima tolerada del fármaco con el fin de optimizar la muerte del mayor número posible de células cancerígenas en un solo episodio, seguido de un periodo de descanso de varias semanas para permitir la recuperación medular <sup>(4)</sup>. Desde el punto de vista farmacoterapéutico, la mayoría de los esquemas de tratamiento antineoplásico optan por la asociación de varios fármacos, con diferentes mecanismos de acción <sup>(5)</sup>.

En otro orden, los protocolos de quimioterapia o esquemas farmacoterapéuticos (EFT), son complejos al estar conformados por medicamentos de estrecho margen <sup>(6)</sup> que a dosis estándar requieren de alertas que soporten la decisión clínica sobre dosis individualizadas por componente, dosis máximas por ciclo y acumuladas en el tiempo, secuencias y tiempos de administración preestablecidos para cada fármaco, así como controlar el número total de ciclos, o las dosis acumuladas por componente, además de las potenciales reducciones de uno o varios componentes en acuerdo con la respuesta del paciente tras cada ciclo de tratamiento y sus correspondientes medidas de soporte.

La toxicidad en el paciente con cáncer debe ser evaluada en cuanto a gravedad, frecuencia y duración, considerando dos dimensiones: una subjetiva y otra objetiva. Las toxicidades subjetivas son aquellas que ocasionan síntomas que no se relacionan con signos físicos evaluables, ni alteraciones analíticas, debiendo ser valoradas exclusivamente en la visita médica. Las toxicidades objetivas se evalúan, mediante el examen físico o los análisis de laboratorio, por el oncólogo en cada visita del paciente, y/o tras cada ciclo de quimioterapia.

La presencia de toxicidades clínicamente relevantes conduce a la toma de decisiones clínicas estructuradas sobre cuatro variables:

- Ajuste de **dosis** (siguiente ciclo).
- Aumento del período de **tiempo** entre ciclos.
- Utilización de **fármacos o medidas** para tratar o prevenir los efectos adversos.
- **Monitorización** intensiva del paciente con efectos adversos.

Los hospitales, y los profesionales clínicos, necesitan mejorar las medidas de seguridad implementando sistemas más efectivos, y métodos más sensibles, para identificar acontecimientos adversos (AA) de baja frecuencia y alto riesgo en los pacientes en general y, en particular, en los pacientes con cáncer <sup>(7)</sup>. Sin embargo, en algunos tipos de cáncer, determinados AA no siempre se asocian a resultados negativos; un ejemplo paradigmático es la neutropenia que se ha asociado con resultados clínicos favorables (aumento de supervivencia global) en mama, cáncer de ovario y útero, mientras que su ausencia en estos pacientes puede estar asociada con infradosificación y menores beneficios <sup>(8)</sup>.

En este mismo contexto destacar que sigue existiendo en la bibliografía confusión y solapamiento de términos relacionados con los errores de medicación (EM). En concreto en Oncología, la amplitud de los valores sobre EM identificados en el paciente con cáncer indica que no están bien documentados <sup>(9)</sup> de modo que se manejan intervalos diversos y dispersos (del 3% al 20% EM). En un estudio con más de 1.300 pacientes, se registran solo el 20,9 EM por 1.000 pacientes\_día de los que un 30% presentan gravedad potencial de causar daños paciente <sup>(10)</sup> aunque el sistema de prevención implantado llega a prevenir hasta un 99% de los casos.

Los EM ocurren principalmente durante los procesos de prescripción y administración de los tratamientos antineoplásicos <sup>(11)</sup>.

Independientemente de la tasa exacta de AA y EM en el paciente con cáncer, no hay duda respecto al uso seguro de estas terapias los desafíos únicos que se presentan. En consecuencia, es altamente conveniente y prioritario exigir sistemas de seguridad que complemente o superen a los actuales.

Por todo lo sucintamente expuesto hasta aquí, el registro de todos los episodios clínicos en los pacientes con cáncer que conforman la información en salud, se encuentra en un momento de cambio continuo respecto al abandono de los sistemas manuales y la implantación de los sistemas electrónicos. Este cambio, tras un primer y difícil periodo de adopción por el entorno, su adaptación a las circunstancias específicas y la aceptación por los profesionales sanitarios, debe aportar la capacidad de registrar, medir y evaluar la calidad y la seguridad de la asistencia prestada al paciente por el Sistema de Salud responsable de la misma.

Uno de los beneficios más claros de las nuevas tecnologías de la información y comunicación en salud (TIC), a diferencia de la generación anterior de “programas informáticos”, es su orientación al paciente, en vez de a los procesos; es el fomento de la interprofesionalidad e interoperabilidad, en términos de igualdad entre los usuarios finales (médicos, enfermeras y farmacéuticos), y los responsables de su mantenimiento <sup>(12)</sup>.

Las TIC posibilitan mantener un contacto directo en la distancia entre los distintos actores clínicos que pueden estar involucrados en la vigilancia de la salud de cada paciente; pero también los propios pacientes y sus familiares o cuidadores. El empoderamiento del paciente y la medicina participativa son conceptos que se



empezó a aplicar en el sector sanitario hace unos años. Hace referencia a la asunción de un rol activo del paciente respecto a la gestión de su propia salud, en contra al papel pasivo tradicionalmente adoptado, compartiendo con los profesionales sanitarios la toma de decisiones. Un paciente bien informado y responsable mejoraría el sistema, ya que haciéndolo de la forma adecuada permite personalizar en mayor medida los tratamientos, adaptarse a las condiciones específicas de su vida y aumentar la seguridad de las actuaciones; lo cual supone una mejora en el servicio, que gracias al avance de la tecnología, no supone un coste extra. Para ello se necesita disponer de un sistema adaptado a tal fin, con herramientas tecnológicas basadas en la comunicación; de modo que el paciente cuente con la información necesaria, la entienda correctamente, siga los tratamientos de forma autónoma en la medida de lo posible y reporte adecuadamente cualquier incidencia; pero que también le permita exponer sus necesidades y opiniones para participar de la propia evolución y mejora de la atención sanitaria.

En esta línea, distintas instituciones han implicado al paciente el registro de sus propios resultados en salud (patient reported outcome measures “PROMs”). En Inglaterra estos registros son utilizados para el seguimiento de los pacientes tras cirugía <sup>(13)</sup>. En los Países Bajos, la unidad de Oncología está utilizando aplicaciones web y móvil para controlar la calidad de vida de los niños con cáncer <sup>(14)</sup>. En Estados Unidos el registro de los resultados en salud por 17.000 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal ha mejorado las tasas de remisión del 55 % al 77 % <sup>(15)</sup>. La implicación del paciente en el registro de los resultados en salud ha mejora la comunicación, aceptación y adherencia de los tratamiento, especialmente en enfermedades crónicas <sup>(16) (17)</sup>.

Este cambio pasa por la medida del valor real añadido que las TIC puede aportar. Para que las TIC alcancen la dimensión referida, es condición y “estrategia metodológica” básica, que dispongan de procedimientos integrados de medida y mejora de la seguridad del paciente; esta característica exige que las TIC tengan acceso fácil a sistemas electrónicos de alertas, y faciliten la toma de decisiones clínicas; se trata de que no interrumpan de manera continuada a los profesionales. Esta condición se presenta cuando los criterios sobre los que se soportan las alertas no están validados, mejor externamente, ni consensuados en cuanto al valor que añaden al proceso de toma de decisiones clínicas.

En resumen, se trata de encontrar el equilibrio entre el número de alertas sin riesgo para el paciente y que no interrumpen al profesional en la toma de decisiones clínicas, y el disparo en pantalla a tiempo real de alertas que exigen del profesional una revisión de la decisión clínica tomada; el objetivo es evitar reiteraciones y fatiga en su intervención <sup>(18)</sup>.

En esta línea, la ASHP acaba de publicar <sup>(9)</sup> directrices sobre seguridad en Quimioterapia en las que destaca la importancia del apoyo activo a los profesionales, en el momento de las decisiones clínicas, fundamentado en alertas que incluyan límites de seguridad del paciente. Igualmente, la AHRQ en mayo 2015 <sup>(19)</sup> emite un informe sobre Seguridad y alertas, en el que destaca la importancia de aumentar la especificidad de las mismas para reducir, e incluso eliminar, las alertas clínicamente insignificantes. En este último estudio <sup>(19)</sup> se recoge la situación vivida por los profesionales de una Unidad de Cuidados Intensivos en relación al sistema de alertas implantado ya que emitía hasta 187 señales por paciente y día.

Actualmente no se dispone de directrices para establecer estándares de validación por lo que el número de señales emitidas por estos sistemas de soporte a la decisión clínica, no debe ser métrica para establecer el éxito o fracaso de una alerta. La AHRQ aconseja adaptar las alertas a las características del paciente y establecer “clusters” críticos de indicadores fisiológicos integrados, como sería incorporar los resultados de las pruebas de función renal en el sistema de alerta para se activen sólo en pacientes con alto riesgo de nefrotoxicidad. En el estado del arte de este importante tema subyace la gran dificultad de establecer reglas de aplicación universal para el soporte a la decisión clínica, porque incluso en situaciones de criterios seleccionados, específicos, y con refinado continuo, pueden ser necesarios meses e incluso años para alcanzar un estándar de referencia.

La presente Tesis Doctoral se focaliza en la monitorización y manejo de la toxicidad objetiva en los pacientes con cáncer colon rectal (CCR), estableciendo tres Periodos de estudio en cinco años de seguimiento, diferenciando los grupos de estudio y control de los criterios establecidos para emitir señales alertantes. Estos criterios alertantes están basados en agrupaciones de medidas de control analítico, tipo de tratamiento y variables antropométricas que se validan previamente a la prescripción, preparación y administración del correspondiente tratamiento de quimioterapia al paciente.

Los resultados, en este caso señales de alerta para los profesionales que atienden al paciente, se analizaron conjuntamente con los Servicios de Oncología Médica y Farmacia del Hospital Universitario Dr. Peset desde una cultura interprofesional. Su finalidad ha sido consensuar todas las intervenciones para establecer criterios de prevención de riesgo, su refinado continuo, y hacer visibles

electrónicamente en la TIC utilizada (Farmis®\_Oncofarm® de I.M.F, Valencia. España), los soportes propuestos a las tomas de decisiones en el paciente con CCR.

Esta Introducción ha tratado de exponer de manera sucinta La problemática actual que se plantea en la seguridad de los pacientes con CCR, la necesidad de su abordaje y manera de plantear e implantar una solución que de soporte al profesional clínico ante situaciones con potencialidad de riesgo para este tipo de pacientes.

Las innovaciones planteadas e implantadas aportan valor clínico (mayor seguridad del paciente) y eficiencia al sistema (reducción de costes) que creemos recogen los Objetivos planteados en esta Memoria de Tesis Doctoral.

## **II. OBJETIVOS**

### **A. Primarios**

1. Definir criterios biométricos y farmacoterapéuticos para la prevención de morbilidad en pacientes con cáncer colorrectal utilizando la señalización electrónica de situaciones alertantes de riesgo.
2. Cuantificar la mejora en la seguridad del paciente con cáncer colorrectal mediante la reducción de episodios de toxicidad.
3. Propuesta para cuantificar el valor añadido de un Sistema Centinela de Seguridad Clínica.

### **B. Secundarios**

1. Evaluar la calidad asistencial, en términos de minimización de costes, respecto a la disponibilidad temprana de señales alertantes con potencial oportunidad de mejora en los tratamientos de los pacientes con cáncer colorrectal.



### III. ANTECEDENTES

La organización mundial de la salud (OMS) define *Cáncer* como un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; también se habla de «tumores malignos» o «neoplasias malignas». Este conjunto de enfermedades tiene en común una proliferación celular anormal que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, proceso conocido como metástasis.

El cáncer es la enfermedad más temida por la Sociedad según la encuesta realizada por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) en 2007, temor confirmado por sondeos europeos similares <sup>(20)</sup>. Hoy hay unos 30 millones de enfermos de cáncer en todo el mundo, constituyendo una de las principales causas de morbi-mortalidad del mundo, con aproximadamente 8,2 millones de muertes relacionadas con tumores en el año 2012 de acuerdo con los datos proporcionados por la OMS.

En la Tabla 1 se muestra la incidencia de cáncer en España por edad en 2012 y predicción para 2020. Se detectaron 196.902 nuevos casos en 2008, 215.534 en 2012 (un 9,6% más) ,alrededor de 2/3 partes en pacientes  $\geq 65$  años, con una tasa estandarizada por edad de 215,5 casos por 100.000 habitantes por año, y un riesgo de presentar cáncer antes de los 75 años de 25,1% <sup>(21)</sup>.

La predicción para 2020 era de 246.713 casos, con un crecimiento de nuevos casos que se produce en mayor medida a costa de la población  $\geq 65$  años.

Tabla 1. Estimación de la incidencia cáncer (excluyendo tumores cutáneos no melanoma) en España en 2012 y predicción para 2020, por grupos de edad y sexo.

Año	Número estimado de nuevos casos	Hombre	Mujer	Ambos sexos
2012	Todas las edades	128.550	86.984	215.534
	< 65 años	46.202	39.225	85.427
	$\geq 65$ años	82.348	47.759	130.107
2020	Todas las edades	148.998	97.715	246.713
	< 65 años	54.031	43.251	97.282
	$\geq 65$ años	94.967	54.464	149.431

GLOBOCAN 2012 (IARC) - 14.1.2016

Las predicciones poblacionales fueron realizadas por el proyecto GLOBOCAN a partir de la revisión 2012, perspectivas población mundial, Naciones Unidas.

No obstante, esta cifra ya ha sido superada por los datos publicados en enero de 2017 por REDECAN <sup>(22)</sup>, obtenidos aplicando los ratios de incidencia/mortalidad a las estimaciones nacionales de mortalidad. De acuerdo con estos datos, el número total de nuevos casos de cáncer en España en 2015 fue de 247.771 (148.827 en varones y 98.944 en mujeres).

El crecimiento de la población y su envejecimiento, en España una de cada seis personas tiene más de 65 años, explicarían fundamentalmente este incremento.



Se reconocen al menos 280 tipos distintos de cáncer, y es esta diversidad la que hace más difícil la búsqueda de su curación. Cada tipo de cáncer es distinto en cuanto a su pronóstico y tratamiento, según los tejidos donde se origine y las partes del organismo que invada. De todos ellos, los de mayor incidencia a nivel mundial son el cáncer de pulmón, el de mama, el colorrectal, el de estómago y el de próstata. Tal y como se identifica en la Tabla 2, el cáncer Colorrectal, objetivo de estudio en la presente Tesis Doctoral, es el diagnóstico con mayor incidencia en España en el año 2012, si agrupamos por sexo se sitúa en segundo lugar en mujeres y hombres <sup>(22)</sup>.

Tabla 2. Cinco localizaciones de cáncer más frecuentes en España 2015 <sup>(22)</sup>

	Diagnóstico tumoral (Nº casos)					
	Ambos Sexos		Hombre		Mujeres	
1º	<b>colo-recto</b>	(41.441)	próstata	(33.370)	mama	(27.747)
2º	próstata	(33.370)	<b>colo-recto</b>	(24.764)	<b>colo-recto</b>	(16.677)
3º	pulmón	(28.347)	pulmón	(22.430)	cuerpo uterino	(6.160)
4º	mama	(27.747)	vejiga	(17.439)	pulmón	(5.917)
5º	vejiga	(21.093)	estómago	(5.150)	vejiga	(3.654)

En 2014 Malvezzi y colaboradores publican en *Annals of Oncology* las predicciones de la mortalidad por cáncer en Europa <sup>(23)</sup> aplicando modelos logarítmicos a bases de datos de población y de mortalidad de la OMS, estimando el número de muertes y las tasas de mortalidad (globales) estandarizadas por edad (ASRs) en 2014 para todos los cánceres y para cánceres seleccionados.

El número de muertes por cáncer previstas en la Unión Europea (UE) durante 2014 es 1.323.600 (56 % hombres y 44% mujeres). Entre 2009 y 2014, se predice una caída de las tasas ASRs de todos los cánceres del 6%. Las ASRs por

100.000 pacientes son 6,6 hombres y 2,9 mujeres para cáncer de estómago; 16,7 hombres y 9,5 mujeres para cáncer colorrectal; 8,0 hombres y 5,5 mujeres para cáncer de páncreas; 37,1 hombres y 13,9 mujeres para cáncer de pulmón; 10,5 hombres para cáncer de próstata; 14,6 mujeres para cáncer de mama, y 4,7 para cáncer de útero; y 4,2 y 2,6 para leucemia. Las tendencias recientes son favorables, esto se traduce a una reducción del 26% en hombres y un 20% en mujeres respecto a la tasa máxima, evitando más de 250.000 muertes en 2014, excepto para cáncer de páncreas en ambos sexos y de pulmón en mujeres.

Las tasas de supervivencia por cáncer a 5 y 10 años han aumentado durante las últimas décadas y, por término medio, se estima que más del 46% de los pacientes diagnosticados de cáncer sobrevivirán más de diez años tras ser diagnosticados, aunque esto depende del tipo de cáncer y del país. La investigación constante en la lucha contra esta enfermedad, los avances en los tratamientos, con la incorporación de terapias personalizadas (fármacos biológicos que responden al perfil genético del paciente) ha hecho que el número de fallecimientos bajara hasta 2012.

En 2012, el número de muertes fue de 102.762 casos (3/4 partes con  $\geq 65$  años), con una tasa estandarizada por edad de 98,1 casos por 100.000 habitantes por año, y un riesgo de fallecer por cáncer antes de los 75 años de 10,2%. La predicción para 2015 es de 108.390 muertes por cáncer, con un crecimiento mayor para la población  $\geq 65$  años.

La OMS en su Informe Mundial del Cáncer 2014, incide en que alrededor de 1/3 de las muertes por cáncer son debidas a causas evitables, incluyendo el tabaco (responsable de hasta un 33% de los tumores a nivel global), las infecciones (responsables de un 18% de los tumores fundamentalmente en los países en vías

de desarrollo) y el alcohol (responsable de hasta un 12% de los tumores en el mundo) como factores de riesgo más importantes. Además, el *Global Cancer Observatory* (GCO) <sup>(24)</sup> publica en el año 2017 los casos de cáncer relacionados con la obesidad como factor de riesgo.

Todo programa de diagnóstico y tratamiento del cáncer se plantea como principales objetivos curar o prolongar la vida de los pacientes, y garantizar la mejor calidad de vida posible. La finalidad de cualquier terapéutica antineoplásica se fundamenta en obtener el máximo beneficio con los mínimos efectos adversos y al menor coste posible <sup>(25)</sup> .

### **III.1. Tratamiento antineoplásico**

Las opciones de tratamientos para el cáncer dependen, en general, del tipo y estadio del mismo, de los efectos secundarios posibles, así como de las preferencias del paciente, su estado de salud general y los costes del tratamiento.

En la actualidad la complejidad de las enfermedades oncológicas deriva en la necesidad del trabajo coordinado y esfuerzo cooperativo de distintas especialidades médicas y profesionales de la salud, para crear un plan de tratamiento integral del paciente que combine distintos tipos de tratamientos.

Los procedimientos terapéuticos utilizados solos o en combinación para el cáncer incluyen:

- a. La **cirugía**, extirpación del tumor y el tejido circundante durante una operación. Es el tratamiento primario para muchos tipos de cáncer, y algunos de ellos pueden eliminarse por completo con cirugía solamente.

- b. La **radioterapia**, uso de rayos X u otras partículas con alta potencia en una cantidad específica que se administran en un plazo de tiempo determinado para matar las células cancerosas. Los objetivos de la radioterapia incluyen disminuir el tamaño del tumor antes de la cirugía, evitar que el tumor reaparezca después de la cirugía, eliminar las células cancerosas en otras partes del cuerpo y aliviar el dolor.
  
- c. La **quimioterapia**, uso de fármacos o combinaciones en una cantidad específica de ciclos que se administran en un plazo de tiempo determinado (periodicidad) para destruir las células cancerosas, generalmente al inhibir su capacidad para proliferar y dividirse.
  
- d. La **terapia dirigida** con moléculas pequeñas (ejemplo: imatinib) es un tratamiento que apunta a los oncogenes o las proteínas específicos de un tumor, o a las condiciones del tejido que contribuyen al crecimiento y la supervivencia del cáncer. Con la tecnología actual, es más exitoso suprimir el efecto de oncogenes que recuperar la pérdida de función de los supresores, por lo que las terapias dirigidas que están surgiendo actúan inhibiendo oncogenes. Este tipo de tratamiento inhibe la proliferación y diseminación de las células cancerosas, y, a la vez, limita el daño a las células normales, lo que habitualmente produce menos efectos secundarios en comparación con otros medicamentos para el cáncer (terapia tradicional).
  
- e. La **inmunoterapia** (terapia biológica) ayuda a estimular las defensas naturales del cuerpo para combatir el cáncer. Este tratamiento utiliza materiales producidos por el cuerpo o fabricados en un laboratorio para reforzar, dirigirse a, o restaurar la función del sistema inmunitario.

- f. La **terapia hormonal** trata el cáncer mediante la reducción de la cantidad de hormonas del cuerpo. Habitualmente, se la utiliza para el tratamiento del cáncer de próstata, de mama, de tiroides y del sistema reproductivo.
- g. **Trasplante de médula ósea**, procedimiento en el cual la médula ósea enferma se reemplaza por células altamente especializadas, llamadas células madre hematopoyéticas.

Esta pléyade de terapias pueden utilizarse solas o en combinación con otros tratamientos para establecer la estrategia o plan terapéutico a seguir en el paciente oncológico. En general el tratamiento en el paciente con cáncer es, posiblemente, una de las terapias más difíciles porque sus **tratamientos** y **objetivos** son más dinámicos que en el resto de patologías, al tener que adaptarse a su evolución <sup>(26)</sup>.

De forma genérica se agrupan en:

1. **Tratamiento activo**, cuyo objetivo es curar el cáncer.
  - a. Neoadyuvante
  - b. Adyuvante
2. **Tratamiento de soporte** cuyo objetivo es prevenir o tratar, lo más rápidamente posible, los síntomas de la enfermedad, los efectos secundarios causados por el tratamiento, y los problemas psicológicos, sociales y espirituales relacionados con la enfermedad o su tratamiento.
3. **Tratamiento paliativo**:
  - a. Objetivo I (**apoyo**): aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente.

- b. **Objetivo II (no curativo):** hacer que el paciente se sienta cómodo al final de la vida.

La presente Tesis Doctoral se centra en el seguimiento y monitorización de pacientes con efectos adversos asociados al tratamiento parenteral tras quimioterapia establecida <sup>(27)</sup> en diagnóstico de neoplasia maligna de colon y/o recto, independientemente de la indicación.

### **III.1.1. Complejidad de los Tratamientos Antineoplásicos**

La asistencia en Oncología es, en general, más compleja que en otras especialidades. Se estima que alrededor del 25 % de los pacientes diagnosticados de cáncer recibirán quimioterapia en un año, aumentando a un 40 % en los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal (CCR) <sup>(28)</sup>.

Desde el punto de vista farmacoterapéutico, la mayoría de los medicamentos antineoplásicos tienen un estrecho margen respecto al ámbito de dosis seguras y eficaces <sup>(6)</sup>. Adicionalmente, en la mayoría de los tratamientos se opta por la asociación de varios antineoplásicos, que actúan con diferentes mecanismos de acción, dando lugar a protocolos de quimioterapia <sup>(27)</sup>. Esta asociación de quimioterápicos da lugar a esquemas farmacoterapéuticos (EFT) complejos por las distintas combinaciones de dosis, las alertas de dosis máximas por ciclo y dosis acumuladas en el tiempo, orden o secuencia y tiempos establecidos de administración de cada fármaco, así como el número total de ciclos, o dosis acumuladas por componente, además de las potenciales reducciones de uno o varios componentes en acuerdo con la respuesta del paciente tras cada ciclo de tratamiento. Los protocolos de quimioterapia parenteral están diseñados para administrar la dosis máxima tolerada del fármaco para optimizar la muerte de

células cancerígenas en un solo episodio, seguido de un periodo de descanso de varias semanas para permitir la recuperación medular<sup>(29)</sup>.

La dosificación de los fármacos va a depender de diversos factores como el tipo de esquema, diagnóstico, indicación, criterio posológico para individualizar la dosis, vía de administración, y sistema de administración, dando lugar a que un mismo fármaco pueda tener varias formas de dosificación, preparación y administración. Las dosis de cada fármaco y frecuencia de administración (ciclos) son individualizados para cada paciente en función de su antropometría (peso, superficie corporal, área bajo la curva (AUC)), biometría y situación (insuficiencia renal, hepática, edad...).

La combinación de todos estos factores da lugar múltiples adecuaciones y cálculos para realizar la prescripción, preparación y administración individualizada de los tratamientos citotóxicos para cada paciente siendo tratamientos de riesgo, generadores de efectos adversos con consecuencias graves entre las que destaca el alcanzar hasta un 23% de invalidez permanente para los pacientes<sup>(30)</sup>.

La asistencia de la Oncología, en su conjunto, responde a características excepcionales de complejidad, alta velocidad de cambio de esquemas de tratamiento ya que se encuentra estrechamente ligada a la innovación biocientífica y tecnológica; estos aspectos exigen al profesional relacionado con la Oncología a una actualización terapéutica constante.

### **III.1.2. Toxicidades derivadas del tratamiento**

Los antineoplásicos ejercen su acción sobre las células cancerígenas, derivadas de células sanas, y que comparten con éstas procesos metabólicos y funcionales, por lo que cualquier fármaco que actúe sobre las mismas también lo

hará, en mayor o menor grado, sobre todas las demás células del organismo. De ahí que los tratamientos quimioterápicos asocian una serie de efectos adversos más o menos graves, sobre el resto del organismo que son los denominados acontecimientos adversos por medicamentos (AAM).

Las células más afectadas por el efecto antineoplásico de la quimioterapia son aquellas que comparten características con las células tumorales, especialmente la multiplicación celular a gran velocidad, como son las de los folículos pilosos, de la médula ósea, el tubo digestivo y el sistema reproductor.

En la actualidad el perfil de seguridad parece haber mejorado potencialmente con los nuevos agentes diana-específicos, comparados con la quimioterapia tradicional donde se observa una menor toxicidad debido a que presentan una mayor selectividad por el tejido tumoral que por el tejido sano. Este hecho ha propiciado el amplio desarrollo de estos agentes y su uso, cada vez más frecuente, en la práctica clínica diaria. Aun así, a pesar de la alta selectividad de los nuevos agentes biológicos diana-específicos por las células tumorales, su espectro de toxicidad, el rango de gravedad de ésta, los posibles efectos adversos derivados de un uso prolongado y el manejo de los mismos comienza a poner en duda tal temprana evidencia <sup>(31) (32) (33)</sup>.



La toxicidad asociada al tratamiento quimioterápico en general, es un aspecto muy importante, principalmente, por la influencia negativa que ejerce sobre la calidad de vida de los pacientes, así como el riesgo vital que puede suponer en algunas circunstancias. Muchos de los efectos tóxicos pueden ser evitados o minimizados mediante una exhaustiva evaluación tras cada ciclo de quimioterapia.

La toxicidad debe ser evaluada en cuanto a gravedad, frecuencia y duración, teniendo en cuenta que tiene dos dimensiones una subjetiva y otra objetiva. Las toxicidades subjetivas son aquellas que ocasionan síntomas que no se relacionan con signos físicos evaluables ni alteraciones analíticas, debiendo ser valoradas exclusivamente en la visita médica. Las toxicidades objetivas se evalúan mediante el examen físico o los análisis de laboratorio. En la presente Tesis Doctoral nos vamos a centrar en la monitorización y manejo de la **toxicidad objetiva** medida mediante control analítico previa administración del tratamiento de quimioterapia.

Existen diferentes clasificaciones para la gradación de la toxicidad, siendo los más empleados: los del NCI <sup>(34)</sup>, ECOG <sup>(35)</sup> u OMS <sup>(36)</sup>. En el hospital a estudio, dónde se han tratado a los pacientes incluidos, se utilizan los criterios comunes de registro de efectos adversos (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) en su versión 4 <sup>(34)</sup>, clasificación que atiende a la severidad y la afectación de los diferentes órganos o sistemas.

Las toxicidades son evaluadas por el oncólogo en cada visita del paciente, y/o tras cada ciclo de quimioterapia; aquellas toxicidades clínicamente relevantes conducen a decisiones clínicas estructuradas en los siguientes apartados:

- Ajuste de **dosis** en los siguientes ciclos.
- Aumento del período de **tiempo** entre ciclos.

- Utilización de **fármacos o medidas** para tratar o prevenir los efectos adversos.
- **Monitorización** intensiva de los pacientes con efectos adversos.

### III.1.3. Toxicidad hematológica

La mayoría de antineoplásicos utilizados en la actualidad producen disminución de las células sanguíneas, al actuar sobre la maduración y proliferación de sus células precursoras. En este proceso de mielosupresión, el tiempo y duración depende no sólo del EFT (fármacos, dosis, duración, vía de administración), sino también del paciente (edad, estado nutricional, funcionamiento de la médula) y de tratamientos previos.

La toxicidad sobre las células hematopoyéticas se presenta de distinta forma clínica y significado en función de las células sanguíneas que disminuyan, así tendremos:

- **Neutropenia** (disminución de la cifra de neutrófilos).
- **Leucopenia** (disminución de la cifra de glóbulos blancos o leucocitos).
- **Anemia** (disminución de la cifra de glóbulos rojos o hematíes).
- **Trombopenia** o plaquetopenia (disminución de la cifra de plaquetas).
- **Aplasia medular** (cuando disminuyen todas las células sanguíneas).

Este proceso se manifiesta entre la primera y la tercera semana tras el tratamiento, y en función de su gravedad, puede afectar de manera importante la calidad de vida de los pacientes, precisando en ocasiones retrasar los tratamientos o incluso modificarlos.

### III.1.3.1. Neutropenia

La **neutropenia** es una de las complicaciones más frecuentes asociadas a los tratamientos de enfermedades oncohematológicas y uno de los principales factores de riesgo para la infección en estos pacientes.

El manejo del paciente neutropénico constituye uno de los pilares fundamentales del tratamiento de soporte del paciente oncohematológico, con repercusión en la aumento de supervivencia y mejora de la calidad de vida de estos pacientes<sup>(37)</sup>.

Se diagnóstica cuando la reducción del número absoluto de neutrófilos (medido como el número de células por  $10^9/l$ ), desciende a valores por debajo de 2 desviaciones estándar de la media de la población. En la Tabla 3. Escala CTCAE para efecto adverso Neutropenia . se detalla el grado de neutropenia según la escala CTCAE (Common Toxicity Criteria versión 4) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI)<sup>(34)</sup>.

Tabla 3. Escala CTCAE para efecto adverso Neutropenia<sup>(34)</sup>.

Efecto Adverso	Grado			
	1	2	3	4
Disminución del número de Neutrófilos absolutos (x $10^9 /L$ )	<2–1,5	<1,5–1,0	<1,0-0,5	<0,5

Los pacientes con valores  $< 0,5 \times 10^9/l$ , o bien  $< 1,0 \times 10^9/l$  con previsión de caída a  $< 0,5 \times 10^9/l$ , presentan un aumento significativo del riesgo de infección.

### III.1.3.2. Anemia

La **anemia** es una de las toxicidades relativamente frecuente en los pacientes con cáncer, aunque su etiología suele ser multifactorial. En general las causas pueden deberse al propio tumor o ser secundarias al tratamiento recibido por el paciente.

La OMS define la anemia como cifras menores de 13 g/dl de hemoglobina (Hb) en varones y de 12 g/dl en el caso de mujeres, aceptando como valores normales hasta 11 g/dl en el caso de pacientes oncológicos. En cuanto a su intensidad, será leve-moderada entre valores de 8-12 g/dl y se considerara grave con valores inferiores a 8 g/dl <sup>(38)</sup>.

La incidencia de anemia es alta entre los pacientes con cáncer, siendo de un 39 % en el momento del diagnóstico y un 13 % desarrollará anemia durante el curso de su enfermedad y tratamiento <sup>(39)</sup>. La prevalencia de la anemia en pacientes con cáncer es del 77% en varones y 68% en mujeres <sup>(40)</sup>. Es por lo tanto un síndrome muy frecuente en cuanto al número de pacientes afectados y muy invalidante en la clínica que provoca en los enfermos.

La sintomatología que el paciente presenta va a depender tanto del nivel de hemoglobina como de la velocidad de instauración de la anemia y además de los síntomas propios del tumor que la provoca. Destacan la astenia, anorexia, debilidad, disnea de esfuerzo, taquicardia, edemas periféricos, mareos, cefalea, somnolencia, insuficiencia coronaria y vascular.

Es necesario establecer una correcta indicación para el inicio del tratamiento de estos pacientes, y tanto la sociedad oncológica americana, como la europea, han publicado unas guías clínicas con los mismos criterios para su uso y

tratamiento. Estará indicada su utilización en aquellos pacientes que sigan tratamiento quimioterápico, tengan Hb < 10 g/dl y su pronóstico vital sea superior a 2 meses<sup>(41)</sup>.

### III.1.3.3. Trombopenia

La **trombopenia** (disminución del recuento sanguíneo de plaquetas por debajo de 100.000-150.000/l) es la principal complicación clínica la hemorragia que puede llegar a ser mortal, aunque normalmente no se producen complicaciones hemorrágicas importantes con recuentos superiores a 20.000/l.

Cuando existe trombopenia y dependiendo de su grado de severidad se encuentra indicada la transfusión profiláctica de plaquetas en los siguientes casos:

- Pacientes con leucemia aguda o trasplante de médula ósea y Plaquetas < 10 x 10<sup>9</sup>/l o 10- 20 x 10<sup>9</sup>/l si existe sangrado, fiebre, mucositis severa, anormalidades de la coagulación, hiperleucocitosis.
- En pacientes con tumores sólidos se transfunden profilácticamente con cifras <10.000/l pero en tumores de vejiga o tumores necróticos puede ser necesario realizarlo con cifras de <20.000/l
- Si existe urgencia quirúrgica o es necesario realizar procedimientos diagnósticos invasivos se realizará transfusión profiláctica si la cifra es <50.000/l.

### **III.1.4. Toxicidad hepática**

El hígado es el sitio más común de metástasis en pacientes con CCR primario, se presenta entre 10 al 20% de los pacientes sometidos a cirugía <sup>(42)</sup> <sup>(43)</sup>. De los pacientes con metástasis hepáticas colorrectales aproximadamente el 80 % presentan enfermedad no resecable, por ello la quimioterapia sistémica representa el principal procedimiento terapéutico. Los antiangiogénicos como el Bevacizumab, Sunitinib, Sorafenib e Imatinib, pueden producir elevación de cifras de transaminasas, y a veces, hepatotoxicidad limitante de dosis. El mecanismo fisiopatológico no está totalmente estudiado, pero ante cualquier grado 3 o 4 de hipertransaminasemia es obligatorio interrumpir el tratamiento, casi siempre son hipertransaminasemias reversibles, y en caso de proseguir el tratamiento se requerirá reducción de dosis del fármaco causante.

En el caso específico de pacientes con CCR la resección curativa de las metástasis hepáticas está asociada a mejores tasas de supervivencia global, convirtiendo a la resección completa en un objetivo de tratamiento para muchos pacientes. La incorporación de nuevos esquemas de quimioterapia más efectivos ha prolongado la supervivencia en aquellos pacientes con enfermedad avanzada y ha aumentado el número de pacientes susceptibles de tratamiento quirúrgico. Sin embargo, existe preocupación acerca del impacto negativo que pudiera tener el daño hepático secundario a quimioterapia en la posibilidad de ofrecer tratamiento potencialmente curativo, y que pudiera aumentar la morbilidad en algunos pacientes. Formas específicas de daño hepático se han asociado con varios esquemas de quimioterapia, incluyendo esteatosis y esteatohepatitis con el uso prolongado de fluorouracilo e irinotecán; y daño sinusoidal con tratamientos basados en oxaliplatino <sup>(44)</sup> <sup>(45)</sup> <sup>(46)</sup>.

### III.1.5. Insuficiencia y toxicidad renal

La indicación de quimioterapia en pacientes con deterioro de la función renal plantea dificultades al oncólogo médico. Si bien la prescripción a pacientes con insuficiencia renal conlleva seguir ciertos principios para el ajuste del tratamiento, el estrecho margen terapéutico de los agentes antineoplásicos obliga a establecer consideraciones especiales.

El deterioro de la función renal favorece a la acumulación de fármacos cuya principal vía de eliminación es renal con el consiguiente riesgo de toxicidad. Para ajustar su posología, se debe conocer la función renal y cuánto contribuye ésta en la eliminación total del fármaco.

El ajuste de la posología debe tener en cuenta factores dependientes del paciente y del fármaco<sup>(47)</sup>:

- **Paciente:** la función renal será el determinante del ajuste. Se debe considerar el ajuste de dosis siempre que el aclaramiento de creatinina (CLcr) sea menor a 50 ml /minuto. El CLcr se puede estimar a través de la creatinina sérica mediante la fórmula de Cockcroft-Gault<sup>(48)</sup>.

Fórmula de Cockcroft-Gault
$\text{Clcr} = ((140 - \text{Edad}) \times \text{Peso} / 72 \times \text{Cr})$ <p style="text-align: center;">x 0,85 si es mujer</p> <p>Siendo P = peso en Kg y Cr= creatinina plasmática mg/dL</p>

- **Fármaco:** en la Tabla 4 se recogen los fármacos antineoplásicos que requieren ajuste de dosis para insuficiencia renal, son aquellos en que la excreción renal es su mecanismo principal de eliminación <sup>(49)</sup>.

Tabla 4. Ajuste de dosis de Antineoplásicos en insuficiencia renal <sup>(49)</sup>.

Fármaco	Dosis FR normal	Método	Ajuste para insuficiencia renal Aclaramiento de creatinina			Suplemento HD
			100-50 ml/min	50-10 ml/min	< 10 ml/min	
Altetramina	150-200 mg	D	100%	100%	100%	-
Azatioprina	1,5-2,5 mg	D	100%	75%	50%	50%
Bleomicina	10-20 U/m <sup>2</sup>	D	100%	75%	50%	50%
Busulfán	4-8 mg	D	100%	100%	100%	100%
Carboplatino	360 mg/m <sup>2</sup>	D	100%	50%	25%	50%
Carmustina	150-200 mg/m <sup>2</sup>	D	No hay datos	No hay datos	Evitar	Evitar
Clorambucilo	0,1 mg/kg	D	100%	75%	50%	50%
Cisplatino	20-50 mg/m <sup>2</sup>	D	100%	75%	50%	75%
Cladribina	0,1 mg/kg	D	100%	75%	50%	-
Ciclofosfamida	1-5 mg/kg	D	100%	100%	75%	100%
Citarabina	100-200 mg/m <sup>2</sup>	D	100%	100%	100%	100%
Daunorubicina	40-45 mg/m <sup>2</sup>	D	100%	100%	100%	-
Doxorubicina	60-75 mg/m <sup>2</sup>	D	100%	100%	100%	-
Epirubicina	50 mg/m <sup>2</sup>	D	100%	100%	100%	-



Tabla 4. Ajuste de dosis de Antineoplásicos en insuficiencia renal (cont) <sup>(49)</sup>.

Fármaco	Dosis FR normal	Método	Ajuste para insuficiencia renal Aclaramiento de creatinina			Suplemento HD
			100-50 ml/min	50-10 ml/min	< 10 ml/min	
Etopósido	35-100 mg/m <sup>2</sup>	D	100%	75%	50%	-
Fludarabina	25-50 mg/m <sup>2</sup>	D	100%	75%	50%	-
Fluorouracilo	12 mg/kg	D	100%	100%	100%	100%
Flutamida	150 mg	D	100%	100%	100%	-
Hidroxiurea	20-30 mg/kg	D	100%	50%	20%	50%
Idarubicina	10-12 mg/m <sup>2</sup>	D	100%	75%	50%	Evitar
Ifosfamida	1,2 g/m <sup>2</sup>	D	100%	100%	75%	75%
Melfalán	6,0 mg	D	100%	75%	50%	75%
Metotrexato	15 mg/día a 12 g/m <sup>2</sup>	D	100%	50%	Evitar	50%
Mitomicina C	20 mg/m <sup>2</sup>	D	100%	100%	75%	-
Mitoxantrona	10-15 mg/m <sup>2</sup>	D	100%	100%	100%	100%
Nitrosoureas	Variable	D	100%	75%	50-25%	-
Paclitaxel	100-200 mg/m <sup>2</sup>	D	100%	100%	100%	-
Plicamicina	25-30 µg/kg	D	100%	75%	50%	-
Estreptozocina	500 mg/m <sup>2</sup>	D	100%	75%	50%	No hay datos
Tamoxifeno	10-20 mg	D	100%	100%	100%	100%

El fármaco que, principalmente, se asocia a la insuficiencia renal aguda es el Cisplatino. Cerca del 35% de los pacientes desarrollan una insuficiencia renal leve y reversible tras el primer ciclo de quimioterapia con cisplatino.

La incidencia y gravedad puede incrementarse en los ciclos posteriores. Si no se controla de forma adecuada y sobre todo si no se previene su aparición, puede desarrollarse una toxicidad severa que desencadene un fracaso renal agudo, requiriendo diálisis. Aunque suele recuperarse, puede quedar algún grado de disfunción renal.

En cuanto a anticuerpos monoclonales, como el bevcizumab utilizado en pacientes con CCR, produce albuminuria en un 10 – 20 % y, en ocasiones, causa síndrome nefrótico. Los factores asociados con la incidencia y la magnitud de la proteinuria son desconocidos.

La mejor manera de controlar esta toxicidad es la prevención, para ello es necesaria la realización de analíticas previas a la quimioterapia que confirmen una buena función renal del paciente.

Tras esta revisión genérica, avanzamos en la puesta del tema objetivo centrándonos en el CCR.

### III.2. Cáncer colorrectal

El intestino grueso se divide en colon y recto. A su vez, el colon se suele subdividir en cuatro tramos, Figura 1:

- Ascendente
- Transverso
- Descendente
- Sigma



Figura 1. Anatomía del aparato digestivo inferior (*National Cancer Institute*). (50)

### III.2.1. Epidemiología

El CCR provoca el 9% de las muertes por cáncer, segunda tras el cáncer de pulmón en los Estados Unidos (51). En 2006 hubo 412.900 nuevos casos de CCR en Europa. Esto corresponde al 12,9% de todos los casos de cáncer. El CCR fue responsable de 217.400 muertes en Europa en 2006, representando el 12,2% de todas las muertes por cáncer.

En España, la mortalidad inducida por CCR en el año 2009 fue de 5.873 mujeres y 8.365 hombres (en total, 10.846 de colon y 1.293 de recto) (52). Según datos calculados por la SEOM, representados en la

Figura 2, más de 220.000 personas serán diagnosticadas de cáncer en España en el año 2015, siendo el tipo de cáncer con mayor incidencia el cáncer colorrectal.

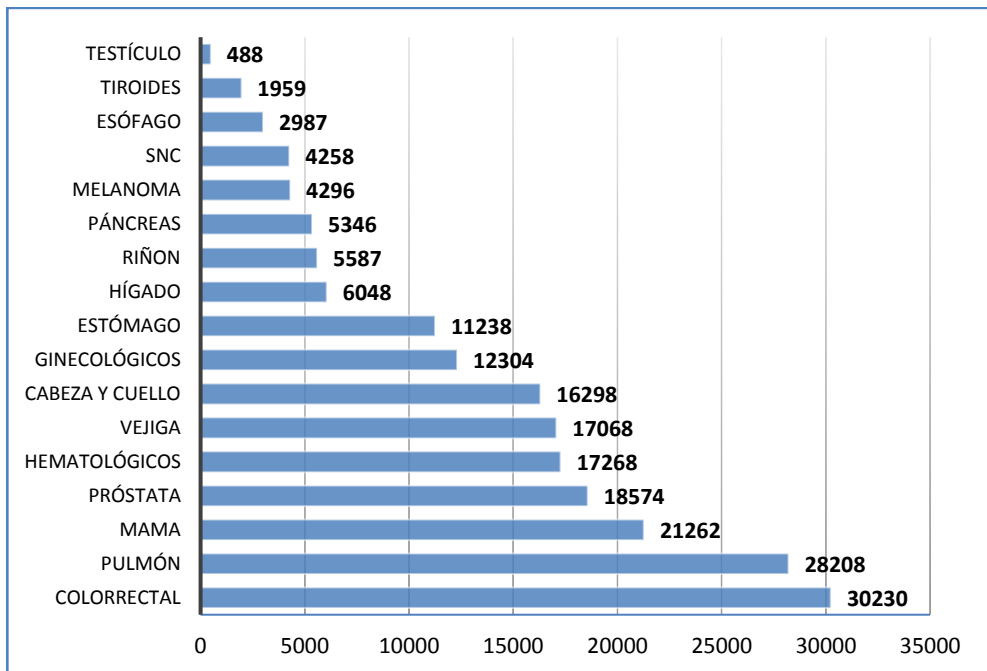


Figura 2. Previsión de incidencia de cáncer en España para el año 2015 por tipo de tumor (GLOBOCAM 2013) <sup>(53)</sup>.

La incidencia ajustada a la edad, y la tasa de mortalidad, han disminuido en los últimos 50 años debido a los programas de detección precoz, diagnóstico más exacto y tratamientos más efectivos <sup>(54)</sup>. Aproximadamente el 25 % de los pacientes con CCR presentan metástasis en el momento del diagnóstico inicial y casi el 50 % desarrollará metástasis, lo que contribuye a que la tasa de supervivencia en 5 años sea menor de 79% en pacientes con enfermedad regional y de solo el 10 % cuando existen metástasis <sup>(55)</sup>. La supervivencia media de pacientes con enfermedad metastásica es de 8 meses sin tratamiento.

La edad es el mayor factor de riesgo ya que la incidencia del CCR en hombres en España es de 50 casos por 100.000 habitantes a los 55 años, alcanzando una tasa de 300 a los 80 años. Otros factores de riesgo para desarrollar CCR descritos:

- Diabetes Mellitus y resistencia a insulina.
- Colectomía.
- Obesidad.
- Consumo de alcohol.
- Enfermedades genéticas:
  - Poliposis Adenomatosa Familiar (FAP).
  - CCR Hereditario No Polipósido (HNPCC).
  - Historia personal o familiar de cáncer esporádico o pólipos adenomatosos.
  - Enfermedad inflamatoria Intestinal.

- Mutaciones nivel molecular:
  - DNA Hipometilado.
  - Mutación K-ras en cromosoma 12p.
  - Pérdida DCC en el cromosoma 18q.
  - Perdida p53 en el cromosoma 17p.

Como factores protectores se han citado en diversos estudios:

- Dieta rica en frutas y vegetales.
- Calcio.
- Magnesio.
- Aspirina.
- AINEs.
- Estatinas.
- Sustitución hormonal con estrógenos-progesterona.

### **III.2.2. Diagnóstico**

El diagnóstico de CCR se establece a partir de estudios propios del cáncer, o a partir de hallazgo en un programa de *screening*. Los síntomas clínicos dependen de la sublocalización, los más frecuentes incluyen:

- Molestias en abdomen, hinchazón, saciedad y cólicos (44%).
- Cambio del ritmo intestinal (43%).
- Sangrado mezclas con las heces (40%).
- Astenia o cansancio constantes (20%).
- Anemia por déficit de hierro sin causa aparente (11%).
- Pérdida de peso sin causa aparente (6%).

- Heces acintadas o más líquidas de lo normal (recto).

El estudio inicial en el manejo del cáncer de colon debe incluir.

- Examen físico.
- Colonoscopia completa con biopsia.
- Colonoscopia virtual con TAX helicoidal o RMN.
- Análisis sanguíneo completo.
- RX de tórax postero-anterior y lateral.
- Tomografía computarizada (TAC abdominal y pélvica).
- Ecografía y/o resonancia magnética de recto.
- PET-TAC

Para la estadificación del tumor la *American Joint Commission on Cancer* (AJCC) y la Unión Contra el Cáncer (UICC) han establecido un Sistema de Clasificación denominado TNM (56), basado en:

- Tumor primario (T).
- Afectación ganglionar nodal (N).
- Metástasis a distancia (M).

En la Tabla 5 se muestra la clasificación TNM específica para el cáncer colorrectal, así como la Supervivencia relativa a 5 años en función del estadiaje.

Tabla 5. Sistema de clasificación TNM para CCR: AJCC-UICC (7ª Edición, 2010) <sup>(56)</sup>.

<i>Descripción Patológica</i>	<i>Estadio: TNM</i>	<i>Supervivencia relativa a 5 años Colon / recto</i>
Carcinoma in situ: células tumorales que no atraviesan la membrana basal. No afecta la submucosa	Estadio 0: Tis, N0, M0	100%
T1: Tumor invade submucosa T2: Tumor invade muscularis propia	Estadio I: T1-T2, N0, M0	97.1% / 92.1%
T3: Tumor atraviesa hasta la subserosa, tejido perirectal o pericólico sin afectar el peritoneo	Estadio IIA: T3, N0, M0	87.5 / 78.7%
T4a: Tumor perfora el peritoneo visceral T4b : Invade o esta adherido a otros órganos o estructuras con comprobación histológica	Estadio II B: T4a, N0 Estadio II C: T4b, N0	79.6% / 69.2% 58.4% / 53.6%
N1: Afectación de 1 a 3 ganglio N1a: Afectación de 1 ganglio N1b: Afectación 2-3 ganglios N1c: Depósitos tumorales satélites en la subserosa, mesenterio o tejidos sin peritoneo pericólicos o perirectales, pero sin afectación ganglionar regional.	Estadio III A T1-2 N1/N1c T1 N2a	67.2% / 85.1% 75% / 82.7%
N2: Afectación de más de 3 ganglios N2a: Afectación entre 4-6 ganglio N2b: Afectación más de 7 ganglios	Estadio IIIB T3-T4a N1/N1c T2-T3 N2a T1-T2 N2b Estadio IIIC T4a N2a T3-T4a N2b T4b N1-N2	67.1% / 65.6% 53.4% / 67.7% 62.4% / 59.1% 40.9% / 53.1 % 37% / 37.5% 23.3% / 22.1%
M1a: una sola localización metastásica u órgano (Ejemplo: Hígado, pulmón, adenopatías no regionales...) M1b: múltiples localizaciones u órganos metastásicas o peritoneo	Estadio IVA : Cualquier T, N M1a Estadio IVA : Cualquier T, N M1b	<10%

La evaluación de la condición general, un estadiaje clínico lo más exacto posible, la función del órgano y las enfermedades no malignas concomitantes determina la estrategia terapéutica para los pacientes con CCR.



### **III.2.3. Tratamiento**

El tratamiento del CCR depende del:

- a) Estadio de la enfermedad;
- b) Estado o situación del paciente.

Tras el diagnóstico de cáncer de colon en estadio localizado (I, II, III), en los casos que es posible, se indica un tratamiento quirúrgico radical. La extirpación del tumor y de las vías de drenaje linfático y la exploración quirúrgica permiten al mismo tiempo completar el diagnóstico de extensión y valorar el tratamiento inicial adecuado. La cirugía es la única modalidad curativa del cáncer localizado y de algunas metástasis localizadas. Esta cirugía radical es posible en el 76 % de los enfermos <sup>(57)</sup>. En los casos indicados se establece un tratamiento adyuvante con quimioterapia después de la cirugía con la finalidad de disminuir recidivas y aumentar la supervivencia de los pacientes.

En el caso de pacientes con enfermedad avanzada o metastásica el tratamiento va a depender del número y localización de las metástasis, los tratamientos previos, del estado paciente y comorbilidades. Los aspectos generales de las opciones de tratamiento del cáncer de colon se describen en la Tabla 6.

Tabla 6. Opciones de tratamiento estándar del CCR por estadio (TNM).

Estadio (TNM)	Opciones de tratamiento estándar
0	Cirugía
I	Cirugía
II	Cirugía
III	Cirugía Quimioterapia adyuvante
IV. Tratamiento de las metástasis hepáticas	Cirugía Quimioterapia neoadyuvante Ablación local Quimioterapia adyuvante Quimioterapia intraarterial
IV y recidivante	Cirugía Quimioterapia y terapia dirigida

A continuación se describen las diferentes líneas de tratamiento quimioterápico utilizadas en los pacientes con cáncer colorrectal, ya que la presente Tesis Doctoral se centra en el estudio de las mismas independientemente del estadio de la enfermedad.

La columna vertebral de la primera línea de quimioterapia consiste en una fluoropirimidina [intravenosa (IV) 5 - fluorouracilo (5 - FU) o fluoropirimidinas orales] en varias combinaciones y horarios. Protocolos infusionales de 5-FU/leucovorin (LV) en general son menos tóxicos que los de bolo. Los que se usan con más frecuencia son de 48 h de bolo y la infusión de 5-FU/LV cada 2 semanas.

La capecitabina y fluoropirimidinas orales son una alternativa a 5-FU/LV intravenoso en monoterapia<sup>(58)</sup>.

La quimioterapia de combinación con 5-FU/LV/oxaliplatino (FOLFOX) o 5-FU/LV/irinotecán (FOLFIRI) ofrece mayores tasas de respuesta y supervivencia libre de progresión que 5-FU/LV. FOLFOX y FOLFIRI tienen una actividad similar, pero un perfil de toxicidad diferente: el irinotecán provoca mayor toxicidad cutánea y digestiva, mientras que el oxaliplatino provoca toxicidad neurológica. Ambos protocolos consisten en una administración de 48 horas cada 2 semanas. La dosis de oxaliplatino en protocolos de combinación con 5-FU/LV está entre 85 y 130 mg/m<sup>2</sup><sup>(59)</sup>.

Dos estudios aleatorizados mostraron que la quimioterapia de combinación no fue superior al tratamiento secuencial en términos de supervivencia global, y por lo tanto el tratamiento secuencial, empezando con la monoterapia con fluoropirimidina sigue siendo una opción válida en pacientes seleccionados y frágiles<sup>(58)</sup>.

La combinación de capecitabina más oxaliplatino (XELOX; capecitabina 2.000 mg/m<sup>2</sup>/día, los días 1-14 y oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> día cada 3 semanas) es una alternativa al protocolo FOLFOX en términos de actividad y de seguridad similares. El Protocolo semanal de capecitabina / irinotecán (capecitabina 2.000 mg/m<sup>2</sup>/día durante 2 semanas y el irinotecán 250 mg/m<sup>2</sup> día 1 durante 3 semanas) presenta una mayor toxicidad que el 5-FU/LV/irinotecán siendo menos utilizado, en algunos casos se opta por utilizarlos a dosis reducida al 80% ya que se observado una reducción de la toxicidad<sup>(60)</sup>.

La duración óptima de la quimioterapia para el CCR metastásico sigue siendo controvertida. Las opciones son un Periodo de tratamiento fijo (3-6 meses)

y el tratamiento hasta la progresión o toxicidad. El tratamiento de mantenimiento con una fluoropirimidina prolonga la supervivencia libre de progresión en comparación con un descanso de tratamiento completo, después de un período inicial de quimioterapia de combinación. La reintroducción de la quimioterapia de combinación se suele indicar en el caso de progresión.

La quimioterapia de segunda línea debe ser propuesta para los pacientes con buen estado general y función orgánica adecuada. En pacientes refractarios a fluoropirimidina en monoterapia, el tratamiento de segunda línea debe consistir en una combinación con oxaliplatino o irinotecán. En pacientes refractarios a FOLFOX o CAPOX, se propone monoterapia con irinotecán (350 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas) o FOLFIRI. No hay evidencia sólida de que el 5-FU aumente significativamente la actividad de irinotecán en este entorno, pero hay claras ventajas de seguridad del régimen FOLFIRI, en comparación con la monoterapia con irinotecán.

Los anticuerpos monoclonales contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en combinación con la quimioterapia se debe considerar en pacientes con CCR metastásico, ya que mejoran los resultados.

**Bevacizumab**, un anticuerpo anti-VEGF, debe ser considerado en pacientes con CCR metastásico, ya que aumenta la actividad de un régimen citotóxico activo. Aumenta la supervivencia, la supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta en:

- **Tratamiento de primera línea** en combinación con 5-FU/LV/irinotecán y en combinación con 5-FU/LV o capecitabina sola.

- **Tratamiento de primera línea en CCR metastásico** en combinación con una fluoropirimidina más oxaliplatino en el tratamiento de primera línea del CCR metastásico <sup>(61)</sup>.
- **Tratamiento de segunda línea en CCR metastásico** en combinación con FOLFOX en el tratamiento de segunda línea.

Bevacizumab tiene efectos secundarios específicos: hipertensión, proteinuria, trombosis arterial, sangrado de la mucosa, perforación gastrointestinal y problemas de cicatrización de heridas. Los pacientes mayores de 65 años con antecedentes de episodios trombóticos arteriales están en riesgo significativamente mayor de tener una trombosis arterial durante el tratamiento con bevacizumab.

El **cetuximab** y **panitumumab** son anticuerpos anti- EGFR utilizados en monoterapia en el CCR metastásico resistente a la quimioterapia <sup>(62)</sup>. La actividad de los anticuerpos anti-EGFR se limita a tumores KRAS de tipo no mutado. Se ha demostrado que el cetuximab mejora la supervivencia de pacientes quimio refractarios en comparación con el mejor tratamiento de soporte. La combinación de cetuximab e irinotecán se ha convertido en el tratamiento de referencia en forma resistente a la quimioterapia con KRAS no mutado pacientes con CCR metastásico.

### III.3. Seguridad del Paciente y Ciencia Emergente

La **seguridad del paciente** se define como la ausencia, previsión o minimización de los daños accidentales durante su atención. Por tanto, incluye

cualquier actividad encaminada a evitar, prevenir o reducir los acontecimientos adversos (AA) que pueden presentarse en esta situación <sup>(63)</sup>.

Los primeros estudios sobre AA se inician en los años 60, y no es hasta la década de los 90 del siglo pasado, cuando se realizan estudios que aportan evidencia científica. En el año 1999 el informe *To Err is Human: Building a Safer Health System* del Instituto de Medicina de EE.UU (IOM) <sup>(64)</sup> refleja la magnitud del problema de seguridad de la asistencia sanitaria y su impacto social y económico, dando lugar a iniciativas para actuar sobre los riesgos evitables e iniciando una cultura en seguridad del paciente.

Diversos estudios reflejan la importancia y ofrecen cifras del problema real. Zhan y Miller <sup>(65)</sup> examinaron la incidencia de efectos adversos en 18 hospitales, concluyendo que los efectos adversos pueden ser responsables en EE.UU. de 2.4 millones de días de estancia hospitalaria y 32.000 muertes.

El Departamento de Salud del Reino Unido, en su informe del año 2000, *An organization with a memory* <sup>(66)</sup>, estimó que se producen acontecimientos adversos en cerca del 10% de las hospitalizaciones, es decir 850.000 eventos al año. Para Medicare, en su informe publicado en 2010, y tras estudiar durante el mes de octubre de 2008 los AA en cerca de un millón de pacientes dados de alta en sus hospitales, con una estancia media de 5,2 días, concluyen que el 13,5% de la población beneficiaria de este Sistema Sanitario, experimenta al menos un AA en el hospital <sup>(67)</sup>. En España el estudio ENEAS <sup>(68)</sup> para pacientes hospitalizados y el estudio APEAS <sup>(69)</sup> en atención primaria, establecieron de promedio de 10,69% (IC95% de 9,9 a 11,5%) y de 18,63% (IC95%: 17,78-19,49), respectivamente, de pacientes con AA, requiriendo un aumento de 5 días de promedio en su estancia hospitalaria en pacientes hospitalizados.

La Organización Mundial de la Salud, en su Asamblea de 2002, adoptó una resolución en la que describe la seguridad del paciente como un problema grave de salud pública en todo el mundo, que afecta hasta uno de cada 10 pacientes durante su estancia en el hospital. Por tanto las frecuencias de efectos adversos en los diferentes estudios se sitúan en torno al 10% de los pacientes que acuden a un hospital, con un rango que varía desde el 4 al 17%, estas cifras no están alejadas del millón de pacientes anual, con daños, que publicó el IOM en el año 99.

Determinar con precisión todos los costes asociados a los errores de medicación es casi imposible por su complejidad y la carencia de datos. El Instituto de Medicina de los EE.UU. estima el coste de los AA, en más de 20 mil millones de dólares por año; para el sistema Medicare, el coste mensual de los AA supera los 300 millones de dólares, que supone el 3,5% del presupuesto anual para hospitales; estos datos suponen 4.400 millones de dólares, de los que algo más del 60% son costes derivados de los incrementos en la hospitalización de los pacientes por AA. Una aproximación al sobrecoste de los AAM, especialmente los causados por medicamentos de alto riesgo que afectan al bienestar del paciente <sup>(70)</sup>. El coste promedio anual de los AAM para un hospital universitario de 700 camas se ha estimado en más de 5 millones de dólares, de los que el 50% es coste prevenible <sup>(71)</sup>.

### **III.3.1. Tecnologías de la información y comunicación para reducción de efectos adversos**

Los escenarios tradicionales para detectar AA se han centrado en la revisión de historias clínicas, presentación voluntaria de informes, y en el seguimiento de los EM, generando resultados subóptimos, esfuerzos importantes en tiempos y personal, y limitación para la comparación de resultados; estos procedimientos han

limitado su capacidad de mejora de la seguridad del paciente ya que, según los investigadores de salud pública, informan menos del 20% de los errores reales, de los cuáles casi el 95% no comprometen la seguridad de los pacientes.

En suma, los hospitales necesitan implementar maneras más efectivas para identificar los pacientes con AA; también para seleccionar y verificar los cambios introducidos, porque el seguimiento temporal de las tasas de prevalencia de los AA es una forma útil de valorar si los mismos mejoran la seguridad del paciente, y el uso seguro de la medicación <sup>(72)</sup>.

En el ámbito de la salud la información se encuentra en un momento de cambio desde los registros manuales a los cada vez más utilizados sistemas electrónicos de registro de episodios clínicos en los pacientes. Este cambio, tras un primer periodo de adopción, debe otorgar la capacidad de medir y evaluar la calidad y seguridad de la asistencia prestada al paciente por sistema de salud responsable de la misma. Por lo tanto, para ofrecer una mejor atención al paciente, la tecnología de la información de salud debe estar diseñada y centrada en el paciente <sup>(73)</sup>.

Este cambio aún no se ha producido a gran escala con respecto a la utilización de los denominados en inglés “*electronic health records*” (EHRs) para la medición, el seguimiento clínico y el rendimiento del sistema. En la encuesta anual de 2012 sobre seguridad y calidad de la atención sanitaria, en 1.200 hospitales de Estados Unidos, realizada por la organización independiente Leagfrog <sup>(74)</sup> detecta en la mayoría de los hospitales déficits de seguridad y eficiencia significativos. Se estima que menos del 25% de la atención ambulatoria de EE.UU. está implementada sustancialmente EHR y menos del 10% de estos sistemas son a la vez globales e interoperables.



Las propuestas de estrategias de mejora en la seguridad del paciente, basadas en las innovaciones tecnológicas, se han realizado desde diferentes Organizaciones <sup>(75)</sup> <sup>(74)</sup> <sup>(76)</sup> y desde diferentes entornos sanitarios. Ésta fuerza innovadora ha conformado las Tecnologías de la Información y la Documentación (TIC) en salud, que pueden definirse como *“aplicaciones informáticas que unifican e integran todos los procesos y sistemas de información clínica, farmacoterapéutica y de diagnóstico, disponibles en la red intrahospitalaria, y orientada al paciente”*.

Las TIC aseguran, con mayor probabilidad que los métodos tradicionales, la identificación del paciente, el registro de la información, y el almacenamiento de toda la documentación sobre los episodios clínicos realizados en el paciente. La Tabla 7 recoge algunas de las aplicaciones informáticas (módulos), ampliamente introducidas en la práctica asistencial, y que idealmente conformarían una TIC interoperable (explotable).

Tabla 7. Integración de procesos en las denominadas TIC (interoperabilidad)

<ol style="list-style-type: none"><li>1. Historia clínica electrónica</li><li>2. Prescripción electrónica</li><li>3. Sistemas de soporte a la decisión clínica</li><li>4. Validación farmacéutica electrónica</li><li>5. Preparación robotizada de los tratamientos o su facilitación.</li><li>6. Dispensación electrónica asistida por código de barras</li><li>7. Administración electrónica asistida por PDA</li><li>8. Controles de laboratorios analíticos y</li><li>9. Imágenes de las pruebas diagnósticas.</li></ol>
--

Las múltiples y diferentes alternativas de TIC disponibles en el mercado, no les exime de las cinco dimensiones recogidas en la Tabla 8; de estas, la interoperabilidad y la seguridad de la información, para proteger la privacidad y confidencialidad de los datos de los pacientes, serían de obligado cumplimiento <sup>(77)</sup>.

Tabla 8. Dimensiones de los sistemas TIC en Salud

<ul style="list-style-type: none"><li>• Automatización</li><li>• Interoperabilidad</li><li>• Apoyo a la decisión clínica</li><li>• Seguridad en la información</li><li>• Capacidad para la minería de datos</li></ul>
---

Uno de los beneficios más claros de las TIC, a diferencia de la generación anterior de “programas informáticos”, es su orientación al paciente, en vez de a los procesos; es el fomento de la interdisciplinariedad, en términos de igualdad entre los usuarios finales (médicos, enfermeras y farmacéuticos), y los responsables de su mantenimiento <sup>(78)</sup>.

Las TIC permiten mantener un contacto directo entre los profesionales sanitarios y los pacientes, otorgando un papel activo en el tratamiento de su enfermedad. Un paciente bien informado y responsable permite personalizar en mayor medida los tratamientos, adaptarse a las necesidades del paciente y aumentar la seguridad de las acciones clínicas.

En esta línea, distintas instituciones han implicado al paciente el registro de sus propios resultados en salud (*patient reported outcome measures* “PROMs”). En Inglaterra estos registros son utilizados para el seguimiento de los pacientes tras cirugía <sup>(13)</sup>. En los Países Bajos, la unidad de Oncología está utilizando aplicaciones web y móvil para controlar la calidad de vida de los niños con cáncer <sup>(14)</sup>. En Estados Unidos el registro de los resultados en salud por 17.000 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal ha mejorado las tasas de remisión del 55 % al 77 % <sup>(15)</sup>. La implicación del paciente en el registro de los resultados en salud ha mejora la comunicación, aceptación y adherencia de los tratamiento, especialmente en enfermedades crónicas <sup>(16)</sup> <sup>(17)</sup>.

En este contexto, destacar que para el año 2014, el Departamento de Salud y Recursos Humanos de los Estados Unidos de América (EEUU), promueve la adopción nacional de la historia clínica electrónica (EHR) con la esperanza que cientos de miles de TIC, sean capaces de intercambiar información clínica para la sostenibilidad del sistema sanitario a través de los elementos descritos en la Tabla 9.

Tabla 9. Ventajas del intercambio de información entre sistemas de registros electrónicos en salud

- Mejora la calidad de atención sanitaria.
- Evita los errores sanitarios.
- Reduce los costes de atención sanitaria.
- Aumenta la eficiencia administrativa del sistema sanitario.
- Amplia la cobertura de la población a una asistencia básica

La dificultad para la selección <sup>(79)</sup> y de aplicación de estos sistemas informáticos que presentan un cambio cultural y un alto coste (entre 1 y 1,5 millones de euros) <sup>(80)</sup>, unido a la crisis económica, está moderando su ritmo de adopción, a pesar de que su adquisición puede proporcionar un ahorro neto al hospital superior al millón de euros, dependiendo del grado de implantación <sup>(81)</sup>.

Cuando se requieren sistemas específicos, como sucede en Oncología, debido su escasa disponibilidad en el mercado, es más difícil alcanzar estos resultados ya que muchos hospitales utilizan un sistema general de registros electrónicos en salud, limitando su funcionalidad para entornos clínicos concretos. En todo este escenario, el proyecto del grupo de ASCO “*Quality Oncology Practice Initiative* (QOPI)” <sup>(82)</sup>, ha hecho grandes avances en la creación de una cultura sobre la medida y mejora de la calidad en la atención al paciente oncológico, alejándose de la extracción manual de datos, y de las revisiones retrospectivas, para acercarla hacia la captura de datos en tiempo real, a la vez que anima a los proveedores de sistemas electrónicos de registros en salud a desarrollar sistemas específicos para Oncología (“característica clave”).

La innovación tecnológica de los sistemas electrónicos para los procesos de la cadena terapéutica, se inició con la prescripción electrónica (PE), disponible desde hace al menos dos décadas <sup>(83)</sup> y con independencia del entorno clínico. Su utilización ofrece la oportunidad de mejorar la calidad asistencial, la seguridad del paciente y la eficiencia de los sistemas sanitarios siendo norma, e incluso obligación su uso en muchos países <sup>(84)</sup>. Pero la PE no está exenta de riesgos derivados de su influencia en el flujo de trabajo, la necesidad de formación para todos los profesionales usuarios, y no solo los prescriptores, a fin de soslayar la aparición de nuevos tipos de errores en el circuito de utilización de medicamentos. En conjunto,

el porcentaje de daño relacionado con este tipo de errores se ha calculado en un valor inferior al 1% del total <sup>(85)</sup>.

Las TIC utilizadas en PE son vulnerables porque no se han diseñado “a prueba de errores” y, mientras no demuestren su validez, se deben considerar vulnerables; hay dos ejemplos paradigmáticos; en un caso el paciente se incluye en un ensayo clínico (EC) en el que el fármaco panitumumab se administra a 9 mg/kg de peso cada 3 semanas en vez de 6 mg/kg cada dos semanas; al permutar el médico los valores de altura y peso del paciente, en los campos respectivos de la aplicación informática, y no haber sido consciente de la alerta, por reiteración de las mismas o por cansancio, en el momento de la prescripción; ni tampoco el farmacéutico en el momento de la validación, el paciente recibe una dosis muy superior a la habitual; es decir, a pesar del doble chequeo obligatorio, y de las alertas, no se corrigió el error de la dosis y antes del siguiente ciclo de tratamiento el paciente falleció <sup>(86)</sup>. La siguiente referencia negativa a los sistemas de PE es el aumento de mortalidad en niños ingresados en cuidados intensivos, entre las fases preimplantación y postimplantación, constatado al ser la PE covariable independiente de la razón de probabilidades (OR: 3,28, IC del 95% 1,94 a 5,55) <sup>(87)</sup>. Estos estudios reafirman la necesidad de desarrollar estándares de funcionalidad y de seguridad de la información para todas las TIC, como ejemplo en la Tabla 10 se describen las dimensiones que proponen conjuntamente ASCO y OMS para la seguridad de la administración <sup>(88)</sup>.

Tabla 10. Dimensiones para la seguridad en la administración de quimioterapia y sus estándares.

- Personal que participa.
- Información sobre los protocolos de quimioterapia.
- Planificación general de la quimioterapia.
- Prescripción, registros.
- Información mínima para la prescripción.
- Preparación, registros.
- Educación al paciente y consentimiento.
- Administración, registros.
- Monitorización y evaluación de resultados.

Además, la certificación de su validez, debido a la escasez de estudios comparativos entre TIC <sup>(89)</sup>, comienza a ser una exigencia de calidad asistencial; no obstante, esta exigencia camina, en cualquier país, muy por detrás de su implantación en la práctica asistencial. Afortunadamente las iniciativas de certificación, licencia y acreditación de las TIC comienzan (90) a estar bien establecidas, y aceptadas por los profesionales para una asistencia sanitaria segura al reconocerse la misma como estrategia para la mejora continua de la calidad asistencial, y la seguridad del paciente, que es el objetivo principal de su implantación <sup>(89)</sup>. Una referencia obligada es la propuesta de ASCO para los estándares de seguridad en la administración de los tratamientos que deben cumplir las TIC (Tabla 11).

Tabla 11. Características esenciales de las TIC.

<ul style="list-style-type: none"><li>• Diagnóstico detallado del cáncer y su estadio.</li><li>• Base de datos de protocolos.</li><li>• Historia clínica del paciente dispuesta de forma fácil y accesible.</li><li>• Informes relacionados.</li><li>• Eliminación de la transcripción.</li><li>• Manejo de las toxicidades.</li><li>• Integración de los resultados de laboratorio.</li><li>• Apoyo a los ensayos clínicos.</li></ul>
--

En los EE.UU., el programa llamado HITECH (*Health Information Technology for Economic and Clinical Health Act*) de la Administración Obama representa una de las mayores inversiones en infraestructura para promover y ampliar la adopción de TICs en salud que una nación ha hecho nunca. También representa el marco electrónico que será la base de la reforma de salud de EE.UU., que se desarrollará en los próximos años. Por otra parte, los escenarios similares están jugando en la mayoría de las otras naciones, donde se están construyendo sistemas de TICs interoperables conectando los sistemas aislados de distintos proveedores<sup>(91)</sup>. En esta línea la organización internacional *Integrating the Healthcare Enterprise* (IHE) es una iniciativa de profesionales de la sanidad y empresas proveedoras cuyo objetivo es mejorar la comunicación entre los sistemas de información que se utilizan en la atención al paciente. IHE valida y certifica la interoperabilidad de los

sistemas mediante estándares ya existentes para la integración, de manera que proporcionen una interoperabilidad efectiva y un flujo de trabajo eficiente.

### **III.3.2. Sistemas de Soporte a la Decisión Clínica**

Las decisiones clínicas (DC) no solo son inevitables sino que, en muchos casos, se tienen que tomar bajo condiciones de incertidumbre debido a varias causas, entre ellas las relacionadas en la Tabla 12<sup>(92)</sup>.

Tabla 12. Causas de incertidumbre que pueden afectar a la toma de decisiones clínicas.

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Errores en los datos clínicos.</li><li>2. Ambigüedad de los datos clínicos.</li><li>3. Variabilidad en la interpretación de las relaciones entre información clínica.</li><li>4. Presencia de enfermedad y estado clínico del paciente.</li><li>5. Incertidumbre sobre los efectos del tratamiento.</li></ol> |
|--|

Todos los profesionales sanitarios asumen que la práctica clínica está centrada en el paciente para que, ante todo, su asistencia no esté sujeta a situaciones de riesgo; por ello, compatibilizan su experiencia y habilidades, con la evidencia científica disponible para cada situación y cada paciente.

Las DC tomadas por los profesionales, en cualquiera de sus actuaciones, determinarán el éxito o el fracaso de la atención recibida por el paciente; por ello, para reducir su incertidumbre deberían estar soportadas en hechos con evidencia científica demostrada<sup>(93)</sup>. La calidad de las DC, y de sus apoyos, se determina por el



valor que agregan al cuidado del paciente, a los profesionales sanitarios, y al sistema que lo soporta <sup>(94)</sup>.

Compartir y gestionar información clínica es un proceso clave para ofrecer servicios asistenciales de calidad y eficientes. En el contexto sanitario de atención a los pacientes para garantizar la continuidad asistencial, los sistemas de salud cuentan con una gran diversidad de agentes (reguladores, financiadores, proveedores, etc.), que exige adoptar convenciones y/o acuerdos para normalizar los procesos de trabajo y la gestión de la información. El objetivo principal es facilitar el acceso a la información clínica para dar soporte a la toma de decisiones de los profesionales, ofreciendo toda la información relevante de sus pacientes. Para cumplir dicho objetivo es necesario un trabajo intensivo de normalización y aplicación de estándares internacionales.

Para usar los **estándares** de una manera eficaz, y controlar su aplicación en los sistemas de información, es preciso contar con herramientas que permitan administrar, distribuir y utilizar las variables clínicas para ayudar al profesional en la toma de decisiones. En este terreno entran con fuerza las tecnologías de la información y la comunicación en salud (TIC).

En la Figura 3 vemos representada la Pirámide Informacional donde se muestran los siguientes conceptos <sup>(95)</sup>:

- **Dato:** unidad mínima semántica, y se corresponden con elementos primarios de información que por sí solos son irrelevantes como apoyo a la toma de decisiones.
- **Información:** conjunto de datos estructurados, procesados y que tiene un significado, siendo de utilidad en la toma de decisiones.

- **Conocimiento:** mezcla de información, experiencia y valores.



Figura 3. Pirámide Informativa. <sup>(93)</sup>

Por tanto, la información es la comunicación de conocimientos, y es capaz de modificar la percepción de los procesos, impactando directamente en la toma de decisiones añadiendo valor y disminuyendo la incertidumbre.

Esta es la base del Business Intelligence (BI), como conjunto de metodologías, aplicaciones y tecnologías que permiten registrar, procesar y depurar datos para obtener información estructurada para su conversión en conocimiento, y con ello dar soporte a la toma de decisiones.

En el ámbito sanitario en la actualidad es posible reducir la incertidumbre de las fuentes anteriormente descritas, e incluso obviar la necesidad de asumir riesgos por los profesionales, porque las TIC pueden facilitar a tiempo real, y de

manera fiable, la información necesaria para la DC. Esto es, fundamentado en la evidencia científica, la experiencia profesional, y el conocimiento del estado o condiciones del paciente sobre el que se va a intervenir. Además, se ha constatado que en estas condiciones los AA, y gran parte de la variabilidad en la toma de la DC, se reducen. Esto significa mayor capacidad de predicción del resultado en el paciente en términos de probabilidad de éxito terapéutico o clínico, que cuando no concurren las características descritas <sup>(96)</sup> <sup>(97)</sup>.

En la actualidad es posible integrar en las TIC esta estrategia para cualquier situación relacionada con la utilización de medicamentos, o con procedimientos médicos, quirúrgicos y diagnósticos, requeridos durante la atención al paciente de modo que implantar el apoyo informático a las DC es considerada un proceso de liderazgo del Sistema Sanitario, porque es fundamental para detectar pacientes y situaciones de riesgo, y advertir al médico, farmacéutico o enfermera, que las mismas comprometen la seguridad del paciente; también, porque esta innovación es capaz de incrementar la eficiencia de los profesionales por su mayor adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica reduciendo su variabilidad.

Dada la complejidad de los factores y de las situaciones concurrentes en la DC, es imposible excluir la potencialidad de daños asociados a la misma de modo que las barreras identificadas son estrategias para la mejora de la calidad asistencial; entre estas se encuentran las relacionadas en la Tabla 13.

Tabla 13. Barreras identificadas en la toma de decisiones clínicas farmacoterapéuticas.

- Escasa participación de los profesionales en el registro de AAM.
- Laboriosidad exigida por los sistemas manuales.
- Limitación de criterios alertantes validados externamente.
- Alta variabilidad en la respuesta profesional ante situaciones de gravedad semejante.
- Sesgo profesional para priorizar las DC sobre la seguridad del paciente frente a la mejora de la efectividad de los tratamientos.
- Escasa implantación de sistemas electrónicos de soporte a la DC y la vigilancia de alertas.
- Limitado desarrollo de la comunicación interprofesional ante las oportunidades de mejora y los problemas de la terapéutica.

El desarrollo de los primeros módulos electrónicos de apoyo a la DC, se centró en reglas simples (ejemplos interacciones medicamentosas); actualmente se deben manejar reglas o criterios predeterminados, específicos para cada entorno asistencial, consensuados y validados externamente. Cuando concurren estas condiciones en la toma de la DC, las propuestas de mejora en los tratamientos son mejor aceptadas por los profesionales o proveedores finales de atención, y por los pacientes y cuidadores. El grado de aceptación de las recomendaciones a los médicos, es variable pero en ningún caso un soporte a la DC debe proporcionar una efectividad por debajo del 40% de aceptación de las recomendaciones de mejora realizadas a los profesionales.

Una reciente publicación <sup>(89)</sup> sobre la calidad de las TIC en relación al proceso de PE, y a la toma de DC, recoge hasta cincuenta características en ocho categorías para evaluar su impacto sobre la calidad asistencial y la seguridad del paciente. Los 7 softwares de PE evaluados en este estudio <sup>(89)</sup> carecían de algunas de las características que se esperan para apoyar la seguridad y la calidad de la atención al paciente, evidenciando que no existe un nivel mínimo de funcionalidad clínica que los prescriptores podían esperar encontrar en cualquier sistema.

Un **sistema de ayuda a la decisión clínica** se define como un sistema electrónico diseñado para ayudar directamente en la toma de decisiones clínicas, en las que se utilizan características individuales de los pacientes para generar valoraciones o recomendaciones que luego son presentados a los profesionales de la salud para considerar casos específicos para cada paciente <sup>(98)</sup>. Un ejemplo clásico de los sistemas de soporte a la decisión clínica es un recordatorio de la atención preventiva para recordar al clínico una acción específica.

En la actualidad, los sistemas electrónicos de alertas de ayuda a la decisión clínica generan señales que fatigan a los profesionales sanitarios, bien por cansancio visual o por reiteración de avisos; se han descritos sistemas de alerta para interacciones medicamentosas, como el del hospital de la Universidad de Washington, con cerca de 1000 camas, que genera hasta 25.000 alertas cada 24 horas <sup>(99)</sup>. Esta situación se agrava cuando los sistemas alertantes trabajan prospectivamente, y cuando se utilizan criterios o condiciones poco refinadas y no validadas clínicamente; esto es, hasta el 90% o más de las señales emitidas son de relevancia menor.

Los usuarios justifican la desactivación, o ignorancia, de los avisos para el soporte a la DC argumentando motivos como:

- No corresponderse con alertas graves.
- No necesitar actuación adicional.
- Admitir que las consecuencias en el paciente son controlables porque el riesgo es asumible.

Estos argumentos justifican la propuesta de medidas de consenso para la validación de criterios y el umbral de aviso de los mismos.

Una manera de reducir la “fatiga de los profesionales por reiteración de señales”, es validar que la información proporcionada por el sistema de alerta cumple con las siguientes condiciones:

1. El sistema de alertas está integrado con la base de datos de registros electrónicos, los tratamientos, pruebas y características de los pacientes.
2. Permite versatilidad para programar criterios interprofesionales y generar alertas para evitar riesgo o lesión en los pacientes, según las oportunidades de cada entorno.
3. Tiene capacidad para la comunicación interdisciplinar de alertas normalizadas, consensuadas y reproducibles.
4. Realiza una gradación de prioridad de las señales alertantes, con posibilidad de “mapear el riesgo” y obtener evidencia para la toma de DC.

### **III.3.3. Criterios alertantes para la mejora de la seguridad del paciente**

Una novedad importante en la detección de AA es el uso de criterios alertantes y algoritmos que utilizan los datos del paciente en busca de patrones

relacionados con una alta posibilidad de presentar AA. El diseño de criterios y de condiciones alertantes (“disparadores”), para detectar poblaciones e identificar pacientes individuales, con potencialidad de daño, es un proceso de gran trascendencia clínica<sup>(100)</sup>.

Recientemente, los sistemas de criterios alertantes se han utilizado para detectar reacciones adversas que se producen en contextos sanitarios particulares, como Departamento de Urgencias, Unidades neonatales de cuidados intensivos, o entre grupos específicos de pacientes, tales como población pediátrica<sup>(3) (101) (102)</sup>. Las referencias en Oncohematología son escasas en comparación con su aplicación en otras Unidades Clínicas, aún siendo una población considerada de alto riesgo.

Los criterios alertantes y los “disparadores” en farmacoterapia deben plantearse desde el consenso interdisciplinar, definiendo tres elementos generales:

- Lista seleccionada de criterios y umbral de “salto” (aviso) para cada uno.
- Registro de los eventos, y tipo de unidades de medida utilizadas.
- Prioridad de la señal relacionada con la probabilidad de gravedad del evento.

Las agrupaciones de los criterios dependen de los tipos y categorías establecidas. En cualquier caso deberán estar relacionadas con:

1. El paciente.
2. El diagnóstico.
3. Las pruebas de cualquier tipo.
4. El tratamiento.
5. El episodio clínico en curso.
6. La transición asistencial.
7. Las obligaciones y tareas de los profesionales.
8. La educación al paciente.
9. La interoperabilidad y la comunicación.
10. La seguridad, transparencia y gestión de la información generada con el sistema, entre otras.

Un marco genérico, con 3 dimensiones, para establecer criterios farmacoterapéuticos, se describe en la Tabla 14.



Tabla 14. Criterios Farmacoterapéuticos generales utilizados como señales alertantes para la mejora de la seguridad del paciente.

Dimensión	Criterio
<b>Paciente y su enfermedad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificación de pacientes en el momento de su registro.</li> <li>• Alertas sobre <b>alergia</b> o sensibilidad/intolerancia, a los fármacos, medicamentos y alimentos.</li> <li>• <b>Antecedentes farmacoterapéuticos.</b> Dosis Máx. Acumuladas.</li> <li>• <b>Datos antropométricos.</b></li> <li>• <b>Datos analíticos.</b></li> <li>• <b>Toxicidades</b> presentadas.</li> <li>• <b>Insuficiencias orgánicas:</b> Renal, hepática, etc.</li> </ul>
<b>Tratamiento farmacoterapéutico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nº de Medicamentos.</b></li> <li>• <b>Duración de los tratamientos.</b></li> <li>• <b>Medicamentos de alto riesgo.</b></li> <li>• <b>Interacciones.</b></li> <li>• <b>Lista de Medicamentos.</b></li> <li>• <b>Contraindicaciones.</b></li> <li>• <b>Vía, método y sistema de administración.</b> Sistemas de seguridad con criterios de vía en función de componente a administrar.</li> <li>• <b>Lote de producción.</b> Trazabilidad y gestión de lotes ante alertas.</li> <li>• <b>Dosis máximas, régimen posológico, dosis acumulada.</b></li> <li>• <b>Concentración.</b> Adecuación del vehículo en función de dosis del fármaco y vía de administración.</li> </ul>
<b>Episodio clínico.</b> Procesos y subprocesos de la cadena terapéutica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prescripción.</li> <li>• Validación.</li> <li>• Preparación.</li> <li>• Dispensación.</li> <li>• Administración.</li> <li>• Reingreso.</li> <li>• Transito asistencial. Conciliación del tratamiento.</li> </ul>

Tal y como se representa en la Figura 4 la combinación de estos criterios debe permitir generar una señal específica en los pacientes que se desvían de los criterios de seguridad y efectividad consensuados, facilitando al profesional la gestión de los pacientes con oportunidad de mejora en su terapia.

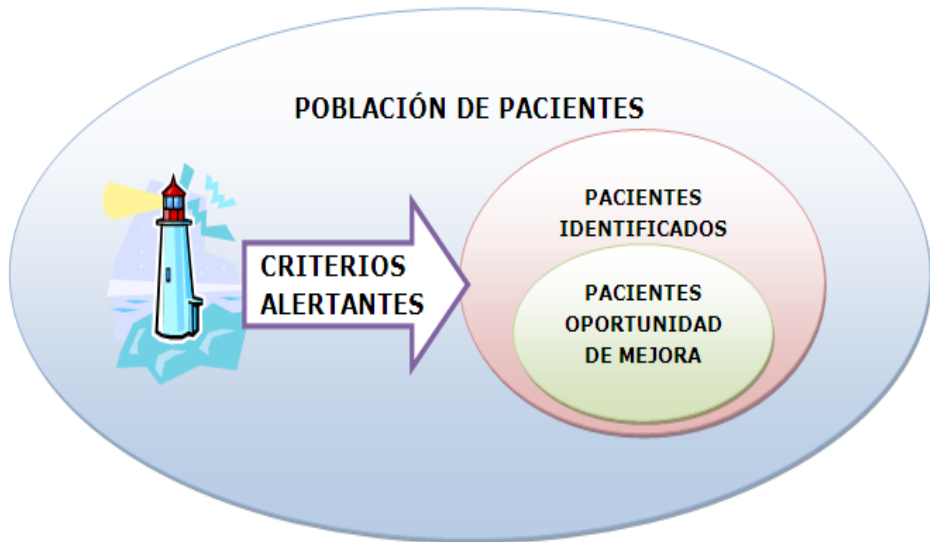


Figura 4. Criterios Alertantes aplicados mediante Vigilancia. (Automatizada/Manual) sobre la población de pacientes.

La gestión de todos estos factores de una forma manual resulta compleja y costosa, tanto en tiempo como en recursos. Con las TIC se desarrollan los sistemas electrónicos de alertas con el objetivo de ayudar al profesional de forma más eficiente que los sistemas manuales para la identificación y seguimiento de pacientes.

Los criterios alertantes pueden plantearse para trabajar de manera retrospectiva (de escasa eficiencia y bajo consumo de recursos), o de manera prospectiva (más eficiente, pero de mayor exigencia de recursos). En cualquiera de estas situaciones es recomendable establecer las condiciones de aviso de los “disparadores” combinando, generalmente, los atributos que recoge la Tabla 15.

Tabla 15. Atributos utilizados a la hora de establecer las condiciones de los disparadores.

- Momento de aviso (en acuerdo con los procesos y subprocesos de mayor impacto en la prevención de riesgo para el paciente).
- Condiciones de la alerta respecto a fármacos, datos de laboratorio, datos clínicos y demográficos del paciente y que han de cumplirse para que se dispare la señal de alerta (condiciones predeterminadas).
- Umbral de la señal (“disparador”).
- Gradación de la acción o intervención (proceso, paciente o profesional).
- Riesgo de la alerta, en una escala determinada que relacione la probabilidad de daño en el paciente (mapa de riesgo).
- Comunicación a profesionales (tiempo de latencia en la intervención) y a pacientes.

Para que los sistemas electrónicos de alertas alcancen la condición de **estrategia metodológica** en la mejora de la seguridad del paciente, los criterios alertantes deben estar validados, mejor externamente, al ser práctica de excelencia su refinado clínico, y estar destinada a que los criterios utilizados alcancen la condición de estándar asistencial. Actualmente no se dispone de estándares de

validación por lo que el número de señales o alertas por paciente, por estancia (pacientes\_día), por ingreso, por tipo de tratamiento o por diagnóstico, no debe ser métrica apropiada para establecer el éxito o fracaso de una alerta. Por tanto, subyace la gran dificultad de establecer reglas de aplicación universal porque incluso en situaciones de “criterios seleccionados, específicos, y con refinado continuo”, pueden ser necesarios meses e incluso años para alcanzar un estándar de referencia.

## IV. MATERIAL Y MÉTODO

### IV.1. Material.

El material y los medios utilizados en esta Memoria de Tesis Doctoral corresponden al Hospital Universitario Dr. Peset (HUDP); se trata de un hospital general, universitario para las Áreas Clínicas y público; situado en la zona sur de la ciudad de Valencia tiene asignada una población de 369.216 habitantes <sup>(103)</sup>. Dispone de 531 camas de hospitalización, de las cuales, 20 (3,8%) están asignadas a Oncología Médica. El hospital de Día polivalente consta de 24 puestos utilizados conjuntamente por los servicios de Oncología, Hematología, Reumatología, Oftalmología, Psiquiatría, Digestivo y Neurología

#### IV.1.1. Sistema electrónico para la cadena Terapéutica: **Farmis®\_Oncofarm®**

La gestión integrada e interdisciplinar, desde la prescripción del paciente hasta la administración del tratamiento, se apoya en el aplicativo **Farmis®\_Oncofarm®**.

Farmis®\_Oncofarm® contiene dentro de su solución una pléyade de módulos y herramientas basadas en tecnología .NET; el interface de usuario está adaptado al entorno más adecuado disponiendo de módulos web para facilitar la movilidad de los profesionales. Facilita la comunicación entre profesionales médicos, farmacéuticos y de enfermería, el consenso y la estandarización de criterios de calidad en los procesos de programación, prescripción, preparación, validación, dispensación, administración, seguimiento y análisis de resultados para el cuidado a los pacientes oncohematológicos, mediante la definición de estándares de práctica asistencial eficaces, seguros y coste-efectivos.

Adicionalmente Farmis®\_Oncofarm® está dotado de sistemas de alerta y soporte a la decisión clínica, además de otros módulos relacionados con la calidad asistencial como QPharm® (metodología de registro de AA); dichos sistemas facilitan que el paciente, con independencia del lugar donde tenga que tratarse, reciba los mismos niveles de cuidados médicos, farmacéuticos y de enfermería.

El sistema dispone de módulos de conexión, basado en estándares de integración HL7 (*Health Level Seven*), para recibir y emitir información de pacientes y tratamientos, en el HUDP se encuentra integrado con los siguientes sistemas:

1. Admisión. HIS hospitalario.

- Automatiza la descarga de datos administrativos y de ubicación del paciente reduciendo los tiempos administrativos y evitando errores de transcripción.

2. Laboratorio de Análisis Clínicos.

- Descarga a tiempo real los datos analíticos de los pacientes permitiendo al usuario prescriptor la consulta de los mismos. Adicionalmente transforma, grada y registra a tiempo real las toxicidades asociadas a los valores analíticos según CTCAE<sup>(34)</sup>.

3. Sistema logístico de gestión.

- Conocimiento a tiempo real de consumos por presentación y lote (trazabilidad).

Los procesos claves de la gestión farmacoterapéutica para el tratamiento del paciente oncológico, desde la programación hasta la administración, así como los procesos estratégicos y de apoyo se describe en la Figura 5 .

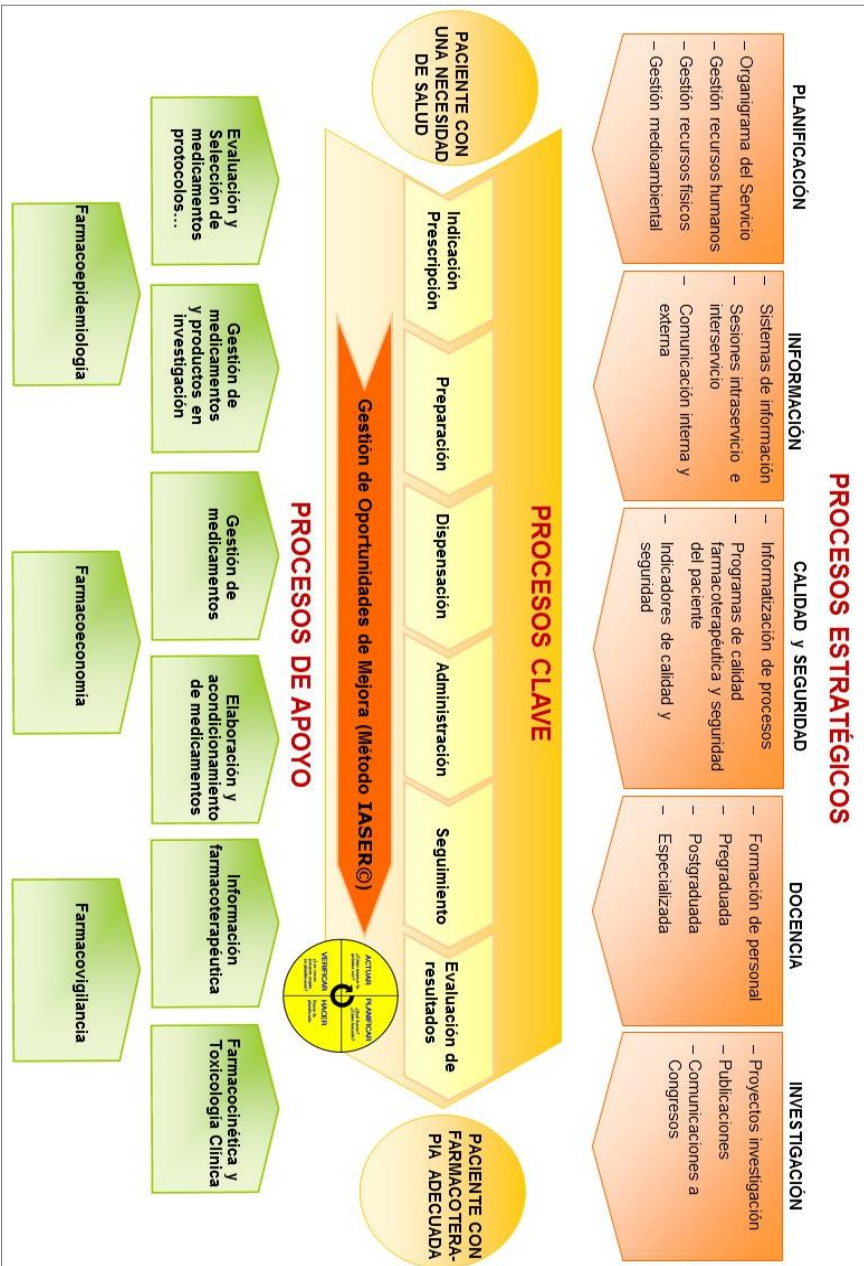


Figura 5. Mapa de Procesos para la gestión terapéutica del paciente oncohematológico del Hospital Dr. Peset.

#### **IV.1.2. Sistema Electrónico de Alertas Clínicas SEDA®.**

El Sistema Electrónico de Alertas Clínicas SEDA®, permite el diseño personalizado de criterios alertantes para cualquier procedimiento y seguimiento de situaciones clínicas. Los criterios se agrupan en tipos y categorías relacionadas con tres dimensiones: el paciente, el tratamiento y el episodio clínico en curso.

**1.-Paciente y su enfermedad.** Esta dimensión agrupa todos los aspectos relacionados con la situación del paciente durante su tratamiento y su historia clínica previa.

- Diagnóstico.
- Indicación.
- Edad.
- Sexo.
- Peso.
- Talla.
- SC (m<sup>2</sup>).
- IMC (Kg/m<sup>2</sup>).
- Pruebas Analíticas realizadas.
- Variación de datos analíticos tanto en porcentaje como en valor absoluto.
- Aclaramiento de creatinina (mL/min).
- Toxicidades e insuficiencias orgánicas.
- Episodios de atención con y sin ingreso hospitalario.



**2.-Tratamiento farmacoterapéutico.** Medicamentos, esquemas de tratamiento y parámetros posológicos.

- Número de Medicamentos.
- Duración de los tratamientos.
- Medicamentos de soporte.
- Interacciones.
- Lista de Medicamentos (Duplicidades).
- Contraindicaciones.
- Vía, método y sistema de administración. Sistemas de seguridad con criterios de vía en función de componente a administrar.
- Lote de producción. Trazabilidad y gestión de lotes ante alertas.
- Dosis máximas, régimen posológico, dosis acumulada.
- Concentración. Criterios alertantes de adecuación del vehículo en función de dosis de antineoplásicos.

**3.-Episodio clínico.** Procesos y subprocesos de la cadena terapéutica.

- Prescripción.
- Confirmación.
- Validación Farmacéutica.
- Preparación.
- Dispensación.
- Validación de Enfermería.
- Administración.
- Seguimiento.
- Estancia hospitalaria.

La combinación de todos estos criterios permite generar una *señal* específica en los pacientes y sus tratamientos, que se desvían de los criterios de seguridad y efectividad consensuados.

En esta Memoria de Tesis Doctoral se ha definido **señal alertante** como “el conjunto de signos y síntomas precoces de una posible relación causal entre un Acontecimiento Adverso y un Proceso”. De esta detección se desprende una recomendación (avisos y acciones) que debe estar de igual forma prediseñada.

Cuando el Sistema Electrónico de Alertas Clínicas SEDA® detecta que los parámetros o variables de un proceso o subproceso de la cadena terapéutica, de la biometría o clínica de un paciente, o de su tratamiento farmacoterapéutico, no se corresponden con los criterios predefinidos en las correspondientes alertas del Sistema de Calidad Asistencial deseado (objetivo, estándar e indicador), envía de forma inmediata un mensaje de alerta.

La acción o medida que desencadena la información recibida puede ser aceptada, rechazada o adaptada a la idoneidad de la situación en el momento de su información al profesional responsable del proceso en dónde se genera la señal de alerta. Este flujo de comunicación se representa en la Figura 6.

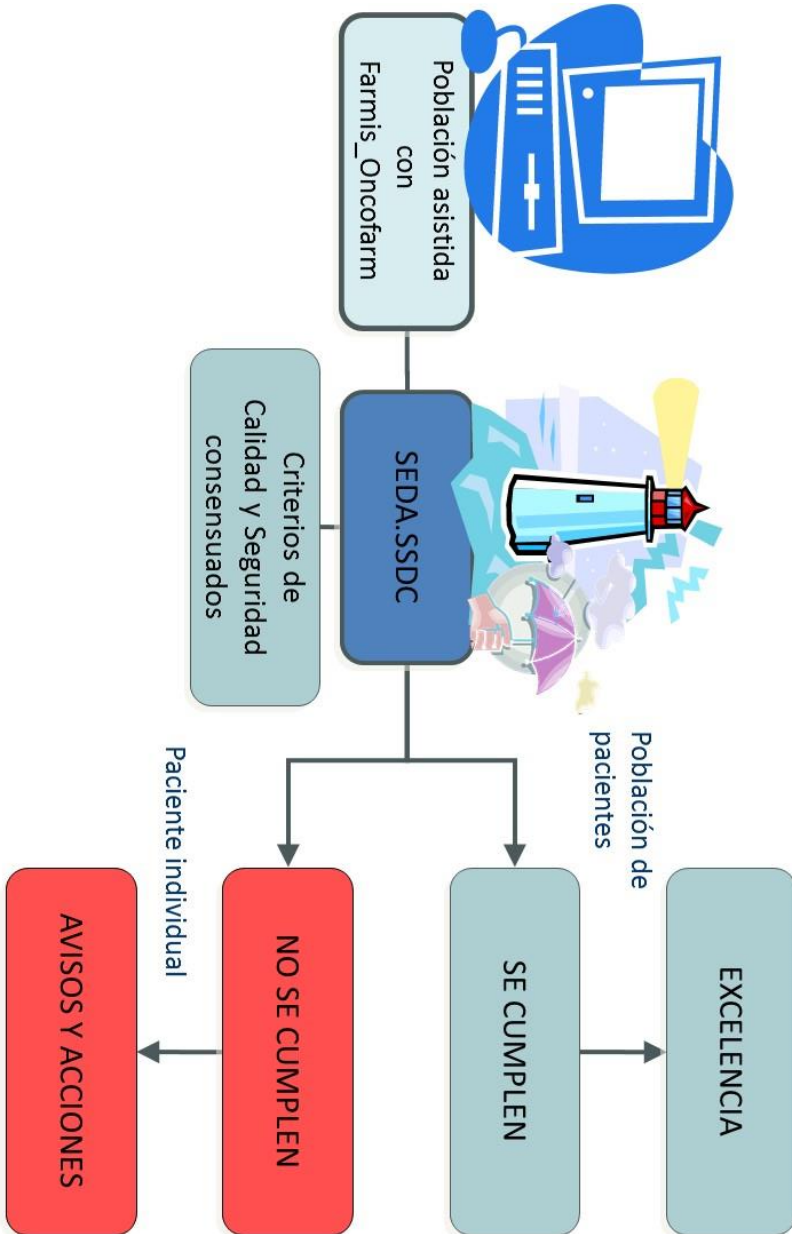


Figura 6. Funcional Sistema electrónico de alertas clínicas SEDA®.

La generación de señales se puede realizar a tiempo real (“on-line”) o diferido (“off-line”), diferenciando tres modalidades:

1. **Vigilancia de Procesos:** la alerta vigila los procesos de la cadena terapéutica. Si se prescribe, confirma, valida, prepara o administra un tratamiento que cumple con un criterio alertante predeterminado, muestra un aviso y/o acción.
2. **Vigilancia a Demanda (“Manual”):** búsqueda proactiva en la base de datos de pacientes que cumplen con los criterios alertantes predeterminados. De la misma se obtiene un listado de pacientes.
3. **Vigilancia Programada:** de un modo desatendido realiza la búsqueda conforme a la alerta diseñada y envía al responsable el resultado de la misma vía email o SMS, se puede programar de forma periódica.

Todas las señales que se están generando a tiempo real, son recogidas por el **Monitor de Señales**. El **Monitor de Señales** ofrece al profesional un cuadro de mandos para la visualización de las alertas generadas diferenciando por tipos de señal y vigilancia, permitiendo el seguimiento de pacientes, la validación de la actuación interprofesional y su posterior explotación estadística.

## **IV.2. Diseño del Estudio. Metodología**

La presente Memoria de Tesis Doctoral está basada en los datos extraídos del estudio observacional aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset (HUDP) en su reunión celebrada el día 31 de octubre de 2012 con el Código Ceic: 87/12 (Anexo VIII.1); por tanto, hay garantía de que no se modifica la práctica asistencial durante el desarrollo del mismo<sup>(104)</sup>.

El diseño del estudio se ha estructurado de acuerdo a los Periodos identificados en la Figura 7.

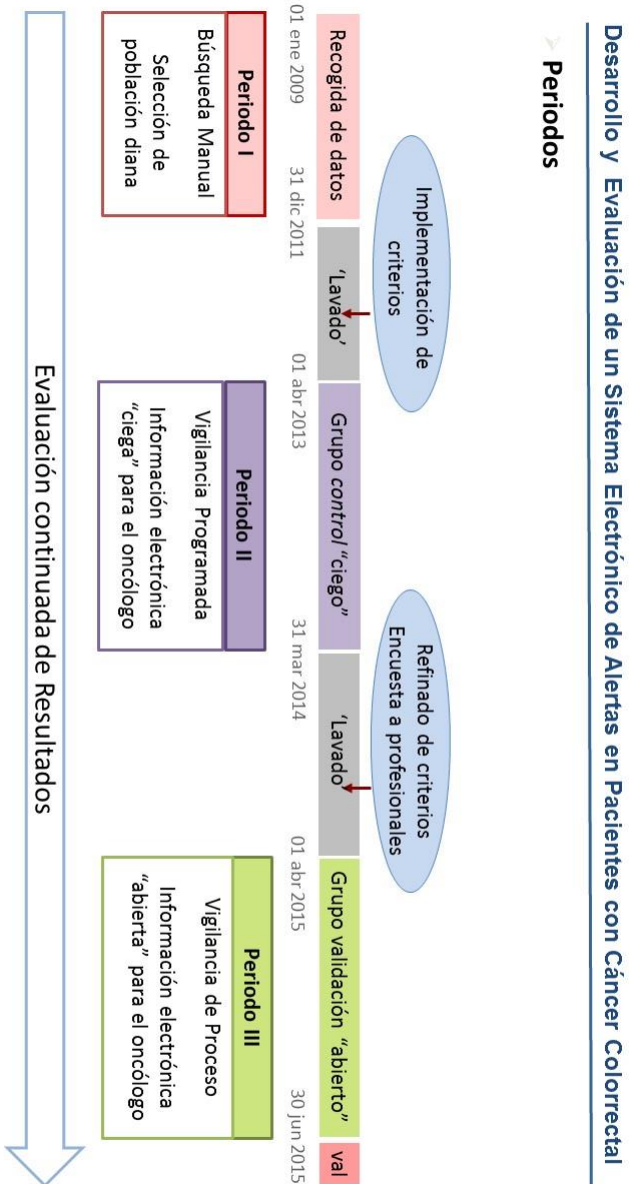


Figura 7. Esquema de diseño global del estudio, tiempos y Periodos.

La valoración continuada de resultados en el conjunto del estudio comprende 7 años, desde 2009 a 2015, con un tiempo total de inclusión de pacientes de 51 meses (100%); este tiempo se ha dividido en tres Periodos:

- **Periodo I.** Estudio observacional retrospectivo.  
Duración: enero 2009 – diciembre 2011; 36 meses (71%)
- **Periodo II.** Estudio observacional prospectivo “**Ciego**”.  
Duración: abril 2013 – marzo 2014; 12 meses (23%)
- **Periodo III.** Estudio observacional prospectivo “**Abierto**”.  
Duración: abril 2015 – junio 2015; 3 meses (6%)

En el primer Periodo (**Periodo I**) del estudio se analiza retrospectivamente la población total de pacientes oncológicos que habían recibido al menos dos ciclos de uno de los tratamientos antineoplásicos en el Hospital de Día del Hospital Universitario Dr. Peset desde el 1 de enero de 2009 hasta el 31 de diciembre de 2011. Su objetivo era la selección de pacientes, validación de los registros de la base de datos y definición de criterios clínicos alertantes de seguridad para el paciente.

El segundo Periodo (**Periodo II**) del estudio se focaliza en la subpoblación de pacientes con cáncer de colorrectal que recibe tratamiento desde el 1 de abril de 2013 hasta el 31 de marzo de 2014; estos pacientes constituyen el núcleo para el análisis del valor añadido Sistema Electrónico de Alertas Clínicas SEDA®. Su objetivo es la validación interna y refinado de los criterios alertantes implantados. Esta misma subpoblación es utilizada como grupo control para la evaluación del valor añadido del Sistema Electrónico de Alertas Clínicas SEDA® frente a los pacientes seleccionados en el tercer Periodo (**Periodo III**) donde la información electrónica generada por las alertas queda abierta al médico prescriptor desde el 1 de abril del 2015 hasta el 30 junio del 2015.

En la Tabla 16 se resume el tipo de búsqueda y configuración de las señales para cada uno de los Periodos. Entendemos por *señales* aquellos signos y síntomas precoces de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un proceso. Se trata de detectar sospechas de potenciales *Acontecimientos Adversos a Medicamentos* (AAM) en pacientes (poblacional). La identificación y evidencia del AAM se confirma o se refuta, durante el seguimiento individual al paciente, dejando constancia del mismo en su HC.

Tabla 16. Tipo de búsqueda y configuración de las señales en el Sistema Electrónico de Alertas Clínicas SEDA®.

Periodo del Estudio	Tipo de búsqueda	Generación de señales
I	Manual	No existe posibilidad
II	Automatizada	Diferido en el tiempo
III	Automatizada	A tiempo real

#### IV.2.1. Inclusión de pacientes

Los **criterios de inclusión** de los pacientes descritos en la Tabla 17 han sido aplicados en todos los Periodos del estudio.

Tabla 17. Criterios de inclusión de pacientes en el estudio.

Criterios de inclusión
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Pacientes en tratamiento parenteral con antineoplásicos y terapia de soporte en Hospital de Día.</li><li>2. Pacientes tratados en el servicio de Oncología Médica del HUDP.</li></ol>

Adicionalmente, para la inclusión de los pacientes correspondientes a los Periodos II y III, (subpoblación de pacientes con CCR), se aplican los criterios de inclusión descritos en la Tabla 18.

Tabla 18. Criterios de inclusión específicos para los Periodos II y III.

Criterios de inclusión Periodos II y III
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Pacientes con diagnóstico de neoplasia maligna de colon (código CIE-9: 153) y/o recto (código CIE-9: 154).</li><li>2. Pacientes que cumplen al menos uno de los criterios alertantes implantados en el Periodo a estudio.</li></ol>



Los **criterios de exclusión** aplicados se describen en la Tabla 19.

Tabla 19. Criterios de exclusión de pacientes en el estudio.

Criterios de exclusión
1. Pacientes con menos de dos ciclos de tratamiento durante el Periodo a estudio.
2. En tratamiento oral solamente.
3. En tratamiento con terapia de soporte únicamente.
4. Pacientes en tratamiento combinado quimio-radioterapia.
5. Pacientes en ensayo clínico.

Se **excluyen** del estudio a pacientes con menos de dos ciclos y/o con tratamiento combinado de quimio-radioterapia debido a la dificultad en la imputabilidad de la toxicidad presentada al tratamiento recibido. Se excluyen pacientes en ensayo clínico debido al uso de tratamiento en fases experimentales donde se desconocen sus posibles efectos adversos.

#### **IV.2.2. Periodo I. Estudio Observacional Retrospectivo**

En este Periodo de desarrollo inicial de criterios y exploración de la información se ha realizado mediante un **proceso manual** por ser previo a la implantación del sistema de soporte a la decisión clínica SEDA®.

En este tiempo se analizaron de forma retrospectiva los datos correspondientes al Periodo comprendido entre el 1 de enero del 2009 y el 31 de diciembre de 2011 de los registros electrónicos que conforman la base de datos de

pacientes tratados en el servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Dr. Peset.

Las variables recogidas se han obtenido los registros de la base de datos del aplicativo Farmis®\_Oncofarm® de toda la población de pacientes tratados en el Periodo a estudio diferenciando por diagnóstico, por sesiones de tratamiento antineoplásico, por número de preparaciones y por año. Para el análisis de los datos y siempre que ha sido necesario se han normalizado los mismos a 1000 pacientes\_día.

1. Nº de pacientes por diagnóstico y año, así como los totales (carácter descriptivo).
2. Nº de sesiones de tratamiento antineoplásico por año, así como los totales (carácter descriptivo).
3. Nº de preparaciones por año, así como los totales (carácter descriptivo).

Tras la valoración de la prevalencia, medida por el número pacientes y tratamientos por tipo de tumor, se selecciona la subpoblación de pacientes con cáncer CCR. De esta subpoblación se ha realizado tratamiento descriptivo de todos los datos obtenidos y calculados, con el fin de caracterizar la población de pacientes con cáncer colorrectal según las variables descritas en el apartado IV.3.

Para el establecimiento de los criterios alertantes se realiza una revisión bibliográfica sobre la prevalencia, manejo y prevención de los efectos adversos asociados al tratamiento con los agentes quimioterápicos utilizados en los pacientes con CCR seleccionados en el estudios.

Para la identificación de estudios en la estrategia de búsqueda se incluyen los publicados desde 2002 al 2012, limitando la selección a los estudios en inglés y/o español. Se consultan las siguientes bases de datos electrónicas de medicina:

- MEDLINE
- Pubmed
- EMBASE
- Cochrane Library

La búsqueda bibliográfica se completa con la revisión de guías de práctica clínica para pacientes con cáncer de colon a través de las páginas web:

- [www.seom.org](http://www.seom.org),
- [www.ncc.org](http://www.ncc.org),
- [www.nice.org](http://www.nice.org),
- [www.asco.org](http://www.asco.org),
- [www.sign.ac.uk/guidelines](http://www.sign.ac.uk/guidelines),
- [www.cancercare.on](http://www.cancercare.on),
- [www.mascc.org](http://www.mascc.org).

Adicionalmente se revisan las fichas técnicas de los agentes quimioterápicos, así como los ensayos clínicos pivotaes de los protocolos de quimioterapia utilizados en la población de pacientes con cáncer colorrectal.

Asimismo, se examinan por consulta manual y vía Internet las publicaciones de las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y webs de instituciones internacionales que trabajan con Sistemas de Ayudas para la Toma de Decisiones, tales como [www.ihl.org](http://www.ihl.org).

A partir de la información recogida se han diseñado los **criterios alertantes**, así como estándares e indicadores de calidad y seguridad, para el análisis del valor añadido del Sistema Electrónico de Alertas Clínicas SEDA®.

#### **IV.2.3. Periodo II. Estudio Observacional, Prospectivo y Ciego.**

El análisis de los datos recogidos en el Periodo I proporciona la información que da soporte al planteamiento de los criterios alertantes para la validación del sistema electrónico de alertas.

El **periodo II** comprende 12 meses, desde el 1 de abril de 2013 hasta el 31 de marzo del 2014. En el mismo se analizaron las señales registradas electrónicamente en Farmis®\_Oncofarm®, como consecuencia de la implantación de los criterios alertantes mediante el Sistema Electrónico de Alertas Clínicas SEDA®.

El objetivo es someter a validación los criterios alertantes definidos tras los resultados del **Periodo I**, que se ha definido como proceso de validación interna y que constituye el **Periodo II** con su posterior refinado. Por tanto, este Periodo del estudio se focaliza en la *validación de criterios alertantes para la prevención de efectos adversos de grado 3/4 en el paciente*; además, se ha realizado el correspondiente seguimiento del manejo de las toxicidades presentadas por el paciente durante su tratamiento, sin modificar la práctica asistencial ya que se trata del denominado “Periodo ciego” para los oncólogos; esto es, sin formación específica (electrónica) en el alcance clínico de las señales. Por tanto, en ningún momento de la atención al paciente, el aviso de señales alertantes modifica la práctica asistencial diaria en la Unidad de Oncología Médica.

En este Periodo se opta por realizar una vigilancia programada de pacientes en los que concurren los criterios alertantes con una programación diaria. El Sistema trabaja en “modo desatendido” pero sin dejar de realizar la búsqueda y registrar en el Monitor de Señales los pacientes que cumplen los criterios alertantes establecidos. Para mejorar la trazabilidad del proceso se gestionan los siguientes estados de los pacientes respecto al tipo de alerta:

- Pacientes con condiciones clínicas esperadas:
  - Cursan los episodios **sin alertas**.
  
- Pacientes con Alerta **detectada**:
  - Todos aquellos pacientes con alerta que tras la búsqueda han sido identificados.
  
- Pacientes con Alerta **sin posibilidad de verificar o confirmar su estado**:
  - Situación con potencialidad de error de medicación pero debido a la falta de datos analíticos no se ha podido validar el criterio alertante.
  
- Paciente **en Seguimiento**:
  - Paciente con alerta detectada que se ha seleccionado para monitorización.
  
- Paciente **Cerrado**:
  - Fin del Periodo de seguimiento.

En la Figura 8 se establece cual ha sido el circuito de trabajo para todas las situaciones potenciales por las que pueden pasar los pacientes en este **Periodo II**:

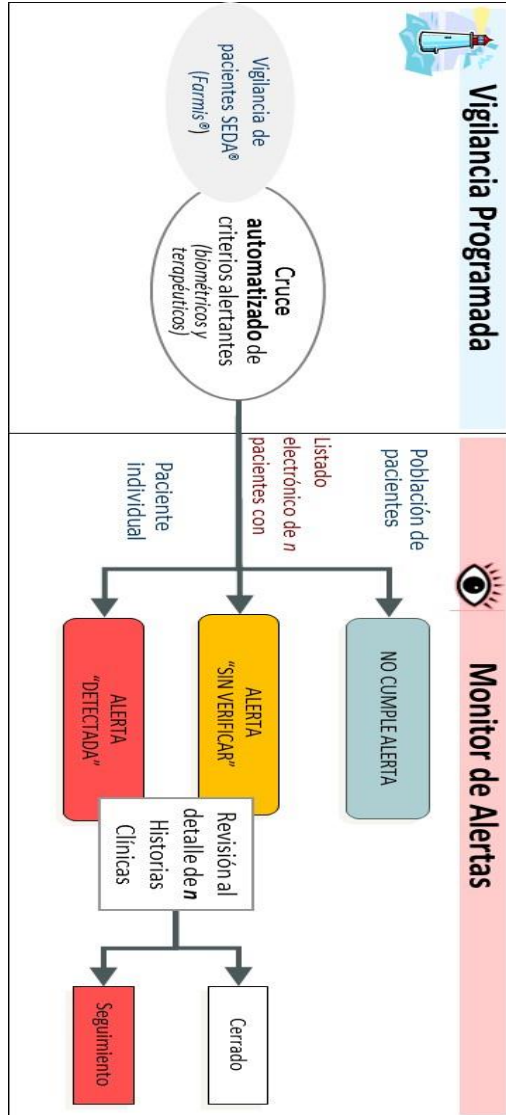


Figura 8. Esquema de diseño de vigilancia programa (Periodo II).

La validación interna de los resultados se realiza atendiendo a los indicadores establecidos de calidad asistencial y seguridad en el paciente, descritos en el apartado IV.4. De forma complementaria se realiza una encuesta anónima a los profesionales tal y como recoge el Anexo I de esta Memoria de tesis Doctoral, con el fin de cuantificar la puntuación y relevancia clínica de los criterios alertantes, respecto a la optimización de la dosis y/o del resultado terapéutico en el paciente; se basa en una escala de 1 (mínimo) a 5 (máximo).

#### **IV.2.4. Periodo III. Estudio Observacional Prospectivo y Abierto.**

La validación interna y posterior refinado de los criterios definidos en el Periodo II conducen al planteamiento del **Periodo III** que se centra en la **validación asistencial del sistema** electrónico de alertas de manera que el Periodo II se utiliza como grupo control para la validación de este sistema de alertas.

El Periodo III comprende 3 meses, desde el 1 de abril de 2015 hasta el 30 de junio del 2015. Durante este Periodo se analizaron las señales registradas electrónicamente en Farmis®\_Oncofarm®, como consecuencia de la implantación de los criterios alertantes refinados en el Periodo II e implementados mediante el Sistema Electrónico de Alertas SEDA®. En este Periodo se opta por una vigilancia del proceso.

Durante la validación asistencial del sistema electrónico de alertas clínicas, los profesionales son previamente informados, mediante un mensaje informativo en pantalla del sistema Farmis®\_Oncofarm®, cuando en el paciente que están consultando se cumplen uno o más de los criterios predeterminados; es decir, sin intervención directa en el paciente. La información generada es registrada en el monitor de alertas del aplicativo para su posterior análisis y seguimiento.

Esta misma señal se muestra posteriormente al farmacéutico validador para dar soporte al proceso de validación clínica, ya que se permite ver el registro generado por el sistema en el Monitor de Señales.

En el caso que no se encuentren disponibles en la aplicación los registros necesarios para la validación de los criterios alertantes se registra como alerta “sin verificar” porque determina la pérdida potencial de oportunidad de mejora en el paciente, según los criterios predeterminados en la alerta.

La validez de la herramienta, en tanto que sea deseable conocer el valor añadido que proporciona a la práctica asistencial, se mide atendiendo a los indicadores de calidad Asistencial y Seguridad descritos en el apartado IV.4.

Igualmente, el valor añadido del Sistema Electrónico de Alertas Clínicas SEDA se cuantifica en términos de reducción significativa ( $p < 0,05$ ) de los AAM de los pacientes con CCR durante su tratamiento, comparando este resultado con los registros disponibles del **Periodo II** y el **Periodo III**.

### **IV.3. Variables estudiadas y seguridad de la información**

La base de datos utilizada para el análisis de la presente Tesis Doctoral se ha obtenido de una copia de seguridad de la misma realizada a fecha de 1 de diciembre de 2012 y despersonalizada (anonimizada) siguiendo lo establecido en el protocolo autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica.

Los registros utilizados en cada uno de los Periodos fueron sometidos a un proceso de validación para asegurar la fiabilidad y validez de los datos obtenidos. El método de análisis de los datos se ha realizado utilizando Excel® mediante la aplicación de filtros y elaboración de tablas dinámicas con el objetivo de detectar:



- Valores inexistentes o nulos.
- Valores inconsistentes o erróneos.

#### IV.3.1. Pacientes con Cáncer Colorrectal

Para la subpoblación de pacientes con diagnóstico de CCR que cumple con los criterios de inclusión se recogen las variables descritas en la Tabla 20, donde se categorizan las variables demográficas, antropométricas y biométricas obtenidas. Todas las variables calculadas con relevancia clínica para la individualización del tratamiento del paciente oncológico cuentan con alertas de valores máximos y mínimos admitidos. Las mismas han sido utilizadas para analizar las características antropométricas de la población a estudio.

Tabla 20. Variables demográficas, antropométricas, biométricas y del tratamiento farmacoterapéutico del paciente con CCR.

Variables	Tipo
Diagnóstico	Clasificación CIE-9 MC (105)
Edad (años)	Continua
Sexo	Categórica (0-Hombre, 1-Mujer)
Etnia	Categórica (0-Caucásica, 1-Africana, 2-Hispana, 3-Pacífica)
Peso (kg)	Continua
Altura (cm)	Continua
Superficie corporal (SC, m <sup>2</sup> ) (106)	$SC (m^2) = 0.024265 \times T^{0.3964} \times P^{0.5378}$ Siendo P = peso en Kg y T = talla en m.

Tabla 21. Variables demográficas, antropométricas, biométricas y del tratamiento farmacoterapéutico del paciente con CCR (cont.).

Variables	Tipo
Índice de Masa Corporal (IMC, Kg /m <sup>2</sup> )	$IMC = \text{Peso (Kg)} / \text{Talla}^2 \text{ (m)}$
Bilirrubina Total (mg/dL)	Continua
Neutrófilos absolutos (x10 <sup>9</sup> /l)	Continua
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /l)	Continua
Hemoglobina (g/dL)	Continua
Creatinina (mg/dL)	Continua
Aclaramiento de Creatinina (Clcr, mL /min)	$Clcr = ((140 - \text{Edad}) \times \text{Peso} / 72 \times Cr)$ x 0,85 si es mujer  Siendo P = peso en Kg y  Cr= creatinina plasmática mg/dL

#### IV.3.2. Registro de Problemas Relacionados con el Medicamento

El registro de Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM) se realiza electrónicamente, de forma normalizada, en el módulo QPharm® integrado en el aplicativo Farmis®\_Oncofarm® y siguiendo la metodología IASER® (Identificación, Actuación, Seguimiento, Evaluación y Resultados), eje metodológico principal para la identificación de pacientes que potencialmente ofrecen oportunidad de mejora en su tratamiento farmacoterapéutico, mediante la prevención, detección, identificación y resolución de problemas relacionados con los medicamentos (PRM) <sup>(107)</sup>.

La base de datos de este módulo de Farmis®\_Oncofarm® se ha utilizado en este apartado para el análisis estadístico de indicadores de actividad por servicio y diagnóstico. El sistema es capaz, a partir de los registros introducidos, de obtener de forma automatizada el informe de Análisis de Modo de Fallos y Efectos (AMFE) (108) que permite identificar y priorizar las fases del proceso que necesitan optimizarse para prevenir futuros problemas de calidad.

Igualmente, el sistema calcula el **número de prioridad del riesgo (RPN)** del EM/PRM, con los datos de gravedad potencial y probabilidad de detección, proporcionados por los registros, y disponibles en la base de datos, dando lugar a un RPN en una escala de 1 (marginal) a 5 (alto).

$$RPN = \frac{\text{Gravedad} \times \text{Prob. detección} \times \text{N}^\circ \text{ PRM proceso}}{\text{Número total de PRM}}$$

La Figura 9 describe de forma tabulada la plantilla que registra la gravedad potencial de las consecuencias clínicas y la probabilidad de detección para el cálculo del RPN.

Probabilidad de detección	Gravedad potencial de las consecuencias clínicas				
	1	2	3	4	5
1. Absoluta	Marginal	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto
2. Probable	Marginal	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto
3. Posible	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto	Alto
4. Dudosa	Bajo	Moderado	Moderado	Alto	Alto
5. Remota	Bajo	Moderado	Moderado	Alto	Alto

Marginal   
  Muy bajo   
  Bajo   
  Moderado   
  Alto

Figura 9. Tabla para el cálculo del RPN del EM/PRM. Hospital Dr Peset.

### IV.3.3. Tratamientos Farmacoterapéuticos

En la Tabla 22 se categorizan las variables relacionadas con el tratamiento farmacoterapéutico de los pacientes con CCR.

Tabla 22. Variables establecidas para el tratamiento farmacoterapéutico del paciente con CCR.

Variables	Tipo
Protocolo	Categórica
Inicio del tratamiento	Continua
Tipo de Tratamiento	Categórica (1-Antineoplásico, 2-Soporte)
Indicación	Categórica
Ensayo Clínico	Categórica (1-Si ; 2-No)
Fecha de administración	Continua
Ciclo	Continua
Principios activos	Continua
Dosis	Continua
Unidades	Sistema Internacional de Unidades (SI) (109)

En la Tabla 23 se categorizan las variables relacionadas con los episodios de toxicidades y grado presentado por los pacientes con cáncer colorrectal asociados al tratamiento farmacoterapéutico recibido.

Tabla 23. Variables de toxicidades presentadas asociadas al tratamiento farmacoterapéutico

Variables	Características
Episodio de toxicidad	Categórica (1-Sí ; 2-No)
Tipo de Toxicidad	Clasificación internacional CTCAE v. 4 (110)
Grado de toxicidad	Clasificación internacional CTCAE v. 4 (110) (1-Leve, 2-Moderado, 3- Severo, 4- Grave, 5- Muy Grave)

Para el establecimiento de los criterios alertantes se realiza un análisis de los tratamientos recibidos por los pacientes en estudio, y posterior revisión bibliográfica sobre la prevalencia, manejo y prevención de los efectos adversos asociados al tratamiento actual del cáncer colorrectal que se basa en combinaciones de Fluoropirimidinas, Irinotecán, Oxaliplatino, Bevacizumab y anti-EGF-R (Cetuximab y Panitumumab).

#### IV.3.4. Toxicidad asociada al tratamiento antineoplásico

Se define como **episodio de toxicidad** la presencia documental en la HC del paciente de al menos un valor analítico compatible con efecto adverso definido en la clasificación CTCAE v4.0., con independencia de que esté específicamente registrado o documentado en la misma el grado y sintomatología clínica identificada en el paciente.

De forma rutinaria previa administración del ciclo de quimioterapia se realiza un análisis sanguíneo. Los resultados analíticos son enviados a tiempo real a Farmis®\_Oncofarm®. La información sobre los efectos adversos recogidos en el historial de los pacientes en tratamiento con los EFT anteriormente descritos, es tratada por el aplicativo de forma que su grado de toxicidad es establecido de forma automatizada; con este fin, el sistema correlaciona los datos analíticos del paciente con la clasificación Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.0 (CTCAE) descrita en la Tabla 24.

Tabla 24. Clasificación Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE).

Efecto Adverso	Grado			
	1	2	3	4
Disminución del número de Plaquetas (x 10e9 /L)	<100-75	<75-50	<50-25	<25
Disminución del número de Neutrófilos absolutos (x 10e9 /L)	<2-1,5	<1,5-1,0	<1,0-0,5	<0,5
Anemia. Hemoglobina (g/dL)	<LLN*-10,0	<10,0-8,0	<8,0-6,5	<6,5
Aumento de la Bilirrubina Total (mg/dL)	>1,2-1,5	>1,5-3,0	>3,0-10	>10
Tox. Renal. Clcr (mL/min)	<75-60	<60-30	<30-15	<15

\*Se consideran valores normales para la hemoglobina: 12 a 16 g/dL en mujeres y 14 a 18 g/dL en hombres.

Para cada tipo de toxicidad los pacientes han sido divididos en tres categorías<sup>(111)</sup>:

- Ausencia de toxicidad: grado 0.
- Toxicidad media: grados 1-2
- Toxicidad severa o grave: grados 3-4

El grado 5 de toxicidad es descartado ya que corresponde con fallo multiorgánico o éxitus del paciente.

#### **IV.3.5. Criterios de Seguridad Alertantes: tipos y categorías**

Las variables recogidas para el análisis de los criterios de seguridad alertantes aplicados se han obtenido del **monitor de señales** del sistema y del apartado de estadísticas del módulo SEDA®, para cada uno de los Periodos a estudio.

Conceptualmente un **criterio de Seguridad** describe la condición clínica o farmacoterapéutica que, relacionada con el paciente y los procesos, garantizan una calidad mínima aceptable durante su atención. Los criterios de seguridad se han agrupado en tipos y categorías relacionadas con el **paciente y su enfermedad**, con el **tratamiento** y con el **episodio clínico** en curso.

##### **1.-Paciente y su enfermedad.**

Esta dimensión agrupa todos los aspectos relacionados con la situación del paciente durante su tratamiento y su historia clínica previa. Las variables manejadas corresponden a:

- Paciente.

- Diagnóstico.
- Pruebas analíticas.
- Episodios de Toxicidad (en referencia a los eventos que el paciente sufre un efecto adversos relacionado con el tratamiento administrado).

Se estable como **periodo de validez** de las pruebas analíticas para generar una alerta, la periodicidad del tratamiento en días, como periodo mínimo de validez diagnóstica. Todas las pruebas analíticas que superen este periodo en el momento de verificar un criterio alertante se han considerado no válidas para la toma de decisiones clínicas.

## **2.-Tratamiento farmacoterapéutico.**

- Indicación del Tratamiento.
- Esquemas farmacoterapéuticos antineoplásicos.
- Esquemas farmacoterapéuticos de soporte.
- Dosis de cada fármaco en cada ciclo.
- Número de ciclos recibidos.
- Incidencias:
  1. Reducciones de dosis.
  2. Retrasos/cambios de periodicidad.
  3. Modificaciones en el EFT.

## **3.-Episodio clínico.** Procesos y subprocesos de la cadena terapéutica.

- Proceso (prescripción, confirmación, validación farmacéutica, preparación, dispensación / o administración de tratamientos).



- Fecha y hora de la decisión clínica tomada.
- Médico prescriptor.
- Médico confirmador.

Adicionalmente se propone una clasificación para establecer el **valor clínico** de la alerta, de modo que se definen tres niveles de gravedad:

- Nivel 1 (*riesgo alto*): es obligatoria la actuación profesional en el tratamiento del paciente.
- Nivel 2 (*riesgo moderado*): la actuación profesional en el tratamiento del paciente puede no ser necesaria pero requiere una explicación o motivo de su no actuación.
- Nivel 3 (*riesgo bajo*): se considera situación de naturaleza informativa y no requiere interrumpir el flujo de trabajo clínico.

#### **IV.3.6. Proceso de Refinado de Criterios Alertantes**

Tras el Periodo II de la presente Memoria de Tesis doctoral, con el objetivo de aumentar la eficiencia del sistema, los criterios alertantes aplicados han sido consensuados, validados y refinados en un proceso de mejora continuo que se muestra en la Figura 10.

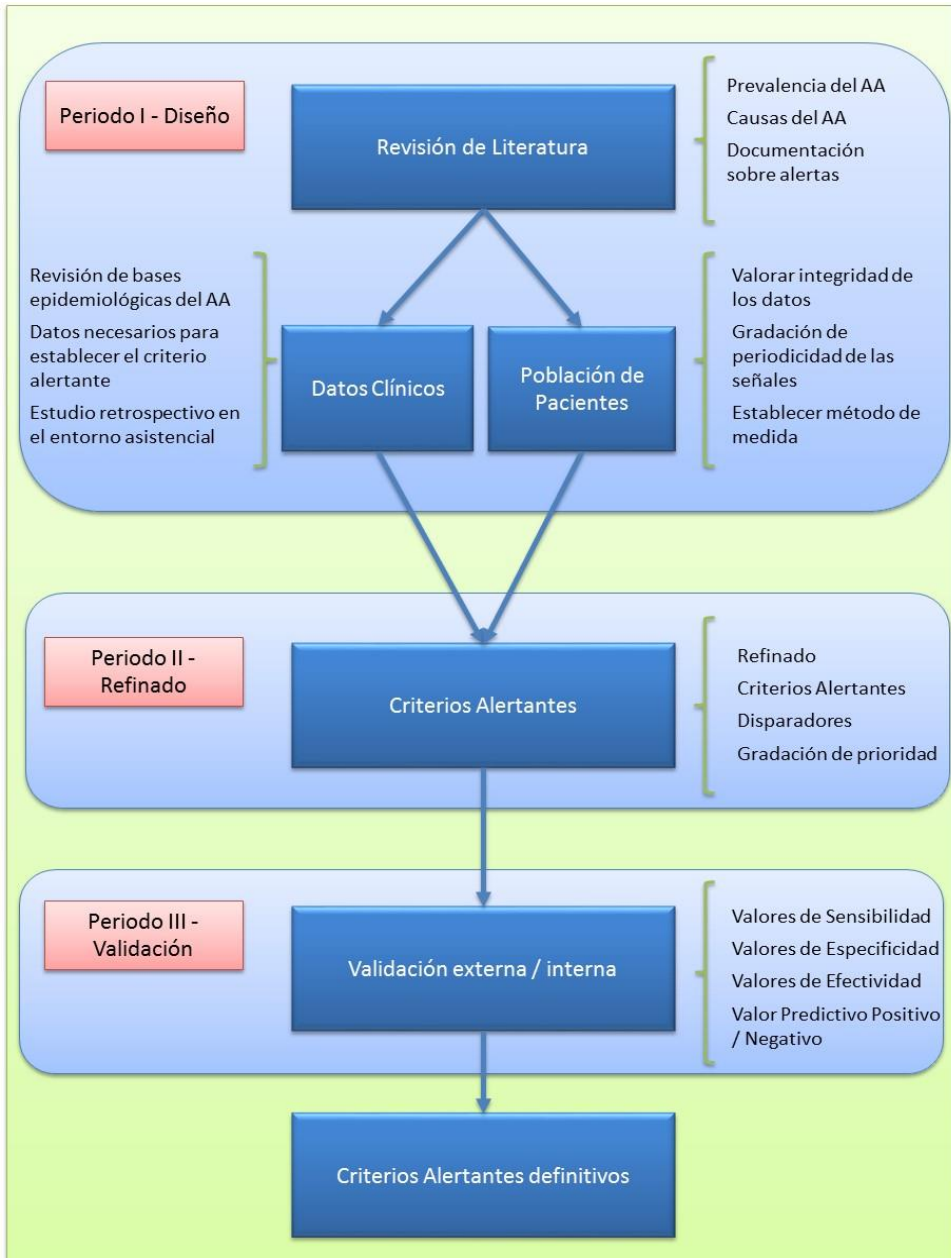


Figura 10. Proceso de validación y refinado de los criterios alertantes.

La validez del criterio ha sido medida por su sensibilidad, es decir, por el porcentaje de señales positivas que los profesionales consideran que se corresponde con un AAM, y por su especificidad o porcentaje de señales negativas que se corresponden con un paciente sin AAM, de acuerdo con la revisión por expertos. Así mismo, como se describe en la Tabla 25, la relación entre los valores falsos positivos (FP) y los valores verdaderos positivos (VP) de un AAM, para cada señal o disparo de la alerta, se ha propuesto como indicador para la retirada o aceptación de la alerta, o de uno o más de los criterios que conforman la misma.

Tabla 25. Criterios Propuestos para la validación de criterios de las alertas electrónicas.

A. Mantener los criterios cuando:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los valores de sensibilidad y especificidad superen el 75%</li> <li>• Al menos el 20% de las alertas sean verdaderos positivos</li> </ul>
B. Eliminar los criterios cuando:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La razón entre FP y VP sea superior a 0,7</li> <li>• Alerta reiterativas o exista solapamiento entre señales.</li> <li>• Alertas que no necesiten actuación adicional en el paciente, es decir, no comprometan la seguridad del paciente.</li> </ul>

Las señales que no cumplan con uno o más de los indicadores descritos deben ser revisadas (modificadas o eliminadas) de acuerdo con la descripción de la Tabla 25.

De forma complementaria se realiza una encuesta multiprofesional, a oncólogos y farmacéuticos, de forma anónima (Anexo VIII.4), con el fin de cuantificar la puntuación y relevancia clínica de los criterios alertantes respecto a la optimización de la dosis y/o del resultado terapéutico en el paciente; se basa en una escala de 1 (mínimo) a 5 (máximo).

#### **IV.3.7. Toma de Decisiones Clínicas**

En este apartado se han recogido y analizado las decisiones clínicas aplicadas por el profesional ante una situación de alerta de no seguridad en el paciente. Se han valorado las acciones establecidas, tipos y variabilidad de las mismas respecto a las tres variables siguientes:

- Fecha y hora de alerta
- Criterio alertante
- Acción clínica establecida.

Las decisiones clínicas afectan las variables posológicas a tres niveles en la intensidad de dosis (IDA):

1. Modificación de dosis.
2. Prolongación de la frecuencia interciclo (días).
3. Recomendación de tratamiento de soporte.

Las diferentes posibilidades han sido recogidas en el árbol de decisión de la Figura 11.

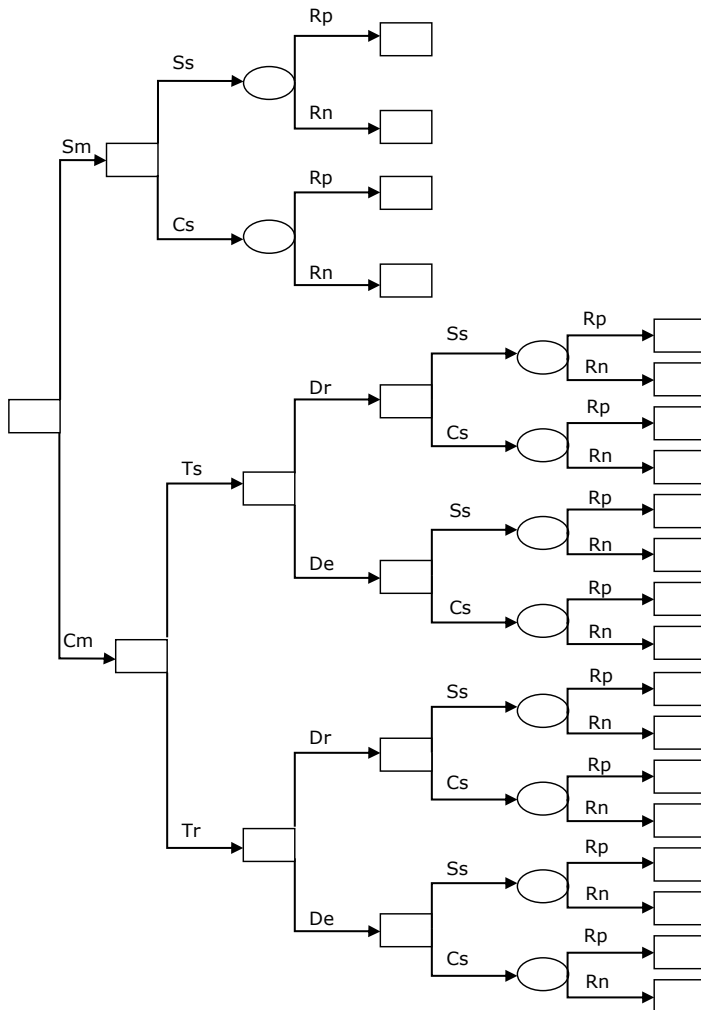


Figura 11. Árbol de decisión que recoge las decisiones clínicas observadas ante un criterio Alertante: Tratamiento sin modificaciones ( $S_m$ ), con modificaciones ( $C_m$ ), tratamiento de soporte ( $C_s$ ), sin soporte ( $S_s$ ), retraso de la administración ( $T_r$ ), sin retraso de la administración ( $T_s$ ), dosis reducida( $D_r$ ), dosis estándar ( $D_e$ ), resultado positivo ( $R_p$ ) o resultado negativo ( $R_n$ ).

La rama superior, a partir del nodo de decisión inicial, corresponde a continuar con el tratamiento sin modificaciones (Sm) respecto al protocolo estándar, seguida de la decisión de seguir con tratamiento de soporte (Cs) o sin soporte (Ss).

La rama inferior, a partir del nodo de decisión inicial, representa la estrategia consistente en modificar el tratamiento (Cm) respecto al protocolo estándar. Tras la misma se indica si se ha realizado un retraso en la administración del tratamiento (Tr) o por el contrario se mantiene su administración sin retrasos (Ts). A continuación se establece si la dosis ha sido reducida (Dr) o bien se ha mantenido la dosis del protocolo estándar (De), seguido de la decisión de adicionar tratamiento de soporte (Cs) o sin soporte (Ss).

El **nodo de azar** en cada decisión, señala la posibilidad de un resultado positivo (Rs), medido como la reducción en al menos un grado de la toxicidad presentada en el siguiente ciclo de tratamiento o por el contrario un resultado negativo (Rn), contemplado como la presencia de toxicidad con un grado igual o superior a la presentada en el ciclo anterior.

#### **IV.3.8. Tratamiento estadístico**

En el proceso de recogida y análisis de datos se han utilizado los programas Farmis®\_Oncofarm® y sus BBDD. Estos registros que se han exportado a Excel® e IBM® SPSS Statistics® versión 20 para el análisis estadístico de los datos.

#### IV.4. Indicadores de Calidad Asistencial y Seguridad del paciente

Para cuantificar el valor añadido del Sistema Electrónico de Alertas Clínicas SEDA® a la calidad asistencial y seguridad del paciente, se han definido indicadores relacionados con la seguridad, eficiencia, efectividad y coste del paciente.

Los Indicadores de mejora en la **seguridad** del manejo y prevención de los efectos adversos asociados al tratamiento con los agentes quimioterápicos, utilizados en los pacientes con cáncer colorrectal, se han comparado las toxicidades presentadas y dosis recibidas por el grupo control ciego (Periodo II) frente a los del grupo de validación (Periodo III), donde la información de las alertas ha sido abierta para el médico prescriptor. Los datos se han normalizado a 1000 pacientes\_día cuando ha sido necesario para el análisis.

- Número de pacientes con toxicidades grado 3 y 4.
- Cumplimiento terapéutico: relación en porcentaje entre la dosis teórica y la real que ha recibido el paciente.

Los Indicadores de **efectividad y eficiencia** del sistema electrónico de alertas se han propuesto a partir de métodos de evaluación de forma global (alertas), e individual (criterios), manejando el valor de sensibilidad, o porcentaje de señales positivas para la detección de un determinado AAM, y del valor de especificidad, o porcentaje de señales negativas de AAM en los pacientes descritos en la Tabla 26.

Tabla 26. Indicadores de efectividad y eficiencia evaluados.

Indicador	Cálculo
<b>Sensibilidad</b> % de señales positivas que se corresponde a un AAM que requiere una mejora en su farmacoterapia	$VP / VP + FN$
<b>Especificidad</b> % de señales negativas que se corresponden con pacientes sin AAM	$VN / VN + FP$
<b>Valor Predictivo Positivo (VPP)</b>	$VP / VP + FP$
<b>Valor Predictivo Negativo (VPN)</b>	$VN / VN + FN$

En la Figura 12 se describe el algoritmo con las variables para el cálculo de los indicadores establecidos. La alerta detectada es confirmada posteriormente mediante seguimiento del paciente verificando si se identificó un AAM, la actuación del profesional y su registro en la Historia Clínica del paciente.



Alerta	AAM SI	AAM NO	Total
<b>Detectada</b>	<b>VP</b>	<b>FP</b>	Alerta SI
<b>No detectada</b>	<b>FN</b>	<b>VN</b>	Alerta NO

- **Verdadero Positivo (VP):** Paciente CON alerta activada en el que SÍ se identificó un AAM que requirió actuación profesional;
- **Verdadero Negativo (VN):** Paciente SIN alerta en el que NO se identificó ningún AAM que requiriera actuación profesional;
- **Falso Positivo (FP):** Paciente CON alerta activada en el que NO se identificó ningún AAM que requiriera actuación profesional;
- **Falso Negativo (FN):** Paciente SIN alerta activada en el que SÍ se identificó (en el caso del electrónico, manualmente) un AAM que requirió actuación profesional.

Figura 12. Tabla para el cálculo de los indicadores establecidos

Para los **indicadores económicos** se realiza una aproximación, en términos de minimización de costes de tratamiento por paciente, una vez se ha identificado la oportunidad de mejora de su farmacoterapia como consecuencia de la coincidencia en el mismo de los criterios alertantes establecidos.

Estimación reducción coste = (Coste Grupo Estudio – Coste Grupo Control )

por 1.000 pacientes\_día

Adicionalmente se ha estimado el ahorro de tiempo en horas/mes que supone el refinado y reducción del número de alertas.

Estimación ahorro de tiempo = (Nº episodios con alerta Estudio – Nº episodios con alerta Grupo Control ) por 1.000 pacientes\_día

## V. RESULTADOS

Los resultados de la presente Memoria de Tesis Doctoral se analizan conforme a la secuencia de los apartados descritos en Material y Métodos, cuantificados por 1.000 pacientes\_día y que permiten el seguimiento de los resultados en los diferentes Periodos de estudio planteados para la realización de la Tesis Doctoral. Así, en primer lugar se detallan los resultados del análisis de pacientes por Periodo, a continuación las variables estudiadas y, por último, los valores de los Indicadores de Calidad Asistencial y Seguridad aplicados.

En la Figura 13 se recoge el diseño global del estudio identificando el número de pacientes incluidos de forma global y agrupado por Periodo, así como los Periodos de “lavado” donde se realizó el análisis de datos, validación y refinado de los criterios alertantes.

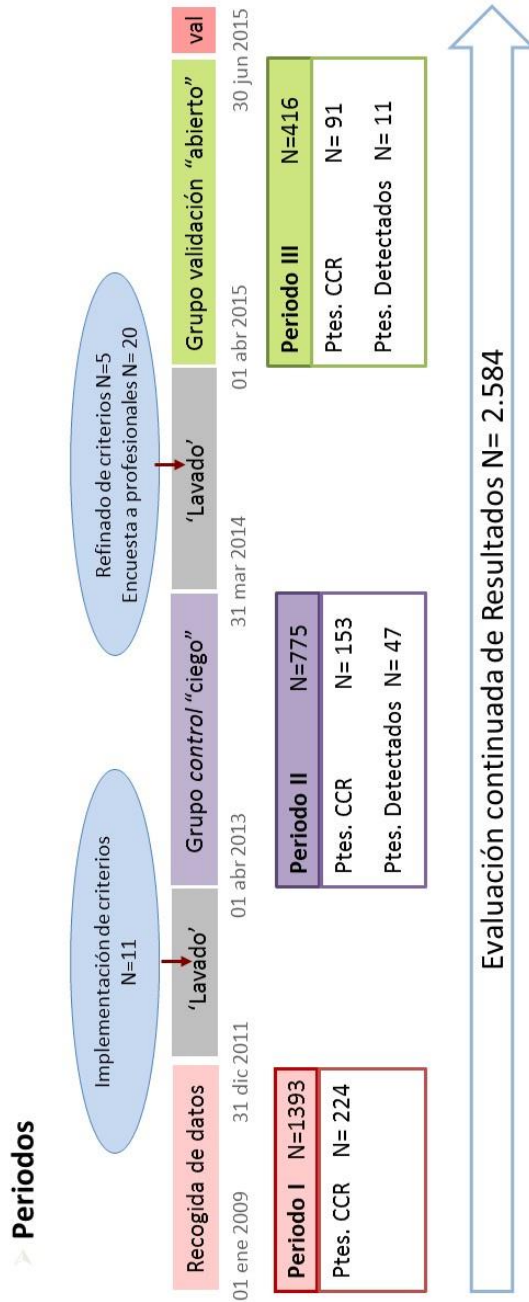


Figura 13. Esquema de diseño global del estudio, tiempos y Periodos.

### V.1. Inclusión de Pacientes

En conjunto, durante los diferentes Periodos de la presente Tesis Doctoral recibieron tratamiento un total de 2.584 pacientes (100%). Estos pacientes recibieron, indistintamente del estadio de su enfermedad, tratamiento antineoplásico y/o de soporte en el Hospital de Día del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia

La población de pacientes, con indicación del Periodo, número de pacientes del mismo, sesiones de tratamiento recibido, y total de preparaciones administradas, se recoge en la Tabla 27.

Tabla 27. Población total de pacientes oncológicos, sesiones y preparaciones por Periodo.

Periodo	Nº Pacientes	Nº Sesiones QT	Nº Preparaciones
Periodo I	1.393	19.695	74.098
Periodo II	775	7.880	25.133
Periodo III	416	2.009	6.699
Total	2.584	29.584	105.930

Del total de 2.584 pacientes tratados por diferentes diagnósticos relacionados con el cáncer no hematológico, el porcentaje de la subpoblación de pacientes con cáncer colorrectal representa el 21,7 % (N=561). A su vez, estos pacientes constituyen el 100% de nuestra población diana de nuestro estudio. Cuando a esta población de pacientes con cáncer colorrectal se aplican los criterios de selección de pacientes descritos en el apartado IV.2.1 de Material y Método de la presente Memoria, se excluyeron 93 pacientes, que representa reducir la

muestra la población inicial un 16,6 %, de modo que la población final en estudio es de 468 pacientes.

En la Tabla 28 se distribuyen el número de pacientes incluidos y el detalle de los motivos de exclusión por Periodo.

Tabla 28. Motivo y número de Pacientes incluidos/excluidos por Periodo.

N Pacientes (%)	Periodo I	Periodo II	Periodo III	Total
Total	1393	775	416	2584
Pacientes con CCR	275	181	105	561
<b>Pacientes con CCR Incluidos</b>	<b>224</b>	<b>153</b>	<b>91</b>	<b>468</b>
• Cumplen al menos un criterio alertante	NA*	47 (30,7)	11(12,1)	NA*
<b>Pacientes Excluidos</b>	<b>51</b>	<b>28</b>	<b>14</b>	<b>93</b>
• Quimio-radioterapia	17 (33,3)	11 (39,3)	4 (28,6)	32 (34,4)
• Tratamiento oral o soporte únicamente	16 (31,4)	11 (39,3)	5 (35,7)	32 (34,4)
• Con menos de dos ciclos de tratamiento	11 (21,6)	5 (17,8)	4 (28,6)	20 (21,6)
• Ensayo clínico	4 (7,8)	1 (3,6)	1 (7,1)	6 (6,4)
• Registro erróneo del diagnóstico	3 (5,9)	0	0	3 (3,2)

\*NA: No aplicable. En el Periodo I del estudio no se aplicaban criterios alertantes

## V.2. Periodo I. Estudio Observacional Retrospectivo

En el Periodo I, de 36 meses, comprendido entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2011, se trataron por diagnóstico de cáncer, un total de 1.393 (100%) pacientes. Indistintamente del estadio de su enfermedad, estos pacientes recibieron 19.695 sesiones de tratamiento donde se administraron un total de 74.098 preparaciones antineoplásicas y/o de soporte, todas ellas en el Hospital de Día del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

Cuando esta misma población de pacientes es distribuida según diagnósticos de cáncer (código CIE-9 MC)<sup>(105)</sup> y Periodo, se dispone de los datos que incluye la Tabla 29; estos datos han sido normalizados por número de casos distintos a 1.000 pacientes\_día.

Tabla 29. Nº de casos distintos, por 1000 pacientes\_día, agrupado por diagnóstico y periodo.

Código y Diagnóstico de Neoplasia Maligna	N de casos por 1000 pacientes_día		
	Periodo I	Periodo II	Periodo III
<b>153/154 - Colon y recto</b>	<b>235,9</b>	<b>228,0</b>	<b>250,0</b>
162- Tráquea , bronquios y pulmones	204,6	221,7	194,7
174/175- Mama	196	200,2	221,1
183- Ovario y otros anexos uterinos	49,5	47,8	57,7
151- Estómago	43,8	40,3	33,6
157- Páncreas	43,1	35,3	36,0
188- Vejiga urinaria	33,0	40,3	40,9
Otros	193,1	186,4	165,9
Total Pacientes	1.393	775	416

En los valores de los diferentes Periodos (columnas) incluidos en la Tabla 29, se muestran escasas diferencias en cuanto a la distribución de pacientes por tipo de cáncer, independientemente del Periodo a estudio. En los siguientes apartados se ha seleccionado la subpoblación de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y/o recto, ya que el tratamiento quimioterápico que reciben utiliza los mismos componentes antineoplásicos, tal y como se ha comentado en el apartado de Antecedentes, para la valoración del Sistema Electrónico de Alertas Clínicas SEDA®.

Del total de pacientes tratados en el Periodo I, el porcentaje medio de la subpoblación de pacientes con cáncer colorrectal representa el 19,7 % (N=275); este valor, en el contexto de la población de pacientes atendidas en el HUDP está en la línea del porcentaje esperado para este tipo de tumor <sup>(53)</sup>. Al aplicar a esta población de pacientes los criterios de selección, se excluyen 51 pacientes que representa reducir un 18,5 % la población inicial de modo que la población final es de 224 pacientes.

A partir de la información recogida se revisa en bibliografía, tal y como se describe en el apartado IV.2.2 de Material y Método, la prevalencia y manejo de las toxicidades asociadas al tratamiento de quimioterapia en pacientes con cáncer colorrectal dando lugar a las fichas de ajuste de dosis en función del tipo de toxicidad y fármaco antineoplásico recogidas en el Anexo VIII.3.

Los datos obtenidos en el Periodo I han establecido la base para el diseño de criterios alertantes, estándares e indicadores de calidad y seguridad para el análisis del valor añadido del Sistema Electrónico de Alertas Clínicas SEDA® en la presente Memoria de Tesis Doctoral.



### V.3. Periodo II. Estudio Observacional Prospectivo Ciego.

En este Periodo II, del total de 775 pacientes oncológicos tratados en el servicio de Oncología Médica, la subpoblación de pacientes con cáncer colorrectal supone el 23,3 % (N=181), valores superiores en 4,8 % al Periodo I. Tras aplicar los criterios de inclusión se excluyen del estudio 28 pacientes (15,5%), 11 con tratamiento combinado de quimio-radioterapia, 11 únicamente con tratamiento de soporte, 5 con un ciclo de tratamiento y 1 paciente en ensayo clínico.

En este Periodo II se validaron, mediante el Sistema Electrónico de Alertas Clínicas SEDA<sup>®</sup>, 153 pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal que recibieron 1.435 ciclos, correspondiente a 2.553 sesiones de tratamiento y 10.115 mezclas. En esta población se detectaron un total de 47 pacientes (30,7%) que cumplen al menos uno de los criterios alertantes implantados (ver apartado IV.2.1 de Material y Métodos). Esta población representa en la presente Memoria de Tesis Doctoral, al **grupo control** de pacientes que se utiliza para el refinado y validación de los criterios alertantes.

Los resultados anteriores se analizaron conjuntamente con los Servicios de Oncología y Farmacia del Hospital Universitario Dr. Peset, con el objetivo de consensuar las intervenciones para establecer criterios de prevención de riesgo y hacer visibles electrónicamente, en Farmis<sup>®</sup>\_Oncofarm<sup>®</sup>, las señales de alerta para los profesionales que atienden al paciente, desde una cultura interprofesional.

#### **V.4. Periodo III. Estudio Observacional Prospectivo Abierto.**

El Periodo III comprende tres meses de estudio (desde el 1 de abril hasta al 30 de junio del 2015). En este Periodo el aplicativo Farmis®\_Oncofarm® ofrece visibilidad plena de todas las señales de alerta de los pacientes, para todos los profesionales que, manera interprofesional, son responsables de obtener el mejor resultado posible.

En este Periodo, del total de 416 pacientes tratados en el Servicio de Oncología Médica, la subpoblación de pacientes con cáncer colorrectal alcanzó el 25,2 % (N=105) del total; este valor es semejante al del Periodo II. En esta ocasión se excluyeron del estudio 14 pacientes (13,3%), 5 recibieron únicamente tratamiento de soporte, 4 con tratamiento combinado de quimio-radioterapia, 4 recibieron menos de dos ciclos de tratamiento durante el Periodo a estudio y 1 paciente estaba enrolado en un ensayo clínico.

Se validaron mediante el Sistema Electrónico de Alertas Clínicas SEDA® un total de 91 pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal, población a la que se administraron 394 ciclos, correspondiente a 2.515 preparaciones parenterales en 707 sesiones de tratamiento antineoplásico. Estas oportunidades de riesgo potencial se tradujeron en señales para 11 pacientes (12,1%) que cumplieran al menos uno de los criterios alertantes implantados.

### V.5. Seguridad de la información. Variables estudiadas

En el proceso de validación de las variables implantadas en la presente Tesis Doctoral, se analizan un total de 22.011 registros clínicos, con diferentes Números de Historia Clínica (NHC), según los criterios definidos en Material y Métodos; se identifican los diagnósticos con mayor prevalencia tratados en la unidad de Oncología Médica, únicamente 1 paciente (0,07%) no tenía cumplimentado el campo diagnóstico. De esta población se extrajeron los pacientes diagnosticados con cáncer de colon y/o recto, ya que el tratamiento quimioterápico que reciben utiliza los mismos componentes antineoplásicos. Se identifican 3 pacientes con diagnóstico erróneo en el registro general ya que no se realiza el cambio de EFT al ser tratado para un segundo tumor.

Otra variable para la evaluación de la utilización de los EFT es la recogida de la **indicación** del tratamiento. En el Periodo I, este campo de la aplicación informática se encuentra sin cumplimentar en el 80,4% de los pacientes seleccionados; en los posteriores Periodos, el porcentaje de incumplimiento se reduce hasta desaparecer en el Periodo III. En la Tabla 30 se muestran los valores inexistentes o erróneos detectado y su evolución por Periodo.

Tabla 30. Número de pacientes por Periodo con valores inexistentes o erróneos.

N Pacientes (%)	Periodo I	Periodo II	Periodo III
Registro erróneo del diagnóstico	3 (2,8)	0	0
Indicación sin cumplimentar	180 (80,4)	8 (6,2)	0

### **V.5.1. Pacientes con Cáncer Colorrectal**

Del total de pacientes tratados  $N= 2.584$  (100%), el porcentaje medio de la subpoblación de pacientes con cáncer colorrectal representa el 21,7 % ( $N=561$ ). Tras aplicar los criterios de inclusión la población final en estudio es de 468 pacientes, los cuales representan al 100% de nuestra población diana.

### **V.5.2. Características antropométricas de la población**

En el momento de recibir el primer ciclo de tratamiento de cada uno de los 468 pacientes con CCR, la edad media es de 66,3 años con una desviación estándar de 11,0 años. La mediana de edad de esta muestra es de 67,0 años y su recorrido o intervalo es de 34 a 89 años.

Las características antropométricas de esta misma muestra de pacientes, se recogen en la Tabla 31 estratificada por Periodo para los variables sexo, talla, peso, superficie corporal e índice de masa corporal. La variable etnia ha sido descartada ya que no se encontraba cumplimentada en ninguno de los casos en las HC revisadas por lo que se entiende que todos los pacientes son de raza caucásica.

Las variables continuas se expresan en forma de media, desviación estándar, máximo y mínimo ya que la prueba de Kolmogorov-Smirnov constató que la población estudiada seguía una distribución normal, y las variables categóricas se expresan en forma de frecuencias (%). Se ha aplicado el análisis de la varianza (ANOVA) comparando las variables antropométricas descritas para las poblaciones de los diferentes Periodos; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ).

Tabla 31. Características antropométricas de los pacientes con CCR.

VARIABLES	Periodo I	Periodo II	Periodo III
N. Total de Pacientes	224	153	91
Sexo (% hombres / % mujeres)	63,4 / 36,6	66,0 / 34,0	64,8 / 35,2
Edad (años)	66,7±11,0	67,4±10,9	67,1,7±11,2
Rango (mín. /máx.)	34/89	38/90	35/90
Peso (Kg)	69,7±11,4	70,5±12,1	70,2±12,6
SC (m <sup>2</sup> )*	1,7±0,2	1,7±0,2	1,7±0,2
Grupos de IMC* N (%)			
IMC: <18 .Anorexia	4 (1,8)	2 (1,3)	2 (2,2)
IMC: ]18-20] .Delgado	13 (5,8)	10 (6,5)	4 (4,4)
IMC: ]20-25] .Peso Normal	84 (37,5)	73 (47,7)	42 (46,0)
IMC: ]25-30] .Sobrepeso	93 (41,5)	48 (31,4)	34 (37,4)
IMC: ]30-40] .Obesidad	30 (13,4)	19(13,8)	12 (13,2)
IMC: >=40 .Obesidad mórbida	0 (0)	1 (0,6)	0 (0)

\*SC: Superficie corporal calculada por Dubois; IMC: Índice de Masa Corporal.

La representación gráfica de estas variables, mediante histogramas de frecuencias de la edad, peso y superficie corporal (SC), se han agrupado en la Figura 14.

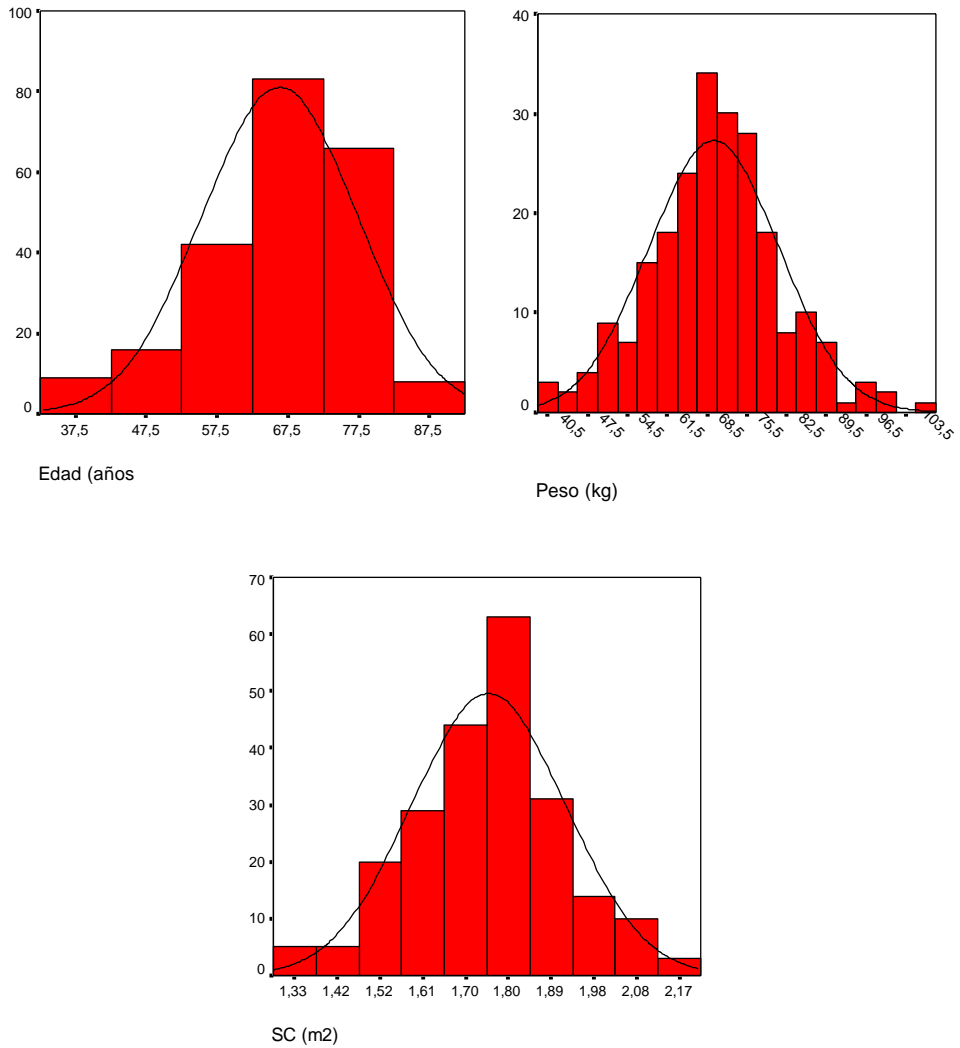


Figura 14. Histogramas de frecuencia de la edad, peso y superficie corporal de la población estudiada.

La distribución de la población en cinco grupos de edad, siguiendo criterios de estratificación de informes epidemiológicos (53) desde menores de 35 años hasta mayores de 75 años, proporciona el perfil gráfico que se incluye en la Figura 15.

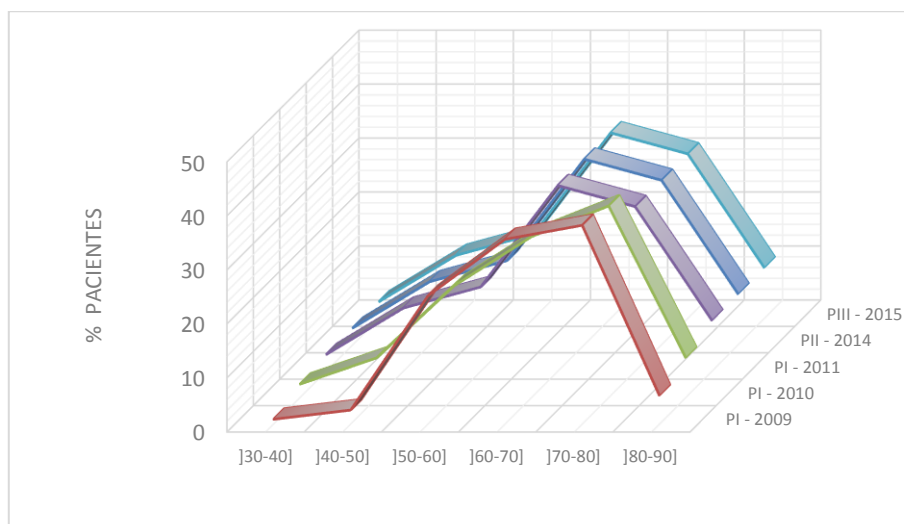


Figura 15. Distribución de pacientes con CCR por grupos de edad y año.

En la Tabla 32 se compara la población a estudio frente al ensayo clínico pivotal MOSAIC realizado en un total de 1.123 pacientes para la evaluación del tratamiento adyuvante con Oxaliplatino/ 5- FU/ Leucovorin en pacientes con cáncer colorrectal <sup>(112)</sup> .

Tabla 32. Comparativa de variables antropométricas de la población a estudio frente ensayo clínico MOSAIC.

Variables	Población a estudio	MOSAIC
N. Pacientes	468	1123
Edad (años)	66,3±11,0	ND
Rango	34-89	19-75
Mediana	67	61
Edad < 65 años (%)	34,8	64,4
Edad > 75 - 89 años (%)	22,8	0
Sexo (% hombres / % mujeres)	63,0 / 37,0	54,2 / 45,8

En la Figura 16 se compara la distribución de la población de paciente con CCR a estudio frente a la del estudio MOSAIC.

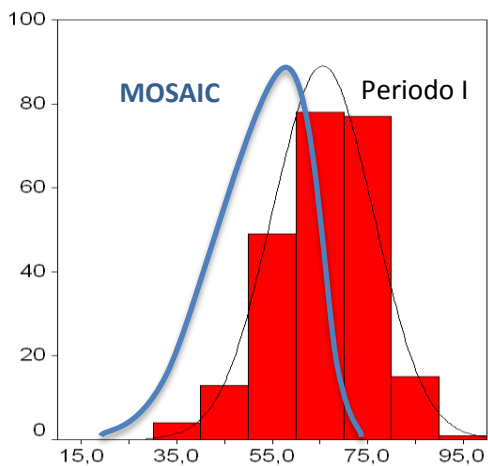


Figura 16. Comparativa curva normal histograma de frecuencia de la edad de la población estudiada en la Periodo I vs estudio MOSAIC.



### V.5.3. Tratamientos Farmacoterapéuticos

Los 468 pacientes con CCR, independientemente del estadio de su enfermedad e indicación del tratamiento antineoplásico, han recibido un total de 4.155 ciclos de quimioterapia durante el estudio.

La administración de todos estos ciclos de tratamiento en la Unidad de Hospital de día del Servicio de Oncología Médica del HUDr Peset, generó una carga de trabajo para el Servicio de Farmacia de 31.347 mezclas parenterales y al Hospital de Día 7.704 sesiones de tratamiento en las que se administraron el 50,7% (15.937) de las preparaciones de antineoplásicos y el resto (49,7%) de soporte.

En la Tabla 33 se muestra el perfil del número medio de ciclos, sesiones, analíticas y EFT relacionados con la población de pacientes estudiadas.

Tabla 33. Perfil del Número de ciclos, sesiones, EFT diferentes y estudios analíticos realizados por paciente y totales.

Variable	Valor
Pacientes	468
Nº Ciclos	4.155
Nº Sesiones/Prescripciones	7.704
Nº analíticas	4.469
Nº EFT/ Paciente (media $\pm$ DE)	1,9 $\pm$ 1,3
Nº Ciclos/Paciente (media $\pm$ DE)	10,6 $\pm$ 9,0
Nº Sesiones/ Paciente (media $\pm$ DE)	19,0 $\pm$ 18,7
Nº Analíticas/Paciente (media $\pm$ DE)	10,3 $\pm$ 8,7
Nº Analíticas/Ciclo (media $\pm$ DE)	1,1 $\pm$ 0,9
Nº Analíticas/Sesión (media $\pm$ DE)	0,6 $\pm$ 0,5

En conjunto, en el total de pacientes se han manejado 26 protocolos antineoplásicos y de soporte diferentes. Las combinaciones de fármacos utilizadas en estos EFT están constituidas por siete fármacos antineoplásicos y ocho fármacos de soporte distribuidos de la siguiente manera:

- Anticuerpos Monoclonales (3):
  - Bevacizumab
  - Cetuximab
  - Panitumumab
- Citotóxicos/Citostáticos (4):
  - Oxaliplatino
  - Fluorouracilo
  - Irinotecán
  - Capecitabina

Respecto a los EFT de soporte, se han utilizado un total de ocho principios activos, los cuales se detallan a continuación agrupados por su objetivo terapéutico:

- Antianémicos:
  - Hierro
  - Darbepoetina
  - Epoetina alfa y beta
- Factores Estimulantes de Colonias:
  - Filgrastim y Ratiogastim
  - Pegfilgrastim
- Preparados para el tratamiento de enfermedades óseas:
  - Ác. Zoledrónico

La utilización de los fármacos descritos presenta una distribución bien diferenciada entre aquellos que conforman la terapia tradicional (quimioterápico), los que participan de terapias dirigidas (anticuerpos monoclonales) y los fármacos de soporte; estos resultados, con el número de pacientes y por EFT se recogen en la Tabla 34 y Tabla 35, respectivamente. El detalle de los protocolos indicando dosis de los componentes y periodicidad de administración se encuentra recogido en el Anexo VIII.2 de la presente Memoria de Tesis Doctoral.

Tabla 34. Distribución de los componentes utilizados, expresado por número de pacientes y porcentaje.

Tipo de Componente	Componente	Ptes Total N=468 (%)
Anticuerpo Monoclonal (L01)	Bevacizumab	289 (61,7)
	Cetuximab	119 (25,4)
	Panitumumab	54 (11,5)
Antineoplásico (L01)	Fluorouracilo	446 (95,3)
	Oxaliplatino	375 (80,1)
	Irinotecán	299 (63,9)
	Capecitabina	97 (20,7)
Antianémicos (B03)	Hierro	235 (50,2)
	Epoetina alfa y beta	10 (2,1)
Factores estimulantes de colonias (L03AA)	Filgrastim y Ratiograstim	103 (22,0)
	Pegfilgrastim	49 (10,4)
Preparados para el tratamiento de enfermedades óseas (M05)	Zoledrónico, ac.	7 (1,5)

Tabla 35. Distribución por tipo de EFT antineoplásicos utilizado en cáncer colorrectal expresado en número de pacientes y porcentajes

EFT	Ptes Total N=468(%)
Bevacizumab Folfiri	205 (43,8)
Folfox-4	136 (29,0)
Xelox	117 (25,0)
Bevacizumab Folfox-4	109(23,3)
Cetuximab Folfiri	45 (9,6)
Cetuximab Folfox-4	34 (7,3)
Cetuximab Irinotecán	33 (7,0)
Bevacizumab Xelox	32 (6,8)
Panitumimab Folfiri	30 (6,4)
Panitumimab	24 (5,1)
CPT-FUFA	23 (4,9)
UFT/OXA	17 (3,6)
5Fu infusor	9 (1,9)
Otros*	5 (1,1)

\*1 Paciente para cada uno de los siguientes EFT: BECOX; Bevacizumab Xeliri; Folfiri; Panitumumab Folfox-4; 5-FU-MITO.

El número medio de componentes antineoplásicos que conforman un protocolo farmacoterapéutico es de  $2,4 \pm 0,9$ .

Otra dimensión sobre el perfil de utilización de los EFT es la recogida en la Figura 17 y en la que se muestra la indicación de tratamiento y el número de pacientes de cada caso. De nuevo se aprecia la mejora en la cumplimentación de la información interperiodos a medida que se avanza en el tiempo.

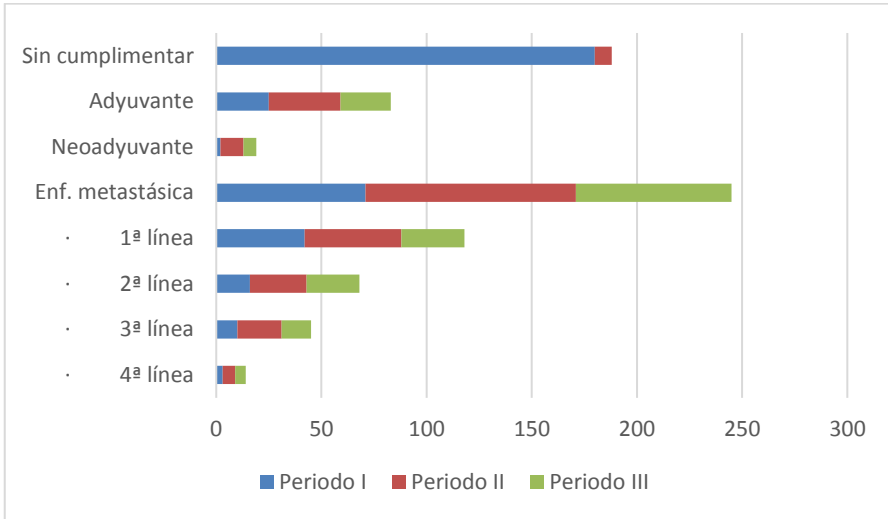


Figura 17. Distribución del número de pacientes por Periodo e indicación del esquemas farmacoterapéuticos (EFT).

La relación del número de EFT diferentes, manejados para las posibles indicaciones y situaciones, se representa en la Figura 18.

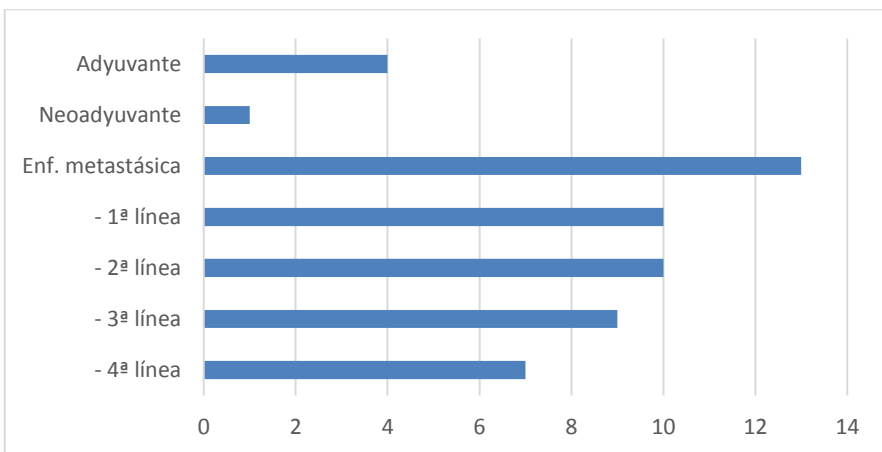


Figura 18. Distribución del número EFT diferentes por indicación.

#### V.5.4. Registro de Problemas Relacionados con el Medicamento

El Programa de Calidad Farmacoterapéutica y Seguridad del H. U. Dr. Peset informa que durante el Periodo I del estudio, los registros correspondientes al Servicio de Oncología Médica representa el segundo lugar con el 15,8% del total de PRM registrados, tras el Servicio de Medicina Interna con un 18,8%, tal y como se describe en la Tabla 36.

Tabla 36. Nº de PRM y porcentaje por Servicio Clínico.

Servicio clínico	PRM (%) N=2547
Medicina interna	499 (18,8)
<b>Oncología Médica</b>	<b>419 (15,8)</b>
Hematología	314 (11,8)
Cirugía general	183 (6,9)
Neumología	174 (6,6)
Trauma-cirugía ortopédica	169 (6,4)
Unidad de corta estancia	114 (4,3)
Nefrología-hemodiálisis	93 (3,5)
Cardiología	67 (2,5)
Medicina digestiva	62 (2,3)
Cirugía vascular	58 (2,2)
Unidad de Hospitalización a domicilio	58 (2,2)
Neurología	54 (2,0)
Urología	50 (1,9)
Unidad de enfermedades infecciosas	48 (1,8)
UCI	29 (1,1)
Reumatología	28 (1,1)
Otros Servicios Clínicos*	128 (4,8)

\* Porcentaje menor al 1,5 % respecto al total de PRM registrados

Al analizar los registros de los pacientes oncológicos, en la Tabla 37 observamos que los pacientes con cáncer colorrectal representan un 14,1 % del total de los PRM registrados en el Servicio de Oncología.

Tabla 37. Nº de PRM y porcentaje por Diagnóstico.

Diagnóstico	PRM (%) N=2547
Neoplasia maligna de tráquea , bronquios y pulmones	70 (16,7)
<b>Neoplasia de Colon y Recto</b>	<b>59 (14,1)</b>
Neoplasia maligna de la mama femenina	32 (7,6)
Neoplasia maligna de la próstata	19 (4,5)
Infección bacteriana en condiciones clasificadas en otro sitio	18 (4,3)
Neoplasia maligna en el estomago	15 (3,6)
Neoplasia maligna de ovario y otros anexos uterinos	14 (3,3)
Hipertensión esencial	14 (3,3)
Neoplasia maligna del esófago	11 (2,6)
Neoplasia maligna del cérvix uterino	11 (2,6)
Diagnóstico NO asignado	11 (2,6)
Neoplasia maligna de los testículos	10 (2,4)
Neoplasia maligna del páncreas	7 (1,7)
Neoplasia maligna de orofaringe	6 (1,4)
Neoplasia maligna de huesos y cartílago articular	6 (1,4)
EPOC	6 (1,4)
Síndrome febril	5 (1,2)
Neoplasia maligna de boca	5 (1,2)
Otros diagnósticos*	100 (16,7)

\*Porcentaje menor al 1% respecto al total de PRM registrados

En la Tabla 38 podemos observar que con un valor de 56,7 PRM por cada 1000 ptes\_día tratados, el 56,8% tienen su origen en la prescripción, identificándose como el proceso con un mayor número de prioridad de riesgo (RPN).

Tabla 38. Informe AMFE por proceso de detección de PRM.

Proceso	PRM (%) N=419	Probabilidad	Gravedad	RPN
<b>Prescripción</b>	<b>238 (56,8)</b>	<b>2,00</b>	<b>1,87</b>	<b>2,66</b>
Transcripción	14 (3,3)	1,60	2,00	0,13
Validación Farmacéutica	4 (0,9)	4,00	2,00	0,08
Preparación/Acondicionamiento	24 (5,7)	2,40	2,33	0,39
Dispensación	5 (1,2)	2,00	2,00	0,08
Administración	22 (5,23)	2,23	1,93	0,33
Seguimiento	20 (0,5)	2,00	1,75	0,21
No registrado	91 (21,7)	-	-	-

De las diferentes fuentes de identificación de PRM, la validación de la prescripción médica y la conciliación de tratamientos se han manifestado como las fuentes más activas de identificación de pacientes con oportunidad de mejora, ocupando las alertas Farmacoterapéuticas la tercera posición (Tabla 39).



Tabla 39. Nº de PRM y porcentaje por Fuente de Identificación.

Fuente de Identificación	PRM (%) N=419
Validación prescripción	124 (29,6)
Comunicación Paciente, familiar o cuidador (Conciliación)	102 (24,3)
Alertas Farmacoterapéuticas	43 (10,3)
Validación historia Farmacoterapéutica	40 (9,5)
Comunicación voluntaria	31 (7,4)
Validación preparación/dispensación/administración	29 (6,9)
Evolución analíticas/ síntomas	28 (6,7)
Evolución historia Farmacoterapéutica	19 (4,5)
Monitorización Farmacocinética	3 (0,7)

### V.5.5. Toxicidades en Pacientes con CCR

Las HC de los 468 pacientes incluidos, y sus 4.155 ciclos (administrados) han sido revisadas a efectos de cuantificar los episodios de toxicidad, y su gradación, debidos al tratamiento antineoplásico.

Cualquier dato o registro de toxicidad en la HC se hace corresponder con el ciclo de tratamiento de quimioterapia anterior a la fecha de la información registrada. En la Tabla 40 se describe la presencia o no de toxicidades en la HC, y el número de episodios o frecuencia para cada uno de los Periodos, independientemente del grado de las mismas.

Tabla 40. Pacientes y episodios, con registro de toxicidad en la HC, por Periodo.

Variable	Periodo II (N=153) Registro de Toxicidad		Periodo III (N=91) Registro de Toxicidad	
	No	Si	No	Si
N Pacientes (%)	54 (35,3)	99 (64,7)	49 (53,9)	42 (46,1)
Episodios	1158	277	324	70
Nº de episodios por 1000 pacientes_día	807	193	822,3	177,7

A continuación en la Tabla 41 se describen las toxicidades presentadas, en las tres categorías descritas, en el apartado de material y métodos.

Tabla 41. Número de pacientes por categoría de toxicidad y Periodo.

Categoría	N. de Pacientes (%)	
	Periodo II (N=153)	Periodo III (N=91)
Ausencia de toxicidad: grado 0	9 (5,9)	22 (24,1)
Toxicidad media: grados 1-2	97 (63,4)	52 (57,1)
Toxicidad severa: grados 3-4	47 (30,7)	17 (18,7)
Grado de Toxicidad medio presentado $\pm$ DE	1,99 $\pm$ 0,08	1,46 $\pm$ 1,21

Se aplicó la prueba t de Student comparando los perfiles de toxicidad por grado presentados en el Periodo II (grupo control) frente al Periodo III (grupo a estudio) encontrando diferencia estadísticamente significativas ( $p \leq 0,05$ ). En la siguiente tabla (Tabla 42) se representa el grado de toxicidad medio presentado en por Periodo.

Tabla 42. Comparativa por Periodo del grado de toxicidad medio.

Categoría	N. de Pacientes		p
	Periodo II (N=153)	Periodo III (N=91)	
Grado de Toxicidad medio presentado $\pm$ DE	1,99 $\pm$ 0,08	1,46 $\pm$ 1,21	0,044

Puesto que las toxicidades grado 3 y 4 alcanzan relevancia clínica, de forma general, en la Tabla 43 se describen las mismas, junto al número de pacientes para cada uno de los Periodos, respectivamente.

Tabla 43. Número de paciente por presencia de toxicidad grado 3/ 4 y por Periodo.

	Número de Pacientes		
	Con Toxicidad G3/4	No Toxicidad G3/4	Total
Periodo III (GE)	17	74	91
Periodo II (GC)	47	106	153
Total	64	180	244

\* GC : Grupo Control; GE: Grupo Experimental

En la Tabla 44 se describen la incidencia de toxicidades grado 3 y 4 por Periodo, junto con el Riesgo Relativo. Se destaca en azul las toxicidades que presentan una mayor incidencia en el grupo control.

Tabla 44. Número de pacientes por tipo de toxicidad y Periodo.

Toxicidades Grado 3 / 4	Periodo II (GC) (N/Total)	Periodo III (GE) (N/Total)	RR
Trombopenia	6/153	5/91	0,71
Neutropenia	31/153	8/91	<b>2,30</b>
Anemia	8/153	8/91	0,59
Hiperbilirrubinemia	10/153	2/91	<b>2,97</b>
Tox. Renal	0/153	2/91	0,00

N: número de paciente con el evento; Total: número total de pacientes en el grupo;

RR: riesgo relativo.

En la Tabla 45 se realiza la comparación por Periodo de la prevalencia de presentar neutropenia grado 3/4, agrupando por los EFT estándar más utilizados en los pacientes con CCR, junto con el Riesgo Relativo. Se destaca en azul los EFT que presentan una mayor incidencia en el grupo control.

Tabla 45. Comparativa de neutropenia grado 3/4 por Periodo y protocolo de quimioterapia.

EFT (113) (114)	Neutropenia grado 3/4		
	Periodo II (GC) (N/Total)	Periodo III (GE) (N/Total)	RR
FOLFOX-4	18/59	7/31	<b>1,35</b>
FOLFIRI	17/84	2/32	<b>3,21</b>
XELOX	2/50	1/24	0,96

EFT: esquema farmacoterapéutico; N: número de paciente con neutropenia; Total: número total de pacientes en el grupo; RR: riesgo relativo.

La edad de los pacientes que desarrollaron toxicidad grado 3 /4 durante su tratamiento fue de 65,1 años de media ( $DE \pm 11,3$ ), con una edad mediana de 68 años, frente a 65,1 años de edad media ( $DE \pm 9,5$ ), con una edad mediana de 66 años de los pacientes que no presentaron toxicidad ( Figura 19). Estas diferencias no alcanzaron significación estadística ( $p>0,05$ ).

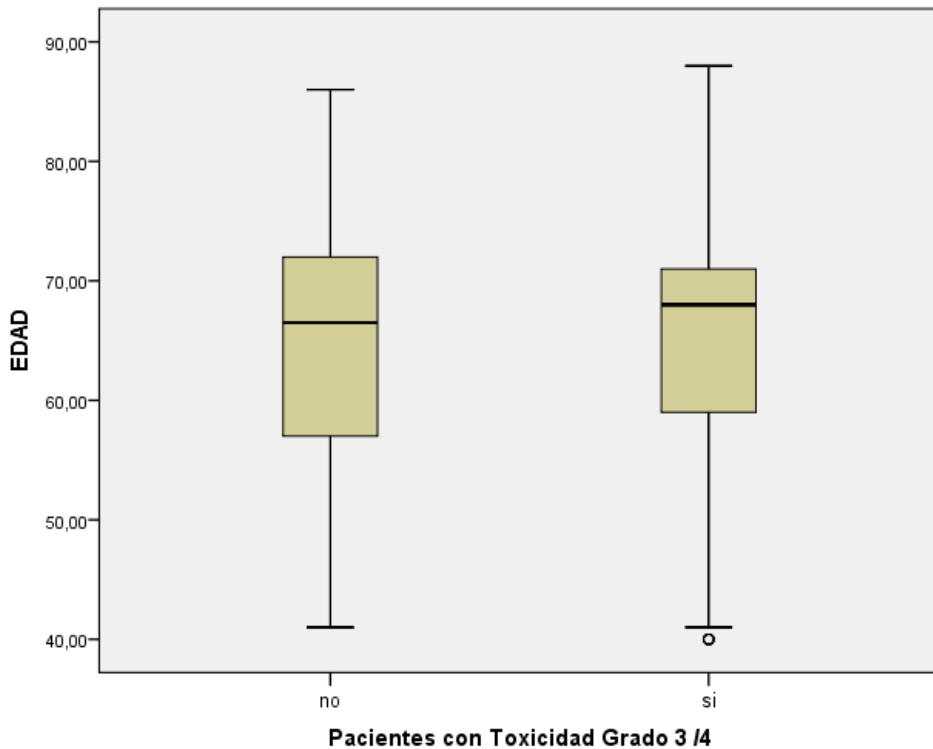


Figura 19. Edad de los pacientes y presencia de toxicidad grado 3/4.

### **V.5.6. Criterios de Seguridad Alertantes y su refinado**

Tras el análisis y resultados del Periodo de recogida de datos (Periodo I) y la revisión bibliográfica sobre prevalencia y manejo de las toxicidades en la población de pacientes con cáncer colorrectal, se diseñaron un total de 11 Alertas en el Sistema Electrónico de Alertas Clínicas SEDA®. En el anexo VIII.3 se recoge los resultados de la revisión bibliográfica realizada para los antineoplásicos utilizados en el tratamiento del CCR.

A continuación se describen los estándares consensuados para el ajuste posológico de los antineoplásicos Irinotecán, Fluorouracilo, Oxaliplatino, Capecitabina, Bevacizumab, Cetuximab y Panitumumab en función del grado de reacción adversa en el paciente, se indica mediante la abreviatura “No Admin.” retrasar la administración del ciclo hasta recuperación de valores analíticos óptimos, si se considera que no se debe retrasar la administración o no se ha conseguido una adecuada recuperación tras retraso del ciclo se recomienda un ajuste de dosis expresado por el porcentaje de dosis respecto a la dosis base del ciclo anterior.

En la Tabla 46 se describen los estándares propuestos para el ajuste de dosis de los antineoplásicos Irinotecán, Fluorouracilo, Oxaliplatino y Capecitabina para la prevención y manejo de la toxicidad hematológica <sup>(115) (116) (117) (118)</sup>.

Tabla 46. Criterios Alertantes para prevención y manejo de toxicidad hematológica. (1)

Toxicidad Hematológica	Intervenciones Posológicas con			
	5-FU	Irinotecán	Oxaliplatino	Capecitabina
<b>Neutrófilos</b>				
• 1,5 – 1 x10 <sup>9</sup> /l	No admin. (100%)	No admin. (100%)	No admin. (100%)	No admin. (100%)
• < 1,0 x10 <sup>9</sup> /l	No admin. (75 %)	No admin. (75 %)	No admin. (75 %)	No admin. (75 %)
<b>Plaquetas</b>				
• 50 – 75 x10 <sup>9</sup> /	No admin. (100%)	No admin. (100%)	No admin. (100%)	No admin. (100%)
• <50 x10 <sup>9</sup> /l	No admin. (75 %)	No admin. (75 %)	No admin. (75 %)	No admin. (75 %)
<b>Hemoglobina</b>				
• 8 - 10 g/	Valorar Tto	Valorar Tto	Valorar Tto	Valorar Tto
• <8 g/dL	Anemia	Anemia	Anemia	Anemia

\*Entre paréntesis se muestran los % de dosis respecto al estándar recomendados al inicio de cada ciclo de quimioterapia posterior. No admin: retraso de la administración del tratamiento; 5-FU: 5-fluorouracilo.

En la Tabla 47 se describen los estándares propuestos para el ajuste de dosis de los anticuerpos monoclonales Bevacizumab, Cetuximab y Panitumumab para la prevención y manejo de la toxicidad hematológica <sup>(115) (116) (117) (118)</sup>.

Tabla 47. Criterios Alertantes para prevención y manejo de toxicidad hematológica.(2)

Toxicidad Hematológica	Intervenciones Posológicas con		
	Bevacizumab	Cetuximab	Panitumumab
<b>Neutrófilos</b>			
• 1,5 – 1 x10 <sup>9</sup> /l	No admin. (100%)	No admin. (100%)	No admin. (100%)
• < 1,0 x10 <sup>9</sup> /l	No admin. (100%)	No admin. (100%)	No admin. (100%)
<b>Plaquetas</b>			
• 50 – 75 x10 <sup>9</sup> /l	No admin. (100%)	No admin. (100%)	No admin. (100%)
• <50 x10 <sup>9</sup> /l	No admin. (100%)	No admin. (100%)	No admin. (100%)
<b>Hemoglobina</b>			
• 8 - 10 g/	Valorar Tto	Valorar Tto	Valorar Tto
• <8 g/dL	Anemia	Anemia	Anemia

\*Entre paréntesis se muestran los % de dosis respecto al estándar recomendados al inicio de cada ciclo de quimioterapia posterior. No admin: retraso de la administración del tratamiento.

En la Tabla 48 se describen los estándares propuestos para el ajuste de dosis de los antineoplásicos Irinotecán, Fluorouracilo, Oxaliplatino y Capecitabina para la prevención y manejo de la toxicidad hepática y renal, así como el número y grado de las toxicidades presentadas en un mismo episodio clínico<sup>(115) (116) (117) (118)</sup>.



Tabla 48. Criterios Alertantes para prevención y manejo de toxicidad hepática y renal. (1)

Efecto Adverso	Intervenciones Posológicas con			
	5-FU	Irinotecán	Oxaliplatino	Capecitabina
<b>Toxicidad Hepática (BT)</b>				
• 1,5-3 (mg/dL)	No admin. (100%)	No admin. (100%)	No admin. (100%)	No admin. (100%)
• > 3 (mg/dL)	No admin. (100%)	No admin. (75%)	No admin. (100%)	No admin. (100%)
<b>Toxicidad Renal (Clcr)</b>				
• 60 – 30 (mL/min)	No admin. (100%)	No admin. (100%)	No admin. (100%)	Admin. (75%)
• < 30 (mL/min)	No admin. (100%)	No admin. (100%)	No admin. (100%)	No admin. (75%)
<b>Nº RAM presentadas</b>				
• Segunda reacción de grado 2	(75 %)	(75 %)	(75 %)	(75 %)
• Segunda reacción de grado 3	(75 %)	(75 %)	(75 %)	(75 %)
• Tercera reacción de grado 2	(75 %)	(75 %)	(75 %)	(75 %)

\*Entre paréntesis se muestran los % de dosis respecto al estándar recomendados al inicio de cada ciclo de quimioterapia posterior. No admin: retraso de la administración del tratamiento; Clcr: Aclaramiento de creatinina; BT: bilirrubina total; 5-FU: 5-fluorouracilo.

En la Tabla 49 se describen los estándares propuestos para el ajuste de dosis de los anticuerpos monoclonales Bevacizumab, Cetuximab y Panitumumab para la prevención y manejo de la toxicidad hepática y renal, así como el número y grado de las toxicidades presentadas en un mismo episodio clínico<sup>(115) (116) (117) (118)</sup>.

Tabla 49. Criterios Alertantes para prevención y manejo de toxicidad hepática y renal. (2)

Efecto Adverso	Intervenciones Posológicas con		
	Bevacizumab	Cetuximab	Panitumumab
Toxicidad Hepática Bilirrubina <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,5-3 (mg/dL)</li> <li>• &gt; 3 (mg/dL)</li> </ul>	No admin. (100%) No admin. (100%)	No admin. (100%) No admin. (100%)	No admin. (100%) No admin. (100%)
Toxicidad Renal Clcr <ul style="list-style-type: none"> <li>• 60 – 30 (mL/min)</li> <li>• &lt; 30 (mL/min)</li> </ul>	No admin. (100%) No admin. (100%)	No admin. (100%) No admin. (100%)	No admin. (100%) No admin. (100%)
Nº RAM presentadas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Segunda reacción de grado 2</li> <li>• Segunda reacción de grado 3</li> <li>• Tercera reacción de grado 2</li> </ul>	(75 %) (75 %) (75 %)	(75 %) (75 %) (75 %)	(75 %) (75 %) (75 %)

\*Entre paréntesis se muestran los % de dosis respecto al estándar recomendados al inicio de cada ciclo de quimioterapia posterior. No admin: retraso de la administración del tratamiento; Clcr: Aclaramiento de creatinina.

Para cada criterio de alerta implantado durante el Periodo II, se han aplicado los indicadores descritos en el apartado IV.3.6 de Material y Métodos de la presente Memoria de Tesis Doctoral, donde se evalúa la sensibilidad, especificidad y relación entre los valores falsos positivos y los verdaderos positivos de un AAM, para cada señal o disparo de la alerta descritos en el apartado anterior. Durante este Periodo se analizaron por el Sistema Electrónico de Alertas Clínicas SEDA® un total de 7880 sesiones de quimioterapia de las cuales se generó alerta en 321 (4,1%). En la Tabla 50 y Tabla 51 se describen los resultados obtenidos para cada uno de los criterios alertantes aplicados en el grupo control.

Tabla 50. Indicadores para el refinado de los Criterios Alertantes. (1)

Criterio Alertante	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Toxicidad Hematológica				
Neutrófilos:				
1. 1,5 – 1 x10 <sup>9</sup> /l	98,5	99,9	89,7	99,8
2. < 1,0 x10 <sup>9</sup> /l	100	99,9	97,9	100
Plaquetas				
3. 50 – 75 x10 <sup>9</sup> /l	97,1	99,9	82,9	99,9
4. <50 x10 <sup>9</sup> /l	100	99,9	94,7	100
Hemoglobina				
5. 8 – 10 g/dL	94,2	99,5	61,3	99,3
6. <8 g/dL	100	100	100	100

Tabla 51. Indicadores para el refinado de los Criterios Alertantes. (2)

Criterio Alertante	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
<b>Toxicidad Hepática</b>				
<b>Bilirrubina</b>				
7. 1,5-3 (mg/dL)	83,3	89,2	50	99,8
8. > 3 (mg/dL)	100	99,8	100	100
<b>Toxicidad Renal</b>				
<b>Aclaramiento de creatinina</b>				
9. Clcr 60 – 30 (mL/min)	81,2	99,8	61,9	99,8
10. Clcr < 30 (mL/min)	100	100	100	100
<b>11. Nº de RAM presentadas</b>				
Segunda reacción de grado 2	15,5	10,1	4,1	6,1
Segunda reacción de grado 3	12,2	9,2	3,4	5,4
Tercera reacción de grado 2	2,1	4,5	3,1	4,2

Para dar soporte al refinado e implantación de los criterios alertantes, tal y como se indica en el apartado IV.3.6 de Material y Métodos, se ha utilizado como herramienta la encuesta para la validación asistencial de los criterios a estudio sobre la prevención y manejo de las toxicidades presentadas por los pacientes con CCR en tratamiento con quimioterapia, incluida en el anexo VIII.4 de la presente Memoria de Tesis Doctoral. En esta encuesta han participado, de forma anónima, un total de 20 facultativos: 10 oncólogos, 8 especialistas en Farmacia Hospitalaria y 2 médicos residentes. Los resultados de la misma se muestran en la Tabla 52

donde se recoge el valor medio y la desviación estándar de las puntuaciones otorgadas por los profesionales para cada criterio.

Tabla 52. Encuesta de validación asistencial de criterios estudiados en pacientes con cáncer colorrectal.

Criterios de prevención y manejo de toxicidades	Puntuación media $\pm$ DE
1. Relaciones con toxicidad hepática	
a. Bilirrubina 1,5 – 3 mg/dL	3,71 $\pm$ 0,76
b. Bilirrubina > 3 mg/dL	4,86 $\pm$ 0,38
2. Relaciones con toxicidad renal	
a. ClCr 30 – 60 mL/min	3,71 $\pm$ 0,76
b. ClCr < 30 mL/min	4,86 $\pm$ 0,38
3. Relaciones con toxicidad hematología	
a. Neutrófilos 1,5-1 x10 <sup>9</sup> /L	3,00 $\pm$ 1,63
b. Neutrófilos < 1 x10 <sup>9</sup> /L	4,71 $\pm$ 0,49
c. Plaquetas 75 - 50 x10 <sup>9</sup> /L	4,14 $\pm$ 0,69
d. Plaquetas < 50 x10 <sup>9</sup> /L	4,86 $\pm$ 0,38
e. Hemoglobina < 10,5 x10 <sup>9</sup> /L	2,57 $\pm$ 0,98
4. Relacionadas con Nº de reacciones adversas presentadas	
a. Paciente con la segunda reacción de grado 2	4,00 $\pm$ 0,58
b. Paciente con la segunda reacción de grado 3	4,71 $\pm$ 0,49
c. Paciente con la tercera reacción de grado 2	4,29 $\pm$ 0,49
5. Relaciones con Tiempo de Latencia	
a. Importancia asistencial (toma de decisión) de disponer de una alerta electrónica anticipada a la visita del paciente o durante la misma	4,57 $\pm$ 0,53

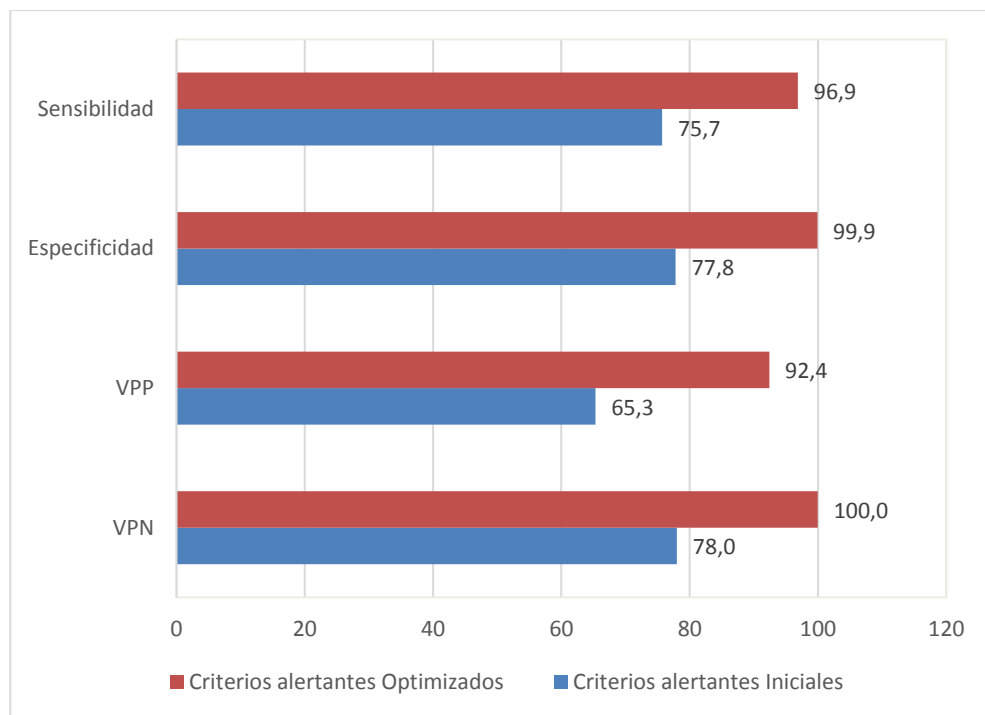
ClCr: Aclaramiento de Creatinina. DE: Desviación estándar

Los criterios con una mayor puntuación han sido las relaciones a la presencia de toxicidades grado 3 y 4 en los pacientes tomando una puntuación media de 4,78 así como el aspecto relacionado con la importancia asistencial de disponer de una alerta electrónica anticipada a la visita del paciente o durante la misma ha recibido una puntuación media de 4,57.

Cruzando los resultados obtenidos en el análisis de indicadores y la encuesta a los profesionales se excluyen un total de seis criterios debido a que la razón entre falsos positivos y verdaderos positivos es inferior al 0,7 establecido como criterio de validez de la alerta y no han obtenido una puntuación media mayor o igual a cuatro en la encuesta. Destacar que los estándares propuestos para el ajuste de dosis según el número de veces de aparición y grado de la reacción adversa en el paciente, aun obteniendo una relevancia mayor o igual a cuatro en la encuesta, se descartan debido a la ausencia de registro de toxicidades no analíticas, por el profesional, en el aplicativo Farmis®\_Oncofarm®.

Tras el refinado se reducen los criterios iniciales en un 54% que potencialmente mejoran la calidad de las alertas al generar menos alertas reiterativas o fatiga, ya que no van a comprometer la seguridad del paciente. En la Tabla 53 se comparan los indicadores de calidad de las alertas entre los criterios iniciales y una vez han sido refinados.

Tabla 53. Comparativa de indicadores entre los criterios iniciales y optimizados.



Los criterios optimizados tras el proceso de validación y refinado serán validados asistencialmente en el **Periodo III**. En la

Tabla 54 se recogen los estándares propuestos para el ajuste de dosis de los antineoplásicos 5-Fluorouracilo, Irinotecan y Oxaliplatino, así como de los anticuerpos monoclonales Bevacizumab, Cetuximab y Panitumumab para la prevención y manejo de la toxicidad hematológica, hepática y renal <sup>(115) (116) (117) (118)</sup>.

Tabla 54. Criterios Alertantes optimizados tras validación y refinado.

Efecto Adverso	Directrices Posológicas con							
	5-FU	Irinotecán	Oxaliplatino	Bevazumab	Capecitabina	Cetuximab	Panitumumab	
Tox. Hematológica <b>Neutrófilos:</b> 1. < 1,0 x10 <sup>9</sup> /l	No admín. (75 %)	No admín. (75 %)	No admín. (75 %)	No admín. (100%)	No admín. (75 %)	No admín. (100%)	No admín. (100%)	
Tox. Hematológica <b>Plaquetas</b> 2. <50 x10 <sup>9</sup> /l	No admín. (75 %)	No admín. (75 %)	No admín. (75 %)	No admín. (100%)	No admín. (75 %)	No admín. (100%)	No admín. (100%)	
Tox. Hematológica <b>Hemoglobina</b> 3. <8 g/dl	Valorar Tto Anemia	Valorar Tto Anemia	Valorar Tto Anemia	Valorar Tto Anemia	Valorar Tto Anemia	Valorar Tto Anemia	Valorar Tto Anemia	
Tox. Hepática <b>Bilirrubina</b> 4. > 3 (mg/dl)	No admín. (100%)	No admín. (75%)	No admín. (100%)	No admín. (100%)	No admín. (100%)	No admín. (100%)	No admín. (100%)	
Tox. Renal <b>Cler (mL/min)</b> 5. Cler < 30	No admín. (100%)	No admín. (100%)	No admín. (100%)	No admín. (100%)	No admín. (75%)	No admín. (100%)	No admín. (100%)	

\* Entre paréntesis se muestran los % de dosis respecto al estándar recomendados al inicio de cada ciclo de quimioterapia posterior.

No admín.: retraso de la administración del tratamiento; Cler: Aclaramiento de creatinina; Tox: toxicidad.



### V.5.7. Toma de decisiones clínicas.

Del total de los 1.191 pacientes monitorizados en los **Periodos II y III**, 119 pacientes presentaron criterios alertantes, es decir el 10 % de la población. Estos pacientes generaron un total de 347 alertas, en la Tabla 55 se describe la presencia o no de alerta, y el número de episodios o frecuencia para cada uno de los Periodos.

Tabla 55. Pacientes y episodios, con registro de alerta en el sistema SEDA, por Periodo.

Variable	Periodo II (N=775) Registro de Alerta		Periodo III (N=416) Registro de Alerta	
	No	Si	No	Si
N Pacientes (%)	728 (93,9)	93 (6,1)	399 (95,9)	17 (4,1)
N episodios con alerta	1114	321	368	26
Nº de episodios con alerta por 1000 pacientes_día	776,3	223,7	934,0	66,0

Las decisiones clínicas tomadas por los oncólogos en el Periodo II (GC) se representan en la Figura 20.

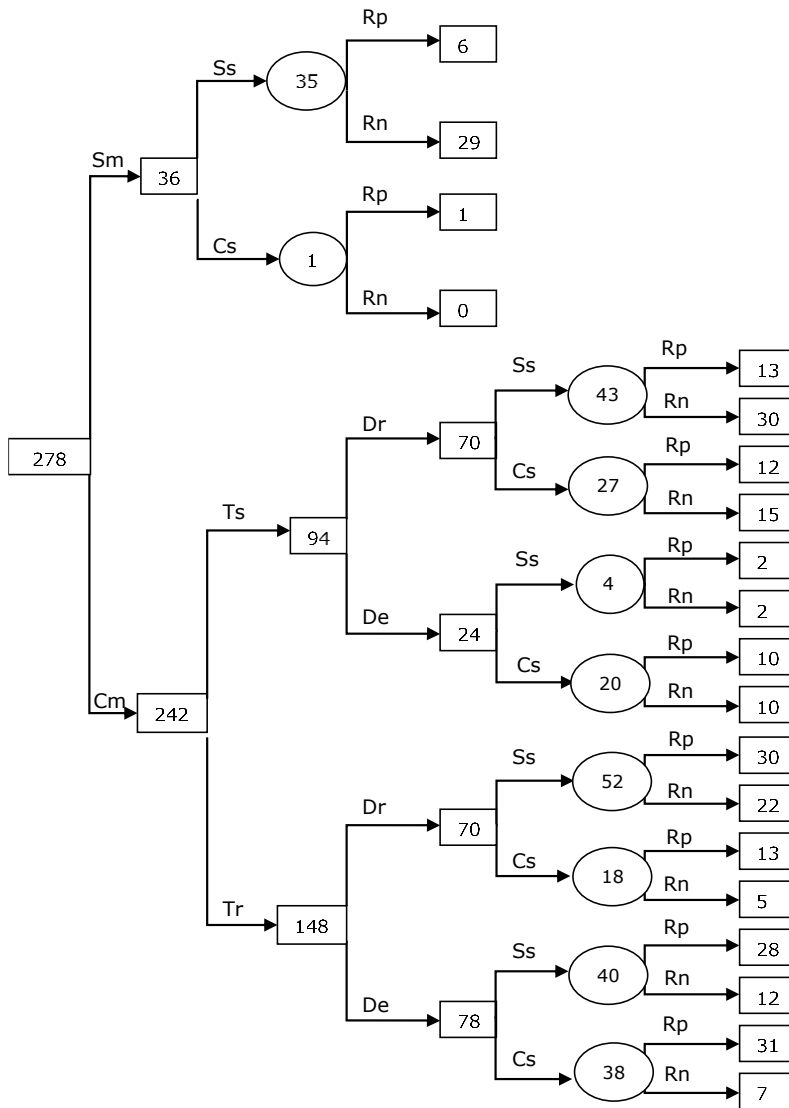


Figura 20. Árbol de Decisión Clínica ante paciente con criterio alertante. Periodo II (GC). Tratamiento sin modificaciones (Sm), con modificaciones (Cm), tratamiento de soporte (Cs), sin soporte (Ss), retraso de la administración (Tr), sin retraso de la administración (Ts), dosis reducida(Dr), dosis estándar (De), resultado positivo (Rp) o resultado negativo (Rn).

---

De los 321 episodios con alerta registrados en el sistema SEDA® durante el **Periodo II** (GC) del estudio se no se ha podido monitorizar la decisión clínica en 43 episodios, de los cuales en 28 se finalizó el tratamiento y en 15 el paciente se encontraba ingresado, evaluando en total 278 episodios con alerta (86,6%).

En 36 episodios se confirmó el tratamiento sin realizar modificación respecto al estándar, añadiendo únicamente en uno de los casos tratamiento de soporte. El resultado fue negativo, es decir no se redujo en al menos un grado la toxicidad presentada en el siguiente ciclo de tratamiento, en 29 episodios (80,5 %). Por el contrario, en 242 episodios se realizaron modificaciones respecto al estándar, retrasando la administración del tratamiento una media de 7 días en 148 (61,15 %) ocasiones. Se realizó una reducción de dosis comprendida entre el 65 % y el 90% de la dosis estándar en 140 (57,8%) episodios con alerta. Adicionalmente se incorporó tratamiento de soporte en 103 (42,6%) casos. Del total de los 278 episodios con alerta en 146 (52,5%) casos el resultado de la decisión clínica tomada fue positivo, es decir, se redujo en al menos un grado la toxicidad presentada en el siguiente ciclo de tratamiento. En 132 (47,5%) episodios el resultado fue negativo, donde ese mantuvo o aumento el grado de toxicidad presentando.

Las DC tomadas por los oncólogos en el **Periodo III** (GE), donde las alertas generadas por el sistema SEDA® se hicieron visibles al oncólogo confirmador del tratamiento, se representan en la Figura 21.

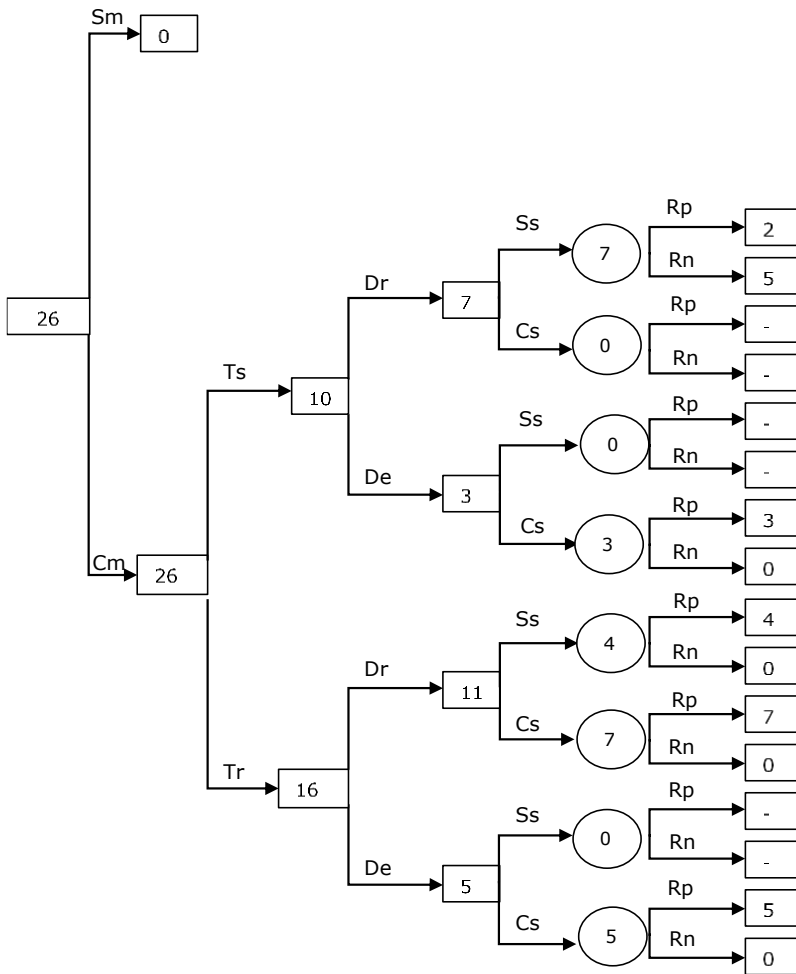


Figura 21. Árbol de Decisión Clínica ante paciente con criterio alertante. Periodo III (GE). Tratamiento sin modificaciones (Sm), con modificaciones (Cm), tratamiento de soporte (Cs), sin soporte (Ss), retraso de la administración (Tr), sin retraso de la administración (Ts), dosis reducida(Dr), dosis estándar (De), resultado positivo (Rp) o resultado negativo (Rn).

En el **Periodo III** (GE) de los 26 episodios con alerta registrados en el sistema SEDA® se ha evaluado la decisión clínica tomada tras la visualización de la alerta por el profesional. En el 100% casos se realizó una modificación del tratamiento respecto al estándar de referencia. En 16 (61,5%) ocasiones el proceso disparador se situó durante la confirmación del tratamiento y en 10 (38,46 %) durante la prescripción del protocolo antineoplásico. La decisión clínica tomada en 16 de los episodios de alerta fue la suspensión de la administración del tratamiento y retraso de la misma, realizando un ajuste posológico posterior en el 68,75 % de los casos. En el 100% de los ciclos de tratamiento donde se decidió mantener la dosis estándar se pauto tratamiento adicional de soporte para la toxicidad presentada. En el 80,8% el resultado de la decisión clínica tomada fue positivo, es decir, es decir se redujo en al menos un grado la toxicidad presentada en el siguiente ciclo de tratamiento. Los 5 episodios con una resultado negativo (19,2%) pertenecen a un mismo paciente que presentaba insuficiencia renal mantenida durante el tratamiento, Clcr < 30 (mL/min), donde se valoró mantener el tratamiento con Cetuximab en dosis reducida.

Adicionalmente se comparó la media de la variación de dosis por ciclo en función de la presencia o no de toxicidad durante el tratamiento. Tal y como se observa en la Figura 22 en los pacientes que presentan toxicidad el porcentaje de reducción de dosis respecto al estándar aumenta conforme el número de ciclos administrados.

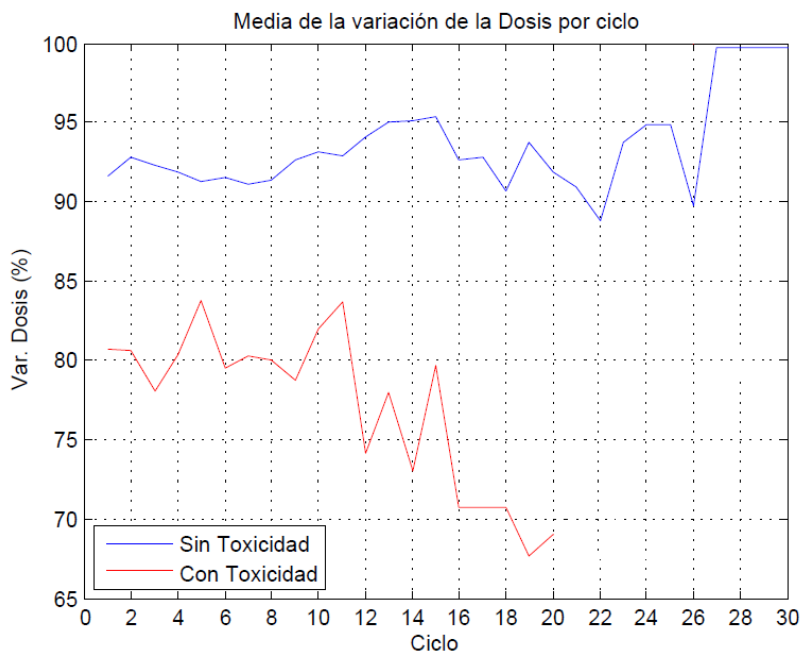


Figura 22. Media de la variación de dosis (%) por ciclo y agrupado por presencia de toxicidad.

### V.6. Indicadores de Calidad Asistencial y Seguridad del paciente

Para la evaluación del valor añadido del Sistema Electrónico de Alertas Clínicas SEDA® en la calidad asistencial y seguridad del paciente cuando se hacen visibles las alertas a los profesionales, se han extrapolado los criterios alertantes aplicados en el Periodo III (GE) al grupo control del Periodo II para su comparativa. Para la evaluación se han definido una serie de indicadores relacionados con la eficiencia, efectividad y coste. Se han propuesto métodos de valoración global (alertas), e individual (criterios), a partir del valor de sensibilidad o del porcentaje de señales positivas para la detección de un determinado AAM; asimismo, del valor de especificidad o porcentaje de señales negativas de AAM en los pacientes.

### Indicadores de Seguridad

El riesgo de presentar toxicidad grado 3/4 en el grupo control (Periodo II) es del 30,72% frente al 18,68 % en el grupo experimental (Periodo III), siendo la reducción absoluta de riesgo (RAR) entre ambos Periodos del 12,04 %. Entre ambos Periodos se han observado diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ). El Número de pacientes Necesarios a Tratar (NNT) en el Periodo III es de 8 pacientes respecto al Periodo II.

Tabla 56. Comparativa de casos entre grupo control y experimental.

Estadística	Valor
Nº casos con toxicidad grado 3/4 <b>Periodo II (GC) (%)</b>	47/153 (30,72 %)
Nº casos con toxicidad grado 3/4 <b>Periodo III (GE) (%)</b>	17/91 (18,68 %)
RR (IC 95%)	0,61 (0,37-0,99)
RAR (IC 95%)	12,04 % (1,84 % a 23,47 %)
NNT (IC 95%)	8 (4 a 54)
Potencia	45,46%
Valor de $p$ para la diferencia	0,0387

\*RA: Riesgo Absoluto; RR: Riesgo Relativo; RAR: Reducción Absoluta del Riesgo; NNT: Número Necesario a Tratar para evitar un evento; IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Al comparar las toxicidades por tipo y Periodo, Tabla 57 , no se encuentran diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) en el número de pacientes que presentan anemia, trombopenia, hiperbilirrubinea y toxicidad renal. En cuanto al riesgo de presentar neutropenia en el grupo control (Periodo II) es del 20,26 % frente al 8,79 % en el grupo experimental (Periodo III), siendo la reducción absoluta de riesgo (RAR) entre ambos Periodos del 11,47 %.

Se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) al comparar el número de pacientes que presentan neutropenia durante su tratamiento entre el grupo control y el grupo experimental. El Número de pacientes Necesarios a Tratar (NNT) en el Periodo III es de 9 pacientes respecto al Periodo II.



Tabla 57. Comparativa por Periodo y tipos de toxicidad en seguimiento.

Toxicidades Grado 3 / 4	Nº casos con toxicidad/ Total (%)		RR (IC 95%)	RA (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia	Valor de p
	Periodo II (GC)	Periodo III (GE)					
Trombopenia	6/153 (3,92%)	5/91 (5,49%)	1,4 (0,44-4,46)	-1,57% (-6,94% a 5,48%)	-64 (18 a -14)	7,37%	0,5669
Neutropenia	31/153 (20,26%)	8/91 (8,79%)	0,43 (0,21-0,91)	11,47% (3,22% a 20,92%)	9 (5 a 31)	56,02%	0,0131
Anemia	8/153 (5,23%)	8/91 (8,79%)	1,68 (0,65-4,33)	-3,56% (-9,95% a 4,46%)	-28 (22 a -10)	16,13%	0,2770
Hiperbilirrubinemia	10/153 (6,54%)	2/91 (2,2%)	0,34 (0,08-1,5)	4,34% (-0,98% a 10,55%)	23 (9 a -102)	27,2%	0,1297
Renal	0/153 (0%)	2/91 (2,2%)	-	-2,2% (-5,12% a 3,27%)	-46 (31 a -20)	37,61%	0,0656

\*RA: Riesgo Absoluto; RR: Riesgo Relativo; RAR: Reducción Absoluta del Riesgo; NNT: Número Necesario a Tratar para evitar un evento; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; ns: estadísticamente no significativo (p>0,05);-%: frecuencia (número de episodios de toxicidad)

### Indicadores de Efectividad y Eficiencia.

Los Indicadores de **efectividad y eficiencia** del Sistema Electrónico de Alertas Clínicas SEDA®, descritos en el apartado de Material y Método de la presente tesis doctoral, han sido comparados en la Tabla 58 entre el Periodo II (GC) y el Periodo III (GE).

Tabla 58. Comparativa de Indicadores de efectividad y eficiencia por Periodos.

Indicador	Periodo II (GC)	Periodo III (GE)
Nº de alertas x 1000 pacientes_día	186,5	66
Sensibilidad (%)	86,4	99,6
Especificidad (%)	83,6	99,8
Valor Predictivo Positivo (VPP) (%)	82,3	99,7
Valor Predictivo Negativo (VPN) (%)	86,6	99,8

Del total de 83 episodios identificados como alerta en el Periodo II, tras la extrapolación de los criterios, se identifican 10 falsos positivos donde el tratamiento se encontraba prescrito pero no programado y 4 situaciones de falsos negativo debido a que la analítica del paciente fue recibida después de la búsqueda programada en el sistema SEDA®. En el Periodo III únicamente se detectó un caso donde la analítica del paciente no se recibió en el sistema ya que parte de los resultados se encontraban pendientes de validar por el técnico de laboratorio.

### Indicadores económicos

Para la evaluación de la calidad asistencial en términos de minimización de costes se ha comparado el número de pacientes que presentan neutropenia durante su tratamiento entre el grupo control y el grupo experimental, ya que representa la toxicidad donde se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

Un estudio de cohorte retrospectivo realizado en EE.UU (119) en pacientes mayores de 18 años en tratamiento con quimioterapia, estimó el coste de la atención de los pacientes que presentaron neutropenia en \$ 14.407 (\$ 12.357-\$16.743) frente a \$ 2.010 (\$ 1.490- \$ 2.553), es decir la presencia de neutropenia supuso un coste adicional de \$ 12.397 (\$ 10.274-\$ 14.754) por paciente. Esta valoración económica se desglosa en un coste medio de hospitalización inicial por complicaciones de \$ 7.813 (\$ 6.537- \$ 9.379) y un coste medio de \$ 6.594 (\$ 5.217- \$ 8.272) del tratamiento clínico posterior. Este último ha sido el utilizado en la tabla Tabla 59 para estimar el coste de los pacientes, normalizado por 1.000 pacientes\_día, que presentaron neutropenia en cada uno de los Periodos de la presente Memoria de Tesis Doctoral. No se ha tenido en cuenta el coste de hospitalización ya que no ha sido registrado como variable del estudio.

Tabla 59. Comparativa de costes de pacientes con neutropenia por Periodo.

Neutropenia Grado 3/4	Periodo II (GC)	Periodo III (GE)
Nº casos por 1.000 p_d	202,6	87,9
Coste Estimado (\$) por 1.000 p_d	\$ 1.335.944,4	\$ 579.612,6
Ahorro estimado (\$) = Coste GE – Coste GC por 1.000 p_d	<b>\$ 756.331,8</b>	

Adicionalmente se analizó el beneficio estimado en ahorro de tiempo en función de la reducción de alertas en base a la aproximación de que el tiempo necesario para leer una alerta es de 1,7 segundos (120).

Variable	Periodo II	Periodo III
Nº de episodios con alerta por 1000 pacientes_día	223,7	66,0
Horas/mes dedicadas a revisión de alertas por 1000 pacientes_día	3,2	0,03

La reducción en un 70 % (157,7) en el número de episodios con alertas por 1000 pacientes\_día permite estimar un ahorro de 3,17 h/mes en tiempos de prescripción. Si además consideramos que esta alerta tiene una visualización mínima por dos profesionales, ya que es visualiza por el área de Farmacia en el proceso de validación clínica, el tiempo ahorrado podría ser de 6,36 h/mes.

## VI. DISCUSIÓN

### VI.1. Variables estudiadas y seguridad de la información.

La revisión de las historias clínicas es considerada el método de referencia para la detección de Acontecimientos Adversos a Medicamentos (AAM) pero conlleva un elevado consumo de recursos que imposibilita su aplicación a gran escala. Las tecnologías de la información en los ámbitos de los sistemas de salud crean nuevas oportunidades para mejorar la seguridad del paciente que no existe en los sistemas basados en el papel. Por ello las expectativas para una atención más segura son mayores en entornos con una alta implantación de tecnologías de la información, sin embargo, únicamente la implementación de estos sistemas no mejora automáticamente la seguridad del paciente. Las características del sistema, su diseño, usabilidad y la formación a los profesionales pueden determinar si se trata de una herramienta eficaz para mejorar la seguridad del paciente o un obstáculo que amenaza la misma<sup>(121)</sup>.

En la presente Tesis Doctoral se evalúa el impacto de la implantación del Sistema Electrónico de Alertas Clínicas SEDA® como Soporte a la Decisión Clínica mediante dos estudios, en primer lugar un estudio retrospectivo donde se ha realizado el diseño de criterios alertantes, su validación en un grupo control “ciego” y posterior refinado, y en segundo lugar a partir de los resultados del estudio retrospectivo se han aplicado los criterios de seguridad en la práctica asistencial con el objetivo de evaluar los resultados en la mejora en la seguridad del paciente mediante la reducción de Acontecimientos Adversos a Medicamentos (AAM) que le alcanzan.

Las Tecnologías de la Información y Comunicación (TIC) han demostrado mayor fiabilidad que los métodos tradicionales para el registro de la información, la comunicación interprofesional y el almacenamiento de toda la documentación sobre los episodios clínicos del paciente<sup>(122)</sup>. Debido a ello queda inherente que la seguridad, robustez y fiabilidad de la gran cantidad de información que gestionan se convierte en un factor esencial en el desarrollo de las mismas y en elemento indispensable para garantizar confianza en el uso de las TIC.

Por ello la International Standardization Organization (ISO), entidad internacional encargada de favorecer normas de fabricación, comercio y comunicación en todo el mundo, publica en 2008 la norma ISO 27799:2008 donde se define un conjunto detallado de controles para la gestión de la seguridad de la información específica para el ámbito sanitario y proporciona una serie de directrices de seguridad sobre las mejores prácticas a seguir en los temas relacionados con la salud. La seguridad de la información ha de estar basada en la garantía de su confidencialidad, integridad y disponibilidad, así como la de los sistemas implicados en su tratamiento. En esta misma línea en Estados Unidos entra en vigor en 2003 la ley HIPPA (Health Insurance Portability and Accountability Act) con el propósito de regular y proteger la privacidad y seguridad de la información de la salud, así como la promoción de estándares para mejorar la integridad y eficiencia en el tránsito de información sanitaria.

La falta de integridad de la información se ha identificado como un factor prevenible en los estudios de AAM, contribuyendo en un alto porcentaje a errores de diagnóstico o dificultando la toma de decisiones terapéuticas debido a la falta de seguimiento de los resultados anormales de las pruebas, falta de registro y escasa posibilidad de explotación de datos de indicadores de resultados en salud.

En consecuencia, en la presente Memoria de Tesis Doctoral, se ha realizado un proceso continuado de validación de la información registrada, tal y como se recoge en el apartado de Material y Métodos, lo cual permitió identificar registros inconsistentes en la cumplimentación del diagnóstico en 3 pacientes al no realizarse el cambio al ser tratado para un segundo tumor y una baja cumplimentación de la indicación del tratamiento en el proceso de prescripción.

Este hecho evidencia la menor validez de la recogida retrospectiva de datos de 2009 a 2011. En efecto, los datos son planteados y revisados por los responsables de área y se decide mejorar el proceso de prescripción así como evaluar de forma trimestral el registro de estos datos. En el año 2011 se incluye dentro del sistema de gestión de calidad del servicio de Oncología médica los siguientes indicadores como medida de la calidad de la prescripción:

- “IC-PR00-01” % de cumplimentación de indicaciones relacionadas.
- “IC-PR00-02” % de cumplimentación de diagnósticos tumorales correctos.

Esta evidencia da lugar a implementar mejoras en el aplicativo de registro de la prescripción del aplicativo Farmis®\_Oncofarm®, en la *release* 2011.0.1 se liberan las siguientes mejoras del proceso de prescripción:

- Obligatoriedad de cumplimentar nuevamente el diagnóstico ante un cambio de tratamiento.
- La cumplimentación obligatoria de la indicación como paso previo a la prescripción.
- La personalización por servicio clínico de la tabla de diagnósticos e indicaciones.

La evaluación continuada de los registros y la reingeniería de procesos han sido las herramientas de mejora continua implementadas en la prescripción de tratamientos antineoplásicos, dando lugar al 100% de cumplimentación de la indicación del tratamiento y evitando el registro erróneo del diagnóstico en los casos de pacientes con un segundo tumor, aumentando la seguridad de la información procesada en los Periodos II y III de la presente Tesis Doctoral.

### **VI.1.1. Pacientes con cáncer colorrectal**

Del total de 2.584 pacientes tratados el porcentaje medio de la subpoblación de pacientes con cáncer colorrectal representa el 21,7 % (N=561); este valor, está en la línea con el porcentaje esperado y la tendencia de los últimos datos publicados por la Sociedad Española de Oncología médica (SEOM) <sup>(123)</sup>, donde el CCR se estima como el tipo de cáncer con mayor incidencia en España en el año 2015 por delante, en términos globales, del cáncer de pulmón y el cáncer de mama.

En la Tabla 27 de resultados se evidencia que los dos diagnósticos seleccionados (neoplasia maligna de colon y recto) para el estudio representan la mayor incidencia de pacientes con independencia del año de estudio. Este valor representa aproximadamente el 20% del total de pacientes tratados por año, los resultados alcanzados en la presente Tesis Doctoral tienen potencia estadística de las conclusiones obtenidas.



### **VI.1.2. Características antropométricas de la población de pacientes con cáncer colorrectal**

En la Figura 15 del apartado de resultados se evidencia el incremento de pacientes con edades avanzadas que presentan cáncer colorrectal, se refleja como la edad media de pacientes tratados con CCR aumenta desde el 2009 al 2015 desplazando la misma a rangos mayores de edad. La tendencia que se identifica en nuestra población está en línea con las publicaciones recientes donde el cáncer de colon se detecta con una edad media al diagnóstico de 71 años y el 40% de los casos es diagnosticado en pacientes mayores de 75 años <sup>(124)</sup>. La probabilidad de desarrollar cáncer de colon es de 1 en 22 para los hombres y 1 de cada 24 en mujeres de más de 70 años, en comparación con 1 en 67 para los hombres y 1 de cada 94 para las mujeres de 60 a 69 <sup>(125)</sup>. De este modo, los oncólogos tratarán un número creciente de pacientes de edad avanzada con cáncer de colon en los próximos años.

A pesar de esta gran y creciente población de pacientes, los pacientes de edad avanzada han sido tradicionalmente poco representados en los ensayos clínicos prospectivos aleatorizados, posiblemente debido a los estrictos criterios de inclusión en cuanto a los requisitos de estado funcional y comorbilidades.

La población a estudio ha sido comparada, en la Tabla 32 del apartado de resultados, frente a la del ensayo clínico pivotal MOSAIC <sup>(117)</sup> para la evaluación del tratamiento adyuvante con Oxaliplatino/ 5- FU/ Leucovorin en pacientes con cáncer colorrectal. Se selecciona el estudio MOSAIC para realizar la comparativa ya que el 50% de los pacientes seleccionados en la presente Memoria de Tesis Doctoral han sido tratados con este protocolo. Al realizar la comparativa se observa que el rango de la edad de los pacientes del ensayo clínico fue de 19 a 75 años

frente a los 34 a 89 años analizados en la práctica asistencial; adicionalmente en el ensayo no se incluyen pacientes mayores de 75 años que en nuestra población a estudio suponen el 22,8%.

Hutchins et al. compara la proporción de pacientes con cada tipo de cáncer a lo largo de 65 años enrolados en ensayos clínicos en *Southwest Oncology Group (SWOG)* para la proporción de pacientes de edad avanzada con la misma enfermedad en la población general de Estados Unidos <sup>(126)</sup>. Sólo el 40% de los pacientes con cáncer de colon incluidos en los ensayos clínicos, eran mayores de 65, mientras que más del 70% de los pacientes con cáncer de colon en la población general de Estados Unidos superó este límite de edad. Resultados similares se demostraron en la evaluación de la inclusión de pacientes oncológicos mayores de 65 años en ensayos clínicos de fase II y III en el *National Cancer Institute (NCI)* y en la *US Food and Drug Administration* <sup>(127) (128) (129)</sup>. Estas bajas tasas hacen que sea difícil ejercer la medicina basada en la evidencia en el tratamiento de pacientes geriátricos con cáncer y establecer criterios para el manejo de las toxicidades asociadas.

Hasta ahora, el porcentaje de personas de edad avanzada (más de 70 años) con cáncer que recibían quimioterapia o radioterapia era muy pequeño en comparación con las personas jóvenes. Un estudio epidemiológico realizado en EEUU <sup>(130)</sup> en el año 1992, se observa que solo un 48 % de pacientes de 65 a 74 años y un 24 % de 80 a 84 años recibían quimioterapia coadyuvante, a pesar que desde el punto de vista médico lo necesitarían.

Sin embargo, muchos pacientes de 75 años llevan una vida totalmente independiente y presentan unas expectativas de vida sin enfermedad (cáncer) de 10 a 12 años. Por este motivo, es razonable la administración de quimioterapia en

personas de edad avanzada con el objetivo de mejorar su calidad de vida y observar si esta produce una mayor toxicidad o efectos no deseados en comparación con la población joven.

Los estudios de población apoyan un aumento de la incidencia y mortalidad de la mayoría de los cánceres en los adultos mayores de 65 años. Entre 2002 y 2006, el 54,7% de los nuevos cánceres diagnosticados y el 69,7% de todas las muertes por cáncer ocurrieron en pacientes mayores de 65 años<sup>(131)</sup>. En el caso específico del cáncer colorrectal tiene una alta prevalencia en la población de edad avanzada, con una edad mediana de 69 años al momento del diagnóstico y 74 años a la muerte. La gran mayoría de los pacientes con cáncer de colon requerirán tratamiento de quimioterapia durante el curso de la enfermedad, desafiando a los oncólogos con la tarea de adaptar la terapia ante la escasez de estudios específicos en pacientes mayores con CCR. Factores como la comorbilidad, el estado funcional, la función cognitiva y el apoyo social pueden afectar la toma de decisiones y complicar la tolerancia al tratamiento. En los últimos años, la atención a las necesidades específicas de la población de edad avanzada con cáncer ha dado lugar al campo de la Oncología geriátrica en general, aportando cada vez un mayor conocimiento en el tratamiento quimioterápico para la población específica de pacientes con CCR.

Los costes estimados para la atención del cáncer en los EE.UU. en 2020 se calcularon en más de \$ 158.000 millones de dólares<sup>(132) (127)</sup>. El alto coste de la atención de los pacientes con cáncer enfatiza la importancia de desarrollar directrices basadas en la evidencia para el tratamiento de pacientes ancianos con cáncer. Esta situación ha impulsado nuevas revisiones de la farmacología de los compuestos antineoplásicos en personas mayores, revelando una mayor

prevalencia y severidad de toxicidades relacionadas con su tratamiento, por ejemplo: aumento de toxicidad hematológica, digestivas y mucositis<sup>(133)</sup>.

Además es necesario tener en cuenta los cambios farmacológicos y antropométricos asociados con la vejez. Estudios sobre la metabolización hepática de medicamentos, en especial por el sistema citocromo P450, han mostrado que la actividad se reduce aproximadamente un 30 % en pacientes mayores comparados frente a pacientes jóvenes. Esta reducción afecta a aquellos principios activos con un alto metabolismo hepático como la gemcitabina, irinotecán, docetaxel, paclitaxel, vinorelbina y las antraciclinas.

Estos cambios también afectan a la funcional renal de los pacientes, se estima que el aclaramiento renal (Clcr) disminuye a razón de 1 mL/min cada año a partir de los 40 años. Debido a ello se ven afectados aquellos medicamentos con una mayor eliminación por vía renal dando lugar a guías de ajuste dependiendo de la función renal del paciente.

En el caso específico de pacientes con cáncer colorrectal la estrategia terapéutica en el tratamiento localizado es una intervención quirúrgica, pero la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante también tienen roles bien definidos. Los Protocolos quimioterapéuticos de 5 FU / leucovorina; FOLFOX (5-FU/leucovorina y oxaliplatino), y FOLFIRI (5-FU/leucovorina e irinotecán) se han empleado con éxito en tratamiento localizado, así como en pacientes con enfermedad no resecable o metastásica<sup>(134)</sup> <sup>(114)</sup>. En la actualidad, estos Protocolos se han combinado con bevacizumab, y con cetuximab en pacientes con gen de tipo KRAS nativo<sup>(135)</sup>.

La mayor parte de la evidencia para el tratamiento de pacientes ancianos proviene de los análisis retrospectivos. Un análisis combinado de siete grandes

ensayos prospectivos apoya el uso de la quimioterapia adyuvante en pacientes de edad avanzada. El uso de 5-FU también ha sido validado de manera retrospectiva siendo ajustado en pacientes ancianos con enfermedad metastásica, aunque conlleva el riesgo de un aumento de la toxicidad. Los Protocolos que contienen oxaliplatino o irinotecán también parecen ser equivalentes en eficacia en pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes, pero la toxicidad hematológica es más común<sup>(136) (137)</sup>.

### **VI.1.3. Tratamientos Farmacoterapéuticos utilizados en cáncer colorrectal**

El número medio de análisis clínicos realizados por paciente y ciclo de quimioterapia coincide con la práctica asistencial habitual. Previamente a la administración del tratamiento se confirma la situación óptima del paciente mediante la analítica y posterior consulta médica.

La calidad de los tratamientos antineoplásicos se puede medir por la potencial mejora en el umbral de sobreutilización de los fármacos componentes de los mismos que pueden exceder en riesgo a los beneficios potenciales del tratamiento; también se puede medir por su infrautilización que conlleva la sustracción al paciente de un resultado favorable.

Esta información se puede extraer por el nº de EFT diferentes manejados para una misma indicación y por el tipo de EFT utilizado (estándar vs. no estándar), pero lamentablemente no siempre se haya publicado el estudio comparativo entre esquemas. Si analizamos las combinaciones posibles sin repetición de los siete antineoplásicos diferentes en grupos de dos y tres para la formación de un protocolo, ya que representa el número medio de componentes por EFT en la

población a estudio, el resultado es de 21 y 35 posibilidades respectivamente, tal y como se expresa en la siguiente fórmula:

$$\text{Nº combinaciones 2 antineoplásicos} = \frac{7!}{2!(7-2)!}$$

$$\text{Nº combinaciones 3 antineoplásicos} = \frac{7!}{3!(7-3)!}$$

De las 21 combinaciones de dos antineoplásicos posibles nos encontramos que se han utilizado 10 (47,6 %) y de las 31 combinaciones de tres antineoplásicos posibles nos encontramos que sean utilizado 8 (22,8 %), utilizando un total de 18 esquemas diferentes para el tratamiento del cáncer colorrectal en la población a estudio, sin considerar las posibilidades de criterios de dosificación diferentes. Esta variabilidad es mayor para el tratamiento de enfermedad metastásica en sus diferentes líneas. Aproximadamente tres cuartas partes de la población a estudio presentan metástasis, siendo este superior al porcentaje del 50% descrito en la bibliografía <sup>(55)</sup>.

Esta información influyó el diseño de las alertas de modo que se focalizan en los siete fármacos antineoplásicos que en la población de pacientes en estudio representa el 100 % del total de pacientes en tratamiento con cáncer colorrectal: Bevacizumab (61,7%), Cetuximab (25,4%), Panitumimab (11,5%) Fluororuracilo (95,3%), Oxaliplatino (80,1%), Irinotecán (63,9%) y Capecitbina (20,7%).

La participación de estos componentes en los EFT recogidos en la Tabla 35, representa que el 100% de los pacientes incluidos en el estudio han recibido al menos uno de los fármacos seleccionados para el seguimiento de su respuesta según los criterios alertantes establecidos.

Otra dimensión sobre el perfil de utilización de los EFT es la recogida en la

Figura 18 en la que se representa el número de EFT diferentes utilizados en función de la indicación de tratamiento. Como observamos a medida que progresa la enfermedad se incrementa las opciones terapéuticas y variabilidad. En estadios iniciales de la enfermedad donde la masa tumoral es resecable, siendo la cirugía la piedra angular del tratamiento curativo, se observa una menor variabilidad. Las opciones terapéuticas en tratamientos con quimioterapia adyuvante o neoadyuvante manejan de 2 a 4 protocolos, mientras que este valor aumenta hasta los 13 protocolos en enfermedad metastática. Este aumento de la variabilidad y opciones terapéuticas es debido a la utilización de esquemas de combinación en los pacientes con CCR metastásico.

En las directrices de consenso de *ESMO (European Society Medical Oncology)* del manejo de paciente con CCR metastásico con sintomatología no concretan los esquemas a utilizar en primera línea; tan solo recomiendan el tratamiento con Oxaliplatino o Irinotecán más Fluoropirimidinas, a los que se le puede añadir un Ac monoclonal (Bevacizumab, Cetuximab o Panitumumab). En cambio en las guías Americanas de NCCN <sup>(27)</sup> de 2013, indican en tratamiento de primera línea las siguientes opciones terapéuticas:

- FOLFOX ± Bevacizumab
- FOLFOX ± Panitumumab en Kras nativo
- CAPEOX ± Bevacizumab
- FOLFIRI ± Bevacizumab
- FOLFIRI ± Cetuximab
- FOLFIRI ± Panitumumab en Kras nativo

En segunda línea a la progresión tumoral se alterna con el esquema no utilizado en primera línea.

Esta variabilidad en las opciones terapéuticas de los pacientes en estadios avanzados de la enfermedad, asociado al estado funcional y comorbilidades asociadas presentan un marco complejo de tratamiento. Adicionalmente la incorporación de la genómica y consejo genético en la práctica clínica está cada vez más cerca de convertirse en algo rutinario, siendo información clave en la individualización del tratamiento o manejo del cáncer.

En el trabajo MiOncoSeq <sup>(138)</sup>, publicado en el *Journal of the American Medical Association*, los investigadores analizaron el ARN y ADN de muestras tumorales y ADN de tejido sano de pacientes pediátricos o jóvenes con cánceres de



muy baja frecuencia o que han sufrido recaídas. La muestra analizada incluía 102 pacientes. En 91 de ellos (28 con cánceres hematológicos y 63 con tumores sólidos), secuenciaron el exoma o parte codificante del genoma obtenido de muestras de tumores y de tejido sano, y llevaron a cabo análisis de expresión en las muestras tumorales. A continuación, en base a los resultados moleculares obtenidos y a la información clínica disponible, un consejo formado por oncólogos, especialistas genéticos, patólogos, bioinformáticos y consejeros genéticos entre otros, evaluó en cada caso si podían llevarse a cabo acciones clínicas relevantes, como tomar decisiones sobre el tratamiento o manejo de la enfermedad y si los pacientes o sus familiares se encontraban en riesgo a desarrollar cáncer en el futuro.

En un 46% de los casos estudiados se encontró información genética con potencial para ser utilizada en la toma de decisiones clínicas, bien a través de un régimen de tratamiento o a través de consejo genético. Los investigadores tomaron medidas clínicas en el 25 % de los pacientes, entre las que se incluyeron el cambio de terapia en 14 de los pacientes y asesoramiento genético para evaluar riesgos futuros en 9 de los pacientes. En 9 de los pacientes, la intervención clínica personalizada a su perfil genómico resultó en una remisión parcial o completa de la enfermedad.

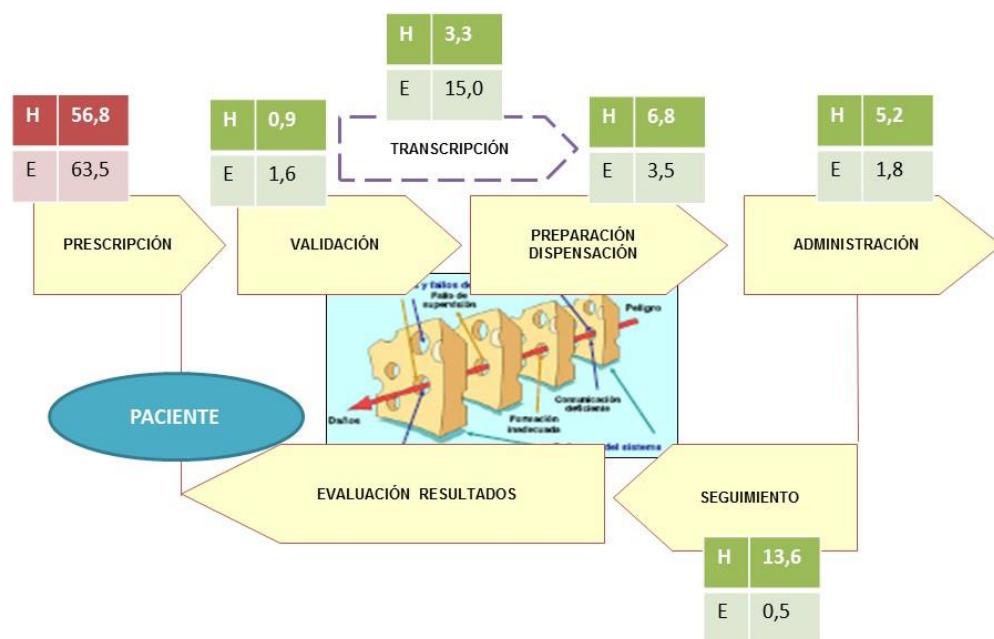
En el caso específico de los pacientes con Cáncer Colorrectal, población diana de la presente Tesis Doctoral, la genómica ha dado lugar a plantear el cambio terminológico de la clasificación tradicional del tumor en función de su localización anatómica. Un consorcio internacional de expertos en el estudio del cáncer de colon coordinado por el Instituto de Oncología Vall d'Hebron (VHIO) y el SAGE Bionetworks de Seattle (EEUU), publica en la revista *Nature Medicine* en el año 2015.

Los grupos propuestos son: los *Consensus Molecular Subtypes* - CMS1 (inestabilidad microsatélite inmune), que representan el 10 % de los tumores; el CMS2 (epitelial canónico), que son el 40 % de los cánceres de colon y es el grupo con mayor inestabilidad cromosómica; el CMS3 (epitelial metabólico), otro 15 % de los tumores; y el CMS4 (mesenquimal), que se da en el 30% de los tumores y presenta un pronóstico muy desfavorable con el tratamiento estándar.

Por todo ello se establece como un proceso estratégico la disponibilidad de sistemas de soporte a la decisión clínica que faciliten a los profesionales el seguimiento y valoración de los resultados del tratamiento en el paciente con el objetivo de alcanzar, en el mayor porcentaje posible, el objetivo terapéutico planteado.

#### **VI.1.4. Registro de Problemas Relacionados con la Medicación (PRM)**

El estudio del registros de los PRM en el **Periodo I** tiene como objetivo focalizar el proceso sobre el cual se van a aplicar los criterios alertantes. El 56,8 % de los PRM detectados tiene su origen en la prescripción. Estos datos se encuentran alineados con los observados en la Memoria anual del servicio de Farmacia del Hospital Dr. Peset, donde dentro del Programa de Calidad Farmacoterapéutica y Seguridad del Paciente identifican como puntos críticos del sistema de utilización de medicamentos la prescripción, la transcripción y el seguimiento del paciente tal y como se describe en la Figura 23. Sin embargo, la incidencia de errores detectados y las fases en las que se originan están sesgadas por el propio método de identificación utilizado, que es la validación de la prescripción y la monitorización farmacoterapéuticas de los pacientes realizada por los farmacéuticos.



\*H: Datos HU Dr. Peset; E: Datos del estudio.

Figura 23. Puntos criterios en el proceso farmacoterapéutico HUDP.

No obstante, la identificación y medida de los eventos adversos que sufren los pacientes, con independencia de tipo y origen, es fundamental para mejorar su seguridad, y reducir los costes sanitarios. Esta estrategia de mejora de la calidad asistencial se recoge de forma casi universal por todas las Administraciones Sanitarias. De estas actividades, destaca el registro de la documentación clínica generada durante el cuidado del paciente, por ser fuente de conocimiento para su práctica asistencial, y proporcionarle crecimiento científico profesional.

Los PRM detectados en el servicio de Oncología Médica, área clínica de estudio de la presente Memoria de Tesis Doctoral, representa el 15,8 % del total. Siendo los pacientes con CCR el segundo grupo de población, tras el diagnóstico de neoplasia maligna de tráquea, bronquios y pulmones, con el mayor número de PRM

detectados (14,1 %). Adicionalmente se observa que el grado medio de gravedad inicial de del PRM es superior al resto de servicios médicos con tratamientos en Hospital de día, con un mayor potencial de provocar daño en el paciente que requeriría tratamiento adicional, modificación del tratamiento, ingreso hospitalario o aumento de la estancia. Esta situación es inherente a la complejidad del tratamiento antineoplásico.

Los errores de medicación en quimioterapia pueden tener consecuencias graves para los pacientes debido al estrecho margen terapéutico de los antineoplásicos. De hecho, con frecuencia la dosis terapéutica viene dictada por el límite de toxicidad aceptable para el paciente, con lo que incluso pequeños incrementos en la dosis pueden tener consecuencias tóxicas graves <sup>(139)</sup>. Estos errores se ven facilitados por los factores, comentados en el apartado de antecedentes de la presente Memoria de Tesis Doctoral, entre los que cabe destacar la dosificación individualizada por los datos antropométricos del paciente (SC, Peso, Talla), la variabilidad de la dosis de un mismo fármaco cuando se utiliza frente a diferentes tumores, y la coexistencia de protocolos de investigación con escalada de dosis o de protocolos de quimioterapia de intensificación. Al hablar de errores en quimioterapia debemos tener también en consideración el impacto social de los mismos y la alarma que generan en la población dado que con frecuencia dan lugar a consecuencias graves.

### **VI.1.5. Toxicidades en pacientes con CCR**

En el entorno sanitario a estudio de la presente Memoria de Tesis Doctoral el registro de las toxicidades presentadas por el paciente se realiza durante la consulta clínica previa a la administración del tratamiento, la misma se realiza en el sistema de historia clínica del centro en modo de texto libre no parametrizado, por ello en el Periodo I del estudio no se obtuvieron datos respecto a las toxicidades presentadas por los pacientes durante el tratamiento oncológico.

En el año 2011 se establece integración entre el sistema de prescripción electrónica Farmis®\_Oncofarm® y los resultados del laboratorio de análisis clínicos. La misma envía a tiempo real los datos analíticos de los pacientes al sistema de prescripción permitiendo al usuario prescriptor la consulta de los mismos previa confirmación del tratamiento. Adicionalmente transforma, grada y registra a tiempo real las toxicidades asociadas a los valores analíticos según CTCAE <sup>(34)</sup> relacionándolo con el tipo de tratamiento, fármaco y dosis recibida. Todo este proceso se realiza de forma desatendida y transparente para el oncólogo, sin suponer un consumo de tiempo adicional en el registro.

La transcripción de la toxicidad registrada en Farmis®\_Oncofarm® a la historia clínica ha sido evaluada solo en el Periodo III. No obstante, los registros de toxicidad en la historia clínica no se encuentran estructurados apareciendo diferencias de criterios en su descripción por los diferentes profesionales para un mismo tipo de toxicidad y gravedad.

Como base para el diseño y aplicación de los criterios alertantes se realiza la revisión bibliográfica y el análisis retrospectivo sobre la prevalencia, manejo y prevención de los efectos adversos asociados al tratamiento con los agentes

quimioterápicos utilizados en los pacientes con cáncer colorrectal seleccionados en el estudios.

En la misma se identifica variabilidad en el porcentaje de ajuste de dosis ante las diferentes situaciones de toxicidad presentadas por los pacientes así como una baja disponibilidad de información en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal. En la presente Tesis Doctoral únicamente en dos de los seis fármacos incluidos en los criterios alertantes se han realizado estudios de seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal. Contribuye a esto la incorporación de nuevos fármacos citotóxicos, el estrecho margen terapéutico de la quimioterapia y la frecuente subvaloración de los mecanismos de absorción, transporte y eliminación de los fármacos.

En 2014 Shanthi Sivendran and cols realizan una revisión retrospectiva de informes de eventos adversos en la publicación de ensayos clínicos controlados y aleatorizados en fase III en tumores sólidos metastásicos evaluando su grado de cumplimiento a la normativa CONSORT de 2013 sobre publicaciones de ensayos clínicos <sup>(140)</sup>. En el 96% de las publicaciones informaron sólo de eventos adversos por encima de una gravedad establecida, el 37% no especificó los criterios utilizados para notificar los eventos adversos, y el 88% agruparon los eventos adversos de diversa gravedad. El análisis reveló que los ensayos clínicos sin una fuente de financiamiento establecida y un año antes de la publicación de los resultados tenían puntuaciones significativamente más bajas de cumplimiento. Concluyeron que los informes de eventos adversos en las publicaciones de ensayos clínicos aleatorios en Oncología no son óptima y se caracteriza por una selectividad y heterogeneidad sustancial. Por lo tanto, el desarrollo de estándares de Oncología específica para la

notificación de eventos adversos debe ser establecido para asegurar la coherencia y proporcionar información crítica necesaria para la toma de decisiones médicas.

En el entorno asistencial algunos autores reconocen que poco más del 5% del total de los acontecimientos adversos (AA) sufridos por los pacientes son documentados y gradados. En definitiva, los registros manuales no reflejan fielmente los episodios adversos del paciente durante sus transiciones asistenciales y dificultan el seguimiento de los mismos en la población tratada.

Los principales factores que explican la escasa documentación de estos AA, en general, son la falta de tiempo, la percepción profesional de que cumplimentar un informe específico es un acto burocrático en sí mismo, y la escasa importancia que se atribuye a los informes sobre seguridad clínica del paciente, evidenciando una cultura profesional escasa en seguridad clínica y calidad asistencial.

El porcentaje de pacientes que presento toxicidad, independientemente del grado, durante el tratamiento para el diagnóstico de CCR se redujo del 64,7% en el Periodo II (GC) al 46,1% en el Periodo III (GE) dónde se hicieron visibles las alertas generadas por el sistema SEDA®. Normalizando los resultados a número de episodios de toxicidad por 1.000 pacientes\_día se observó una reducción de 15,3 episodios/ 1.000 pacientes\_día entre el Periodo II (GC) y el Periodo III (GE).

Con el objetivo de generar alertas que en un alto porcentaje identificaran situaciones donde la seguridad del paciente estuviera comprometida, se consensuo establecer criterios para mejorar la identificación y manejo de las toxicidades grado 3/4 ya que alcanzan relevancia clínica, es decir, van a dar lugar a una decisión clínica estructurada en:

1. Modificación de dosis.
2. Prolongación de la frecuencia interciclo (días).
3. Recomendación de tratamiento de soporte.

Para el caso específico de la neutropenia grado 3/4, toxicidad donde se encontró una reducción estadísticamente significativa tras la implantación del sistema SEDA<sup>®</sup>, se comparó la prevalencia de toxicidades para los protocolos de quimioterapia más utilizados por Periodo a estudio frente a los ensayos clínicos de referencia. En el grupo control el porcentaje de pacientes que presentaron neutropenia grado 3/4 en tratamiento con FOLFOX-4 o FOLFIRI se encontraban dentro de los valores de referencia, en el caso del protocolo XELOX el valor era inferior. En la comparativa se identificó amplia variabilidad en los resultados respecto al porcentaje de presentar neutropenia grado 3/4, existiendo hasta variaciones de  $\pm 44\%$  en función del ensayos clínicos consultados para un mismo protocolo de quimioterapia. Por ello, destacar que para el desarrollo de criterios o alertas farmacoterapéuticas, independientemente del entorno donde se apliquen, es esencial conocer la epidemiología de los acontecimientos adversos a medicamentos (AAM), las características de los pacientes y la prevalencia de las enfermedades.



### **VI.1.6. Criterios de Seguridad Alertantes y su refinado**

En la presente Memoria de Tesis Doctoral, se evalúa si la implementación de un sistema de alertas electrónico mejora la calidad y seguridad del paciente oncológico mediante resultados objetivables y medibles. Para lograr este objetivo es clave el diseño (Periodo I), seguimiento (Periodo II) y validación (Periodo III) de los criterios alertantes aplicados.

La utilización de criterios para identificar posibles daños en los pacientes, seguido de un examen a fondo del perjuicio real en los mismos, se ha utilizado durante décadas; igual sucede con la doble validación de los tratamientos en pacientes crónicos y con comorbilidades ya que está demostrada la asociación entre el número de medicamentos, la potencialidad de interacciones medicamentosas, el aumento de ingresos hospitalarios, y el incremento del coste sanitario <sup>(141) (68) (69) (142)</sup>.

Para el desarrollo de criterios o alertas farmacoterapéuticas, independientemente del entorno donde se apliquen, es esencial conocer la epidemiología de los acontecimientos adversos a medicamentos (AAM), las características de los pacientes y la prevalencia de las enfermedades.

Los resultados del **Periodo I** del estudio nos permiten obtener un enfoque multidimensional que facilita establecer la probabilidad de aparición de MFT, ya que ofrece información respecto al tratamiento, el paciente y su enfermedad dentro del proceso asistencial. Por ello, los criterios alertantes seleccionados manejan variables en estas tres dimensiones y en el proceso asistencial:

- **Paciente:** Los pacientes con CCR representan un 14,1 % del total de los PRM registrados en el Servicio de Oncología.

- **Enfermedad:** El CCR representa el mayor porcentaje de pacientes diagnosticados en el Servicio de Oncología Médica independientemente del año a estudio (19,7 %).
- **Tratamiento:** Los fármacos antineoplásicos incluidos en los criterios alertantes abarcan al 98,3% de los pacientes en tratamiento para el seguimiento de su respuesta.
- **Proceso asistencial:** el 56,8% de los problemas relacionados con los medicamentos en el servicio de Oncología Médica tienen su origen en la prescripción, identificándose como el proceso con un mayor índice de riesgo. De las diferentes fuentes de identificación la validación de la prescripción médica y la conciliación de tratamientos se han manifestado como las fuentes más activas de identificación de pacientes con PRM.

Diferentes publicaciones identifican numerosas ventajas de sistemas de alertas manuales o semiautomáticas, basados principalmente en el manejo de una o dos variables de los pacientes y con un carácter retrospectivo <sup>(143)</sup>. La revisión de las historias clínicas como método de referencia para la detección de Acontecimientos Adversos a Medicamentos (AAM) conlleva un alto consumo de recursos que dificulta su implantación a gran escala. Estos procesos, en su planteamiento tradicional adolecen de una visión fragmentada de la situación del paciente <sup>(144)</sup>. Adicionalmente, los AAM y las fases en las que se originan están sesgadas por el propio método de identificación utilizado, debido a su baja especificidad y sensibilidad en la detección de AAM, diversos estudios estiman esta baja identificación en el 5% de los AAM reales <sup>(2) (145)</sup>.

Una de las mayores desventajas actualmente de los sistemas de alerta es la excesiva generación de señales que un alto porcentaje no comprometen la

seguridad del paciente. Estas alertas generan señales que fatigan a los profesionales sanitarios, bien por cansancio visual o por reiteración de avisos. Se han descrito sistemas de alerta para interacciones medicamentosas del hospital de la Universidad de Washington, con cerca de 1000 camas, que generaba hasta 25.000 alertas cada 24 horas <sup>(146)</sup>. Esta situación se potencia cuando los sistemas alertantes trabajan prospectivamente y cuando se utilizan criterios o condiciones no refinadas ni validadas clínicamente, no solo sucede la reiteración de señales sino que hasta el 90% o más de las emitidas son de relevancia menor, que afectan tanto más a su nivel de aceptación cuanto más alejadas están del consenso interdisciplinar los criterios alertantes predeterminados. Este nivel de aceptación se mejora haciendo participes a los usuarios finales de los sistemas de soporte a la decisión clínica, en la presente Memoria de Tesis Doctoral se ha optado por el uso de una encuesta orientada a todos los profesionales de las áreas implicadas, Oncología Médica y Farmacia.

Se entiende que ante esta avalancha de señales los usuarios desactiven o ignoren los avisos para el soporte a la DC, argumentando motivos como no corresponderse con alertas graves, no necesitar actuación adicional, e incluso admitir que las consecuencias en el paciente son controlables porque el riesgo es asumible. Esta situación provoca una falsa sensación de seguridad a los profesionales y alertas importantes pueden ser ignoradas por sobrecarga de alerta menos importantes. En una encuesta realizada en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia la mayoría de los prescriptores afirma leer las alertas (93%), sin embargo solo el 30 % declara seguir siempre sus recomendaciones y solo el 6% reconocen haber detectado alguna consecuencia negativa por no seguir las mismas <sup>(120)</sup>.

Esta situación justifica que los criterios aplicados deben ser consensuados, validados y refinados en un proceso de mejora continuo. Por lo tanto, toda la información generada por las señales debe ser registrada para su evaluación y realizar reingeniería de los criterios en caso de ser necesario. El Sistema Electrónico de Alertas Clínicas SEDA® implementado en la presente Memoria de Tesis Doctoral, tal y como se indica en el apartado de Material y Método, ha permitido evaluar las actividades asistenciales de rutina ante los criterios alertantes diseñados permitiendo la investigación de resultados en Salud <sup>(147)</sup>, de manera que se facilita el proceso de validación, refinado y las propuestas de mejora de la calidad asistencial. Los criterios alertantes iniciales aplicados en el Periodo II (GC) de la presente Memoria de Tesis Doctoral tras ser sometidos al proceso de validación y refinado son reducidos un 54 % dando lugar a criterios altamente sensibles (96,8% y de elevada especificidad (99,9%).

La implementación de los criterios alertantes descritos en la presente Memoria de Tesis Doctoral se disparan a tiempo real, lo que permite realizar el ajuste del tratamiento en el acto, sin necesidad de interrumpir o demorar el resto de los procesos de la cadena terapéutica. Esta capacidad de actuar en una fase del proceso asistencial no es posible en los sistemas tradicionales.

La evolución de indicadores de calidad basadas en proceso y estructura pasa por medida de resultados “compuestas”. La combinación de variables para la toma de decisiones clínicas es fundamental para el éxito de los sistemas de soporte.

### **VI.1.7. Toma de decisiones clínicas**

En general, los sistemas electrónicos de alertas actuales sobrecargan a los profesionales de señales alertantes que en un alto porcentaje no comprometen la seguridad del paciente, fatigando por frecuencia de aviso (alertas reiterativas) y reduciendo la confianza en los sistemas.

Varias soluciones potenciales se han surgido para mitigar este fenómeno, siendo el más común limitar el número de alertas. Esta opción ha sido abordada en diferentes estudios usando varios enfoques distintos, sin embargo no existen datos definitivos. El estudio realizado por Horn JR, et al. <sup>(146)</sup> , con el objetivo de reducir el exceso de alertas generadas por un sistema de soporte a la decisión clínica ante interacciones medicamentosas, los usuarios podían suprimir las alertas para interacciones menos graves. Aunque esto parece un enfoque razonable, aquellas alertas para las interacciones que podrían causar daño al paciente podrían ser suprimidas.

El estudio publicado en 2017 por el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia aplica la metodología Lean Six Sigma, que se caracteriza por el consenso de los usuarios, para la reducción de la fatiga por alertas en un sistema de prescripción electrónica consiguiendo una reducción en un 33% del número de alertas por prescripción y mejorando la calidad de las mismas por reducción en un 25 % de los falsos positivos. No obstante, se detectan como puntos de mejora la introducción de algoritmos que combinen la prescripción de los fármacos con otros valores como los datos analíticos del paciente, permitiendo aumentar la especificidad de las alertas.

En la presente Memoria de Tesis Doctoral se ha optado por la individualización de la base de datos de alertas para satisfacer las necesidades

específicas del área de Oncología Médica. Para la personalización se han establecido los requisitos consensuados, descritos en el apartado de Material y Métodos, que exigen validación continua de acuerdo con los resultados que se van obteniendo (criterios refinados). En la presente tesis tras el proceso de refinado el número de criterios se ha reducido un 54 %, este valor se encuentra en línea con las últimas publicaciones. Es decir, los procesos de añadir, eliminar o modificar criterios se convierte en práctica habitual de modo que modificar hasta un 50% de los criterios iniciales puede ser lo habitual, especialmente cuando las señales no generan VPP superior al 20% de las alertas emitidas.

Este proceso de análisis, consenso y refinado redujo en un 29,5 % el número de alertas generadas por 1.000 pacientes día entre los Periodos II (GC) y III (GE). El número de falsos positivos registrados durante el Periodo II (GC) fue del 13,4 %, desapareciendo en el Periodo III (GE) del estudio. En el 100% de los casos detectados durante el Periodo III (GE) el profesional realizó modificaciones del tratamiento ante la alerta de toxicidad.

La toma de decisiones clínicas y manejo de toxicidades va ser clave para la consecución del objetivo farmacoterapéutico de la quimioterapia en tiempo y dosis. En la representación gráfica de la variación del porcentaje de dosis por ciclo en función de la presencia de toxicidad en el paciente, Figura 22 , se pone de manifiesto que los pacientes con toxicidad no cumplen con la dosis objetivo del tratamiento. La importancia de la dosis en clínica humana se ha comprobado para el caso de algunos tumores quimiosensibles. En ellos, la probabilidad de curación disminuye con dosis por debajo de la estándar, viéndose afectados por los retrasos y reducciones de dosis durante el tratamiento del paciente.

En la presente Tesis Doctoral no se ha evaluado la relación dosis-respuesta de los pacientes incluidos, no obstante un aspecto importante para un futuro será establecer la relación entre la toma de decisiones clínicas por alerta y la calidad de la atención o resultado en salud. De hecho, ya se está reclamando a los sistemas de prescripción electrónica una evolución en la obtención de resultados en salud. El grupo de Farmacia Oncológica de la SEFH (Gedefo) en su Plan Estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Oncohematológico (Peafpoh) destaca la importancia de la medida y evaluación de los resultados en la práctica clínica habitual y la integración de estos datos en bases de datos agregadas para evaluación de la seguridad y efectividad de los tratamientos. Las TICs deben permitir confirmar o destacar los resultado de los ensayos clínicos en las poblaciones heterogéneas que se presentan en la práctica clínica habitual, tanto en la evaluación del beneficio clínico como en la toxicidad <sup>(148) (149)</sup> .

## **VI.2. Indicadores de Calidad Asistencial y Seguridad del paciente**

La mayoría de estudios realizados sobre el impacto de un sistema de Soporte a la decisión clínica en la calidad y seguridad del paciente se han realizado en pacientes ingresados en lugar de externos y son escasas las referencias en oncohematología <sup>(150) (151) (152) (153)</sup> . Aunque muchas TIC en salud tiene capacidad de alertar ha habido poca investigación sistemática en los resultados en los pacientes y en las estrategias de implementación. Varias revisiones sistemáticas sobre SSDC <sup>(154) (155) (156)</sup> han sido bastante consistente en demostrar que las alertas y recordatorios a los profesionales de la salud en la toma de decisiones reducen los errores de medicación, promoviendo la detección preventiva y el uso de recomendaciones basadas en la evidencia. Los datos sobre cómo esas decisiones afectan a los resultados del paciente son más limitadas.

Los sistemas electrónicos en salud han demostrado su potencial para reducir los problemas de comunicación de resultados clínicos frente a sistemas tradicionales basados en el papel <sup>(157)</sup> <sup>(158)</sup>. Estos resultados pueden ser transmitidos de forma segura e instantánea a los diferentes sistemas. Los SSDC pueden nutrirse de estos resultados dando al profesional una visión de conjunto que facilite la toma de decisiones clínicas. El sistema SEDA<sup>®</sup>, evaluado en la presente memoria de Tesis Doctoral, se encuentra integrado con el sistema de análisis clínicos recibiendo de forma instantánea los resultados de las pruebas analíticas de los pacientes cuando son validadas por el responsable de laboratorio.

Aunque los sistemas electrónicos reducen el riesgo de pérdida de resultados no eliminan completamente este problema. Diversos estudios describen fallos en los sistemas electrónicos que pueden provocar pérdida de resultados clínicos <sup>(159)</sup> <sup>(160)</sup>, sin embargo esta visión está fragmentada ya que no consideran otros factores asociados con el profesional o el sistema sanitario.

Shailaja Menon et al <sup>(161)</sup> identifican en su estudio un total de 20 factores socio-técnicos que aumentan el riesgo de pérdida de resultados clínicos concluyendo que pocos centros sanitarios disponen de estrategias para monitorizar y trazar los resultados perdidos <sup>(162)</sup>. Por ello, la falta de datos para la ejecución de una alerta debe ser una variable cuantificada y revisada de forma periódica.

Por estos motivos se implementa en el Sistema SEDA<sup>®</sup> trazabilidad ante la falta de algún dato necesario para verificar si se cumplen los criterios alertantes. En el caso de detectar una ausencia de alguno de los valores se crea un registro en el Monitor de Alertas identificado por el estado "Sin Verificar". Del total de 109 episodios con alerta en 5 ocasiones (5,4%) no se pudieron verificar los criterios alertantes por falta de resultados analíticos. En 1 caso, debido a que parte de la



analítica se encontraba pendiente de validar. Para solucionar esta situación se modificó la integración para recibir por separada las diferentes pruebas analíticas conforme son validadas en lugar de recibir todo el conjunto analítico cuando se finalizaba la validación de todas las pruebas. En 4 de los episodios, correspondiente al Periodo II, al lanzar la búsqueda programada no se disponían de los datos por demora en la realización de la prueba analítica. Esta situación se soluciona en el Periodo III del estudio, ya que el disparador se encuentra dentro de la cadena terapéutica en los procesos de prescripción y confirmación de los tratamientos antineoplásicos.

Las alertas generadas en el Periodo III (GE) mejoran la eficacia y efectividad respecto a las mismas alertas extrapoladas al Periodo II (GC) ya que se alinean con las características que Kawamoto, et al. Identifico en una revisión sistemática de la literatura de investigación y características de diseño de los SSDC asociados con éxito en la implantación:

1. Soporte a la decisión basado en sistemas electrónicos son más eficaces que los procesos manuales.

2. Los sistemas de soporte que se presentan de forma automática y encajan en el flujo de trabajo de la los médicos son más propensos a ser utilizado. En el presente estudio de Tesis Doctoral se incorporan dentro de la cadena terapéutica en los procesos de prescripción y confirmación de tratamiento antineoplásicos.

3. Los sistemas de soporte que recomienda al usuario acciones consensuadas son más eficaces que los que simplemente proporcionan evaluaciones.

4. Los sistemas de soporte intervenciones que proporcionan información en el momento y lugar de decisión son más propensos a tener un impacto.

La implantación, el consenso y el refinado de estos criterios alertantes en la práctica asistencial del servicio de Oncología Médica ha mejorado el manejo y detección de toxicidades reduciendo en un 18,68 % el riesgo de presentar toxicidad grado 3/4 en el grupo experimental (Periodo III) frente al grupo control (Periodo II), especialmente en el manejo de la neutropenia con una reducción absoluta del riesgo (RAR) del 11,47%.

El impacto económico estimado se estableció teniendo en cuenta el beneficio de implantar un sistema de revisión y refinado de alertas en cuanto al ahorro de tiempo que supone a los profesionales que podrá ser empleado en otras tareas. La reducción de un 54 % tras el refinado de los criterios alertantes permite estimar un ahorro de 6,36 h/mes en tiempos de prescripción y validación.

Adicionalmente la evaluación de la reducción del número de pacientes que presentan toxicidad repercute sustancialmente en la minimización de costes. En la presente Tesis Doctoral no se incluye como objetivo la recogida de variables relaciones con los costes asociados a la toxicidad presentada por los pacientes referente a los ingresos hospitalarios y el tratamiento clínico posterior, no obstante se propuso una simulación comparativa de costes de pacientes con neutropenia por Periodo teniendo en cuenta los costes publicados que supone la presencia de esta toxicidad en pacientes en tratamiento con quimioterapia. La comparativa entre periodos supone un ahorro potencial de \$ 756.331,8 por 1000 pacientes\_día. El aumento en la evaluación de fármacos de parámetros de eficacia como la Supervivencia Libre de Toxicidad.

Conforme a los datos facilitados por la empresa Informática Médico Farmacéutica S.L (IMF), a fecha del 31 de diciembre de 2016, el sistema de soporte a la decisión clínica SEDA® se encuentra disponible en un total de 96 hospitales.

Además se encuentra implantado en dos centros universitarios, Universitat de València (UV) y la Universidad Miguel Hernández (UMH) en Alicante, con licencia académica para la formación de futuros profesionales sanitarios y la realización de prácticas en el manejo de TICs.



## VII. CONCLUSIONES

El Sistema Electrónico de Alertas Clínicas SEDA® es una herramienta valiosa para la medición de eventos adversos que puede ayudar a entender mejor cuando un paciente sufre un daño, cuál fue el daño y lo que la tasa de daño en el tiempo. De la presente memoria de Tesis Doctoral se concluye:

1. Los registros de los 2.584 pacientes utilizados en la presente Memoria de Tesis Doctoral se considera una muestra representativa de la población diagnosticada de cáncer colorrectal en tratamiento quimioterápico; los datos de prevalencia, características antropométricas y tipo de tratamiento farmacoterapéutico están en la línea con el porcentaje esperado y la tendencia de los últimos datos publicados por la Sociedad Española de Oncología médica (SEOM), así como otras organizaciones internacionales (ASCO , OMS, UE )<sup>(123)</sup>.
2. El número de pacientes seleccionados, independientemente del Periodo y año a estudio representa aproximadamente el 20% del total de pacientes tratados para ese mismo Periodo o año, los resultados alcanzados en esta tesis tienen potencia estadística para las conclusiones obtenidas.
3. Para el desarrollo de criterios o alertas farmacoterapéuticas, independientemente del entorno donde se apliquen, es esencial conocer la epidemiología de los acontecimientos adversos a medicamentos (AAM), las características de los pacientes y su enfermedad dentro del proceso asistencial.

4. Se identifica la necesidad de un estudio piloto previo a la implantación un SSDC. Este pilotaje facilita la validación interna y refinado de los criterios alertantes previa incorporación del SSDC en el flujo de trabajo asistencial.
5. Se identifica la necesidad de un estudio piloto previo a la implantación un SSDC. Este pilotaje facilita la validación interna y refinado de los criterios alertantes previa incorporación del SSDC en el flujo de trabajo asistencial.
6. Los SSDC deben implementar sistemas de trazabilidad de pérdida de resultados clínicos como herramienta para prevenir y mejorar la comunicación entre sistemas.
7. El refinado de los criterios alertantes se identifica como un proceso crítico en la implantación criterios alertantes. El objetivo del mismo es superar las dificultades de interpretación de las señales y en especial su posible duplicidad, o falta de sentido práctico. Esta situación justifica que los criterios aplicados deben ser consensuados, validados y refinados en un proceso de mejora continuo. Los criterios alertantes iniciales aplicados en el Periodo II (GC) de la presente Memoria de Tesis Doctoral tras ser sometidos al proceso de validación y refinado son reducidos un 54 % dando lugar a criterios altamente sensibles (96,8% y de elevada especificidad (99,9%).

8. El SSDC debe disponer de herramientas de registros y explotación estadística de toda la información generada por las señales para su evaluación y realizar reingeniería de los criterios en caso de ser necesario permitiendo la investigación de resultados en Salud <sup>(147)</sup>. De esta manera se facilita el proceso de validación, refinado y las propuestas de mejora de la calidad asistencial.
  
9. Necesidad de establecer indicadores de calidad asistencial y seguridad del paciente que cuantifiquen el valor añadido de un SSDC. En la presente memoria de Tesis Doctoral se ha cuantificado como indicador de mejora en la **seguridad** la reducción del número de efectos adversos grado 3/4, normalizado a 1000 pacientes\_día, asociados al tratamiento con los agentes quimioterápicos utilizados en los pacientes con cáncer colorrectal.
  
10. Los Indicadores de **efectividad y eficiencia** del sistema electrónico de alertas se han propuesto a partir de métodos de evaluación de forma global (alertas), e individual (criterios), manejando el valor de sensibilidad, o porcentaje de señales positivas para la detección de un determinado AAM, y del valor de especificidad, o porcentaje de señales negativas de AAM en los pacientes descritos. La relación entre los valores falsos positivos y los verdaderos positivos de un AAM, para cada señal o disparo de la alerta, se ha propuesto como indicador para la retirada o aceptación de la alerta, o de uno o más de los criterios que conforman la misma.

11. La implantación del Sistema SEDA® en pacientes con cáncer colorrectal en tratamiento con quimioterapia ha mejorado el control y manejo de las neutropenias grado 3/4, siendo la reducción absoluta de riesgo (RAR) entre ambos Periodos del 11,47 %. La reducción, estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ), del número de casos genera un ahorro potencial de **\$756.331,8 €** por 1.000 pacientes\_día tratados con los esquemas analizados en la tesis.



## VIII. ANEXOS

### VIII.1. Aprobación del comité ético

GENERALITAT VALENCIANA  
CONSELLERIA DE SANITAT

**AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT**  
Departament de Salut. València - Doctor Peset

A/A.: Jonatan Rubiano Soro  
Farmacia

Dña. Pilar Codoñer Franch, Secretaria del Comitè Ètic de Investigació Clínica del Hospital Universitari Dr. Peset.

**CERTIFICA:**

Que este comité en su reunión celebrada el día 31 de octubre de 2012 ha evaluado y ha aprobado el estudio titulado: - "Desarrollo y Evaluación de un Sistema de Alertas Clínicas en el Paciente Oncológico"  
**Proyecto de investigación. Tesis doctoral**  
Código Ceic: 87/12

Valencia 5 de noviembre de 2012

Fdo.: Pilar Codoñer Franch  
Secretaria CEIC Hospital Universitari Dr. Peset

CS 91

Gaspar Aguilar, 90 - 46017 Valencia - Tel.: 96 162 23 00 - Fax 96 162 25 01











### VIII.3. Ajustes de dosis por tipo de toxicidad y fármaco antineoplásico

Ajuste de dosis de fármacos Antineoplásicos en insuficiencia hepática <sup>(163)</sup> <sup>(164)</sup> <sup>(165)</sup> <sup>(166)</sup> <sup>(167)</sup>				
Principio Activo	Bilirrubina (mg/dL)	ALT/AST (UI)	Fosfatasa alcalina	Dosis (%)
Bevacizumab	No se han realizado ensayos para investigar la farmacocinética de bevacizumab en pacientes con insuficiencia hepática porque el hígado no es un órgano principal para el metabolismo o excreción de bevacizumab.			-
Cetuximab	Sólo los pacientes con insuficiencia hepática adecuada se han estudiado hasta la fecha es decir, aquellos con transaminasas séricas <5 UI y bilirrubina <1,5 mg/dl. Los datos farmacocinéticos indican que el estado hepático no afectará a las características farmacocinéticas de cetuximab.			-
Panitumumab	No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.			-
Fluorouracilo	1.5 - 3	>3 - 5 x LNS	>2.5 - 5 x LNS	75 %
	>3 - 5	>5 - 20 x LNS	>5 - 20 x LNS	50 %
	> 5	>20 x LNS	>20 x LNS	Suspender
Oxaliplatino	Poca información disponible. No se recomienda reducción de dosis.			-
Irinotecan	1.5 - 3	>3 - 5 x LNS	>2.5 - 5 x LNS	75 %

\*LNS (Límite Normal Superior)

Ajuste de dosis de fármacos Antineoplásicos en insuficiencia renal (163) (164) (165) (166) (167)		
Principio Activo		Dosis (%)
Bevacizumab	No se han realizado ensayos para investigar la farmacocinética de bevacizumab en pacientes con insuficiencia renal porque los riñones no son un órgano principal para su metabolismo o excreción.	-
Cetuximab	Hasta la fecha sólo se han estudiado pacientes con función renal adecuada (creatinina sérica $\leq 1,5 \times$ LNS)	-
Panitumumab	No se han realizado ensayos para evaluar la farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal.	-
Fluorouracilo	Menos del 15% de la dosis administrada se excreta inalterado en la orina en 6 horas, y el 90% de esta cantidad se excreta en la primera hora. Su aclaramiento total es de 170-180 ml/min/kg. La semivida de eliminación del fluorouracilo es de 8 a 25 minutos y es dosis dependiente. Dada su limitada excreción renal, no es necesario a priori reducir la dosis en pacientes con nefropatía.	-
Oxaliplatino	En insuficiencia renal, se observó una disminución significativa del aclaramiento, de $17,6 \pm 2,18$ l/h a $9,95 \pm 1,91$ l/h, junto con un descenso estadísticamente significativo del volumen de distribución, de $330 \pm 40,9$ a $241 \pm 36,1$ l. No es necesario ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.  No se recomienda su administración a pacientes con insuficiencia renal grave (Clcr < 30 mL/min).	-
Irinotecan	No se recomienda la utilización en pacientes con alteraciones de la función renal ya que no se han llevado a cabo estudios en esta población.	

\*LNS (Límite Normal Superior)



## VIII.4. Encuesta a Profesionales. Validación Asistencial de criterios estudiados en pacientes con CCR



### ENCUESTA DE VALIDACIÓN ASISTENCIAL DE CRITERIOS ESTUDIADOS RETROSPECTIVAMENTE EN PACIENTES CON CANCER COLORRECTAL

#### 1. Justificación

Fase final del estudio observacional de aplicación en la práctica asistencial de criterios de prevención de toxicidad y manejo en el paciente con cáncer colorrectal.

#### 2. Puntúe la Relevancia del criterio descrito para la optimización de la dosis y/o resultado en el paciente. Escala del 1 (mínimo) al 5 (máximo)

	1	2	3	4	5
<b>2.1. Relacionados con toxicidad hepática</b>					
1) Bilirrubina 1,5- 3 mg/dL					
2) Bilirrubina > 3 mg/dL					
<b>2.2. Relacionados con toxicidad renal</b>					
3) Aclaramiento Cr 30-60 mL/min					
4) Aclaramiento Cr < 30 mL/min					
<b>2.3. Relacionados con la toxicidad hematológica</b>					
5) Neutrófilos 1,5-1 x10 <sup>9</sup> /l					
6) Neutrófilos < 1 x10 <sup>9</sup> /l					
7) Plaquetas 75-50 x10 <sup>9</sup> /l					
8) Plaquetas < 50 x10 <sup>9</sup> /l					
9) Hemoglobina < 10,5 x10 <sup>9</sup> /l					
<b>2.4. Relacionados con N° reacciones adversas presentadas (RAM)</b>					
10) Paciente con la segunda reacción de grado 2					
11) Paciente con la segunda reacción de grado 3					
12) Paciente con la tercera reacción de grado 2					
<b>2.4. Relacionados con Tiempo de Latencia</b>					
Importancia Asistencial de disponer de una alerta electrónica anticipada a la visita del paciente o en el momento de la misma.					

Observaciones:

Muy agradecidos

Doctorando: Jonatan Rubiano

Directores: Dr. Daniel Almenar  
Dra. Mónica Climente  
Dr. N. Víctor Jimenez



## IX. GLOSARIO DE TÉRMINOS

**Acontecimiento adverso por medicamentos (AAM):** cualquier daño, leve o grave, causado por el uso terapéutico de un medicamento o por la falta de uso (Bates y col 1995).

**AAM prevenibles:** los causados por un error de medicación. Identificación/Clasificación (Leape 1998).

**AAM no prevenibles:** se identifican con las RAM. En cualquier caso, este tipo de AAM implica que el paciente experimenta o ha experimentado las consecuencias (efecto clínico o morbilidad) de uno o varios PRM. Identificación/Clasificación (Leape 1998).

**Alertas Farmacoterapéuticas:** sucesos con oportunidad de mejora de la farmacoterapia y/o potencialidad de problemas relacionados con los medicamentos en los pacientes

**Cáncer:** término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; también se habla de «tumores malignos» o «neoplasias malignas». Este conjunto de enfermedades tiene en común una proliferación celular anormal que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, proceso conocido como metástasis.

**Decisión Clínica:** decisión de un profesional de la salud relativa al diagnóstico o tratamiento del paciente.

**Episodio de toxicidad:** la presencia documental en la HC del paciente de al menos un valor analítico compatible con efecto adverso definido en la clasificación CTCAE v4.0., con independencia de que esté específicamente registrado o documentado en la misma el grado y sintomatología clínica identificada en el paciente.

**Error de medicación (EM):** Cualquier actuación (incidente) prevenible, que puede causar daño al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor. <sup>(168)</sup>

**Incidencia:** cualquier suceso que puede o no causar daño al paciente, incluye tanto a señales como a alertas.

**Morbilidad Farmacoterapéutica (MF):** Resultado en el paciente con efecto clínico nulo, negativo o subóptimo de la farmacoterapia que recibe el mismo. Puede tener su origen por un fallo de tratamiento o por la aparición de nuevos acontecimientos adversos en el curso del tratamiento. (Grainger-Rousseau y col 1997).

**Prescripción electrónica asistida:** Nueva tecnología que permite al médico prescribir el tratamiento directamente en un programa informático a través de un dispositivo electrónico (ordenador, PDA, TablePC) evitándose, tanto la transcripción del fármaco como la de enfermería. Estos sistemas disponen de una serie de ayudas, orientados hacia un sistema de soporte a la decisión clínica, que en esencia son bases de datos de medicamentos, las cuales son generalmente mantenidas y actualizadas por los farmacéuticos del servicio de farmacia o bien están disponibles en el mercado.

**Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM):** problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados<sup>(169)</sup>.

**Problema de Salud:** 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 a la capacidad funcional del paciente<sup>(170)</sup>.

**Reacción adversa a medicamentos (RAM):** Todo efecto perjudicial y no deseado, que se presenta después de la administración de un medicamento, a las dosis normalmente utilizadas en humanos para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o con objeto de modificar una función biológica (OMS 1975).

**Señal alertante:** conjunto de signos y síntomas precoces de una posible relación causal entre un Acontecimiento Adverso y un Proceso.

**Sistema de Soporte a la Decisión Clínica:** un sistema electrónico diseñado para ayudar directamente en la toma de decisiones clínicas, en las que se utilizan características individuales de los pacientes para generar valoraciones o recomendaciones que luego son presentados a los profesionales de la salud para considerar casos específicos para cada paciente<sup>(98)</sup>..

**Tecnologías de la Información y Comunicación (TIC):** aplicaciones informáticas que unifican e integran todos los procesos y sistemas de información clínica, farmacoterapéutica y de diagnóstico, disponibles en la red intrahospitalaria, y orientada al paciente.



## X. BIBLIOGRAFÍA

1. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/transitionalcare/Patient/page>.
2. Bates DW, Cullen DJ, Laird N et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implications for prevention. *JAMA*. 1995; 274:29-34.
3. Sharek PJ, Horbar JD, Mason W, et al. Adverse events in the neonatal intensive care unit: development, testing, and findings of an NICU-focused trigger tool to identify harm in North American NICUs. *Pediatrics* 2006 Oct;118(4):1332–1340.
4. Weingart SN, Brown E, Bach PB. NCCN Task Force Report: Oral Chemotherapy Journal of the National Comprehensive Cancer Network; Volume 6 Supplement 3. 2008. [2014-11-15]. [http://www.nccn.org/JNCCN/PDF/JNSU3\\_combined\\_Oral\\_Chemo\\_2008.pdf](http://www.nccn.org/JNCCN/PDF/JNSU3_combined_Oral_Chemo_2008.pdf).
5. (NCCN Practice Guidelines for Colorectal Cancer v2.2009. » [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
6. Bedard PL, Siu LL. Tilting the balance of dose modification for oral anticancer drugs? *J Clin Oncol*. 2014 May 20;32(15):1537-9. doi:10.1200/JCO.2014.55.2372. Epub 2014 Apr 7.
7. Effects of an integrated clinical information system on medication safety in a multi-hospital setting. Charles D. Mahoney, Christine M. Berard-Collins, Reid Coleman, Joseph F. Amaral, and Carole M. Cotter. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007; 64:1969-77.
8. Phansalkar S, et al. *J Am Med Inform Assoc* 2013;20:489–493. doi:10.1136/amiajnl-2012-001089.

9. Goldspiel, B. Hoffman, JM. Griffith, NI et al. ASHP Guidelines on Preventing Medication Errors with Chemotherapy and Biotherapy. *Am J Health-Syst Pharm.* 2015; 72:e6-35).
10. Serrano, A; Albert, A; Almenar D et al. Multidisciplinary system for detecting medication errors in antineoplastic chemotherapy. *J Oncol Pharm Practice* (2009) 2: 1–8.
11. *Aguiletta V. et al. Aten Farm. 2011; 13:239-243; Schwappach D. et al. Europ. J. of Cancer. 2010;19:285-92.*
12. ASCO: A Guide to the Meaningful Use Measures for Eligible Professionals\_EHR. *Journal of Clinical Oncology*:18, 2010.
13. *Devlin NJ, Parkin D, Browne J. Patient-reported outcome measures in the NHS: new methods for analysing and reporting EQ-5D data. Health Econ 2010;19:886-905.*
14. *Haverman L, Engelen V, van Rossum MA, Heymans HS, Grootenhuis MA. Monitoring health-related quality of life in paediatric practice: development of an innovative web-based application. BMC Pediatr 2011;11:3.*
15. *Crandall W, Kappelman CW, Colletti RB, Leibowitz I, Grunow JE, Ali S, et al. ImproveCareNow: the development of a pediatric inflammatory bowel disease improvement network. Inflamm Bowel Dis 2011;17:450-7.*
16. *Santana M-J, Feeny D. Framework to assess the effects of using patient-reported outcomemeasures in chronic care management. Qual Life Res 2014;23:1505-13.*



- 
17. Chen J, Ou L, Hollis SJ. *A systematic review of the impact of routine collection of patient reported outcome measures on patients, providers and health organisations in an oncologic setting. BMC Health Serv Res* 2013;13:211.
  18. Phansalkar S, et al. *J Am Med Inform Assoc* 2013;20:489–493. doi:10.1136/amiajnl-2012-001089.
  19. <http://psnet.ahrq.gov/primer.aspx?primerID=28>.
  20. (Seom), Sociedad Española de Oncología Médica. *Estudio Sociológico sobre la Percepción del Cáncer en España*. 2007.
  21. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. ARCI: OMS; [último acceso el 16/01/16]. Accesible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
  22. REDECAN. *Cancer Incidence in Spain 2015. Clin Transl Oncol. DOI 10.1007/s12094-016-1607-9*.
  23. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. *European cancer mortality predictions for the year 2014. Ann Oncol.* 2014 Apr;23(4):1044-52.
  24. *WHO Cancer Mortality Database*.
  25. M., Markman. *Realistic goals of cancer therapy: effective and humane care*. s.l. : Cleve Clin J Med. , 1994 Nov-Dec;61(6):468-72.
  26. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/transitionalcare/Patient/page>.
  27. NCCN Practice Guidelines for Colorectal Cancer v2.2009. » [www.nccn.org](http://www.nccn.org).

28. Fitch K, Pyenson B. Cancer Patients Receiveng Chemotherapy: Opportunity for Better Management. Milliman, Inc. March, 2010.
29. Weingart SN, Brown E, Bach PB. *NCCN Task Force Report: Oral Chemotherapy Journal of the National Comprehensive Cancer Network; Volume 6 Supplement 3. 2008. [2014-11-15].*  
*[http://www.nccn.org/JNCCN/PDF/JNSU3\\_combined\\_Oral\\_Chemo\\_2008.pdf](http://www.nccn.org/JNCCN/PDF/JNSU3_combined_Oral_Chemo_2008.pdf).*
30. farmacia, Real Academia Nacional de. *La seguridad del paciente oncológico. Estándares ISOPP 2008.*
31. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *New England Journal of Medicine* 2012; 367(18):1694-1703. [PubMed Abstract].
32. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Lonati V, Barni S. Relationship between skin rash and outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with anti-EGFR tyrosine kinase inhibitors: A literature-based meta-analysis of 24 trials. *Lung Cancer* 2012; 78.
33. Cai J, Ma H, Huang F, et al. Correlation of bevacizumab-induced hypertension and outcomes of metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology* 2013; 11:306.
34. (NCI), Insituto Nacional de Cáncer. *CTCA (Common Toxicity Criteria versión 4, CTC)*. *<http://evs.nci.nih.gov/ftpl/CTCAE/About.html>.*

- 
35. Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982.
36. Miller AB, Hoogstraten B, Statquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-14.
37. J.Porta, X.Gomez-Batiste, A.Tuco. *Manual de control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal*.
38. Salamanca., Servicio de Oncología Medica del Hospital Universitario de. *Protocolo terapéutico de la anemia del paciente oncológico. Medicine. R.García Domínguez. .*
39. *The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients*. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegard G, Bokemeyer C, Gascon P, et al. s.l. : *European journal of cancer*. 2004;40(15):2293–306. doi: 10.1016/j.ejca.2004.06.019 pmid:15454256.
40. Ludwig H, Birgegard G, Olmi P, et al: European Cancer Anemia Survey (ECAS): Prospective evaluation of anemia in over 15.000 cancer patients. *Ann Oncol* 2002; 13 (suppl 5):169 (abstract 623PD).
41. al, Henke M. et. *Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anemia undergoing radiotherapy, randomised, double blind placebo controlled trial*. . s.l. : *Lancet*,2003;362:1255-60.

42. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *s.l. : J Clin Oncol* 2009; 27:3677.
43. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:5.
44. "Chemotherapy-Associated Hepatotoxicity: Do We Need to Be Concerned?" by Choti, *Ann Surg Oncol* 16(9):2391-2394, 2009. DOI: 10.1245/s10434-009-0512-7 .
45. NCCN Practice Guidelines for Colorectal Cancer v2.2009. » [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
46. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG, Strasberg SM. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg*. 2005;200:845–53.
47. Valsecia M, Malgor L. Utilización de fármacos en insuficiencia renal. [http://med.unne.edu.ar/posgrado/farmacología/temas\\_farma/volumen5/11\\_rinion.pdf](http://med.unne.edu.ar/posgrado/farmacología/temas_farma/volumen5/11_rinion.pdf) [consulta: 08/07/02]. .
48. ■ Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41. PubMed PMID: 1244564.
49. Nefrología, Sociedad Española de. Ajuste de fármacos en la insuficiencia renal. 2010.
50. (NCI), National Cancer Institute. *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER). Cancer statistics review*. 2006. <http://www.seer.cancer.gov>.
51. *American Cancer Society*. *s.l. : Cancer Facts & Figures 2011*. Atlanta. American Cancer Society, 2011.

52. *Informe Ministerio de Salud*. 2009.
53. (SEOM), Sociedad Española de Oncología Médica. *GLOBOCAN project - El Cáncer en España*. 2013.
54. (INE), Instituto Nacional de Estadística. *Defunciones según la Causa de Muerte. Año 2012*. s.l. : Notas de prensa. 31/01/2014.
55. *Aproximadamente el 25 % de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico inicial y casi el 50 % desarrollará metástasis, lo que contribuye a las altas tasas de mortalidad reportadas.*
56. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FI, Trotti A. *Colon and rectum*. In *American Joint Committee on Cancer*. s.l. : AJCC cancer Staging Manual 7th Edition. N York (USA), 2010.
57. Canter RJ, Williams NN. *Surgical treatment of colon and rectal cancer*. s.l. : Hematol Oncol Clin North Am, 2002;16:907-926.
58. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised phase III trials. *Brit J Cancer* 2004; 90: 1190–1197.
59. de Gramont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938–2947.
60. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*.

61. Saltz LB, Clarke S, Dí'az-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013–2019.
62. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663–671.
63. Creation of a better medication safety culture in Europe: building up safe medication practices., Expert Group on Safe Medication Practices (P-SP-PH/SAFE), 2006 .
64. Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. *To Err is Human: Building a Safer Health Care System*. National Academy Press, Washington, D.C., 2000.
65. Zhan C, Miller MR. Excess length of stay, changes, and mortality attributable to medical injuries during hospitalisation. *JAMA* 2003; 290:.
66. Department of Health. *An Organization with a memory*. The Stationery Office. London 2000.
67. Landrigan CP, Parry GJ, Bones CB: Temporal Trends in Rates of Patient Harm Resulting from Medical Care. *The new england journal of medicine* 363:2124-11, 2010.
68. Estudio nacional sobre los efectos adversos ligados a la hospitalización: ENEAS 2005. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.

69. Estudio APEAS. Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
70. Piontek F, Kohli R, Conlon P, et al: Effects of an adverse-drug-event alert system on cost and quality outcomes in community hospitals. *Am J Health Syst Pharm* 67:613-20, 2010.
71. Bates D, Spell N, Cullen D, et al: The Costs of Adverse Drug Events in Hospitalized Patients. *JAMA* 277:307-311, 1997.
72. Effects of an integrated clinical information system on medication safety in a multi-hospital setting. Charles D. Mahoney, Christine M. Berard-Collins, Reid Coleman, Joseph F. Amaral, and Carole M. Cotter. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007; 64:1969-77.
73. IOM (Institute of Medicine). 2013. Delivering High-Quality Cancer Care: Charting a new course for a system in crisis. Washington, DC: The National Academies Press.
74. Leap Frog Group, [www.leafroggroup.org](http://www.leafroggroup.org).
75. Institute of Medicine, [www.IOM.edu](http://www.IOM.edu).
76. The Joint Commission, [www.jointcommission.org](http://www.jointcommission.org).
77. Sittig DF *JAMA* 2009, vol 302 nº 10, 1111-1113.
78. ASCO: A Guide to the Meaningful Use Measures for Eligible Professionals\_EHR. *Journal of Clinical Oncology*:18, 2010.
79. Selecting an Electronic Health Record System DOI: 10.1200/JOP.0737501. Copyright © 2007 by the American Society of Clinical Oncology. May 15, 2007.

80. Computational Technology for Effective Health Care: Immediate Steps and Strategic Directions 2009.
81. Meyer, G., Moen, R., Nolan, K. Safe Practices for Better Healthcare 2010 Update. A consensus Report. Washington, D.C, National Quality Forum. 2010 pp.58.
82. Neuss M, Desch C, McNiff K, et al: A process for measuring the Quality of cancer care: The Quality Oncology Practice Initiative. *Journal of Clinical Oncology* 23:6233-6239, 2005.
83. Sittig DF, Stead WW. Computer-based physician order entry: the state of the art. *J Am Med Inform Assoc.* 1994; 1:108-123.
84. De Moor G, O'Brien J, Fridsma D, et al: Policy Brief on the Current Status of Certification of Electronic Health Records in the US and Europe. *International Journal of Medical Informatics*:83-106, 2010.
85. Medication errors resulting from computer entry by nonprescribers. John P. Santell, Joanne G. Kowiatek, Robert J. Weber, Rodney W. Hicks , and Carl A. Sirio. *Am J Health-Syst Pharm.* 2009; 66:843-53.
86. Electronic Prescribing Vulnerabilities. ISMP Medication Safety Alert © 2011 Institute for Safe Medication Practices Posted: 06/22/2011.
87. Han Y, Carcillo J, Venkataraman S, et al: Unexpected Increased Mortality After Implementation of a Commercially Sold Computerized Physician Order Entry System. *Pediatrics* 116 1506-12, 2005.



88. Jacobson, J., Polovich, M., McNiff, K., et al: American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society Chemotherapy Administration Safety Standards. *J. Clin. Oncol.*: 17,2009.
89. Sweidan, M., Williamson, M., Reeve, J.F., et al: Evaluation of features to support safety and quality in general practice clinical software. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 11:27. 11:8, 2011.
90. De Moor G, O'Brien J, Fridsma D, et al: Transatlantic Methods for Handling Global Challenges in the European Union and the United States. The current status of Certification of Electronic Health Records in the US and Europe. . Draft Policy Brief, 2011.
91. Jeremy L. Warner, Suzanne E. Maddux , Kevin S. Hughes et col. Development, implementation, and initial evaluation of a foundational open interoperability standard for oncology treatment planning and summarization. *J Am Med Inform Assoc.* 2015 Jan 20. pii: ocu015. doi: 10.1093/jamia/ocu015.
92. Terrell K, Perkins A, Dexter P, et al. Computerized Decision Support to Reduce Potentially Inappropriate Prescribing to Older Emergency Department Patients: A Randomized, Controlled Trial. *s.l. : J Am Geriatr Soc* 57:1388-94, 2009.
93. Weinstein MC, Fineberg HV, Elstein AS, et al: *Clinical Decision Analysis*. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1980 .
94. Kevin M. Terrell, DO, MS, \_wz Anthony J. Perkins, et al. Computerized Decision Support to Reduce Potentially Inappropriate Prescribing to Older Emergency Department Patients: A Randomized, Controlled Trial.

95. Ponjuán G. *Gestión de información en las Organizaciones, principios, conceptos y aplicaciones*. Santiago de Chile, Chile: CECAPI; 1998. p. 1-5.
96. Zegers, M., De Bruijne, M.C., Spreeuwenberg, P., et al: Variation in the rates of adverse events between hospitals and hospital departments. *Int. J. Qual Health Care* 23:12633, 2011.
97. Brandom, B.W., Callahan, P., Micalizzi, D.A.: What happens when things go wrong? .
98. Osheroff JA, Teich JM, Middleton BF, et al. A roadmap for national action on clinical decision support. *American Medical*.
99. Customizing Clinical decision support to prevent excessive drug-drug interaction alerts. *Horn Am J Health-Syst* vol68 2011. DOI10.2146.
100. Matlow AG, Cronin CM, Flintoft V, et al: Description of the development and validation of the Canadian Paediatric Trigger Tool. *BMJ Qual Saf* 20:416-23, 2011.
101. Hefflin BJ, Gross TP, Schroeder TJ. Estimates of medical device-associated adverse events from emergency departments. *Am J Prev Med* 2004 Oct;27(3):246–253.
102. Takata GS, Mason W, Taketomo C, et al. Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals. *Pediatrics* 2008 Apr;121(4):e927–935.
103. Datos estadísticos Consellería de Sanidad de la Comunidad València. *SIP noviembre 2013*.

- 
104. SOCIAL, MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA. *Directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional*. s.l. : BOE, 25 de diciembre de 2009. pág. 109761. Num.310.
105. *ICD-9-CM (International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification)*. 8ª Edición (Enero 2012).
106. DuBois D, DuBois EF. *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known*. s.l. : Arch Int Med, 1916;17:863-871.
107. Jimenez Torres N, Borrás Almenar C, Climente Martí M, et al: *Calidad Farmacoterapéutica*, 2006 pp. 699.
108. *Delgado E, et al. Análisis modal de fallos y efectos del proceso de prescripción, validación y dispensación de medicamentos. Farm Hosp. 2011, doi:10.1016/j.farma.2010.12.002.*
109. *Centro Español de Metrología. Sistema Internacional de Unidades SI, 8ª ed. (2006), 2ª ed. (2008).*
110. U.S.Department of health and human Services, National Cancer Institute. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0*. Published: May 28, 2009 (v4.02: Sept. 15, 2009).
111. Laurie Rambach, Aurelie Bertaut, Julie Vincent, Veronique Lorgis, Sylvain Ladoire, Francois Ghiringhelli. *Prognostic value of chemotherapy-induced hematological toxicity in metastatic colorectal cancer patients*. s.l. : World J Gastroenterol. 2014 Feb 14; 20(6): 1565–1573. .

112. André T, Boni C, Navarro M, et al.: *Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol 27 (19): 3109-16, 2009.*
113. De Gramont A, Banzi M, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: results of the internationalb randomized MOSAIC trial [abstract 1015]. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:253.
114. Levi F, Zidani R, Focan C, et al. *Age-independent benefit of chronotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer within multicenter randomized phase III trials. Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21:1431.*
115. Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, Brier ME, Kasbekar N, Mueller BA, Pasko DA, Smoyer WE. *Drug Prescribing in Renal Failure*. s.l. : 5th ed. Philadelphia: American College of Physicicans, 2007.
116. Kintzel PE, Dorr RT. *Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guideliens for altered renal function*. s.l. : Cancer Treatment Rev., 1995;21:33-64.
117. André T, BoniC, Mounidji-Boudiaf L, et al. *Multicenter International Study of Oxalipatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC)*. s.l. : NCCN Web site. <http://www.nccn.org>, 2010.
118. Rothenberg ML, Oza AM, Bihelow RH. *Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluoruracil-leucovorin: interim results of a phase II trial*. s.l. : J Clin Oncol., 2003;21(11):2059-2069.

119. D. Weycker, J. Malin, J. Edelsberg, A. Glass, M. Gokhale & G. Oster. Cost of neutropenic complications of chemotherapy. *s.l. : Annals of Oncology* 19: 454–460, 2008.
120. *Reducción de la fatiga por alertas en un sistema de prescripción electrónica asistida, mediante la metodología Lean Six Sigma*. M.<sup>º</sup> Jesús Cuéllar Monreal, Jorge Reig Aguado, Isabel Font Noguera y José Luis Poveda Andrés. *s.l. : Farm Hosp*. 2017;41(1):14-30 .
121. Greenhalgh et al. Innovation model for complex innovations in health services. 2008.
122. Bates DW, Cohen M, Leape LL, et al. Reducing the frequency of errors in medicine using information technology.[see comment]. *J Am Med Inform Assoc* 2001;8(4):299-308.
123. *Globocan 2008, IARC, 2010*.
124. Pallis AG, et al. EORTC Elderly Task Force experts' opinion for the treatment of colon cancer in older patients. *Cancer Treat Rev*. 36(1):83–90.
125. Jemal A, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010;60(5):277–300.
126. Hutchins LF, et al. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med*. 1999;341(27):2061–7.
127. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, et al.: *Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. J Clin Oncol* 21:1383-1389, 2003.

128. Talarico L, Chen G, Pazdur R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *J Clin Oncol*. 2004;22(22):4626–31.
129. Murthy VH, Krumholz HM, Gross CP. Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities. *JAMA*. 2004;291(22):2720–6.
130. Daniel J. Sargent, Richard M. Goldberg, Stacy D. Jacobson, et. al. *A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients*. s.l. : N Engl J Med 2001;345:1097-7, 2001.
131. Institute;, National Cancer. *SEER Cancer Statistics Review, 2002-2006, Tables 1.10 and 1.12*. Rockville, Md; Institute, National Cancer; 2009.
132. Bernardi D, Errante D, Tirelli U, et al.: *Insight into the treatment of cancer in older patients: developments in the last decade*. *Cancer Treat Rev* 32:277-288, 2006.
133. L.; Balducci. *Pharmacology of antineoplastic medications in older cancer patients*. *Oncology (Williston Park)* 23:78-85, 2009.
134. Tabah-Fisch I, Maindrault-Goebel F, Benavides M, et al. *Oxaliplatin/5 FU/LV is feasible, safe and active in elderly colorectal cancer (CRC) patients*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:556.
135. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, et al. *Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase II trial*. *J Clin Oncol* 2005;23:3697-3705.

- 
136. ClinicalTrials.gov. Geriatric Oncology Consortium/Sanofi Aventis. Phase II study of oxaliplatin, capecitabine, and bevacizumab in the treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer Accessed October 26, 2006 Available at.
137. Sugrue MM, Kozloff M, Hainsworth J, et al. *Safety and effectiveness of bevacizumab plus chemotherapy in elderly patients with mCRC: Results from the BRiTE registry. American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium 2007. Abstract 34.*
138. Mody RJ, et al . *Integrative Clinical Sequencing in the Management of Refractory or Relapsed Cancer in Youth. JAMA. 2015 Sep 1;314(9):913-25. doi: 10.1001/jama.2015.10080.*
139. Gerardo Cajaraville. Errores de medicación en oncología XLV Congreso Nacional de Farmacia Hospitalaria. 2000. pag 165 – 170.
140. Shanthi Sivendran, Lancaster General Health, Lancaster, PA y Asma Latif, Russell B. McBride et cols. Adverse Event Reporting in Cancer Clinical Trial Publications. December 9, 2013, doi: 10.1200/JCO.2013.52.2219.
141. Eventos adversos asociados a la asistencia del paciente pluripatológico ingresado en hospitales de crónicos Medicina Clínica 2010 pag 17-23.
142. Drug-Drug Interactions Associated with Length of Stay and Cost of Hospitalization. Cristiano Moura<sup>1,2</sup>, Francisco Acurcio <sup>2</sup>, Najara Belo. J Pharm Pharmaceut Sci (www.cspsCanada.org) 12(3) 266 - 272, 2009.
143. Koppel R, Metlay JP, Cohen A et al. Role of computerized physician order entry systems in facilitating medication errors. JAMA. 2005; 10:1197-203.

144. Hardeep Sing, David C. Classen, Dean F Sittig. Creating an Oversight infrastructure for electronic Health Record-Related patient safety hazards. *J Patient Saf.* 2011 Dec; 7(4): 169-174.
145. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS et al. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA.* 1991; 266:2847-51. [Erratum, *JAMA.* 1992; 267:1922.].
146. Horn J, Hansten P, Osborn J, et al: Customizing clinical decision support to prevent excessive drug-drug interaction alerts. *Am J Health-Syst Pharm* 68:662-664, 2011.
147. Lederer J, Best D: Reduction in anticoagulation-related adverse drug events using a trigger-based methodology. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 31:313-8, 2005.
148. *Clinical Decision Support meeting summary. Office of the National Coordinator for Health Information Technology.* s.l. : Departament of Health and Human Services. August 25-26,2009.
149. *Overrides of medication-related clinical decision support alerts in outpatients.* Nanji KC, Slight SP, et al. s.l. : *J Am Med Inform Assoc*, 2010; 17: 493-501.
150. Garg AX, Adhikari NKJ, McDonald H, et al. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner.
151. Dexter PR, Perkins SM, Maharry KS, et al. Inpatient computer-based standing orders vs physician reminders to increase.
152. Chaudhry B, Wang J, Wu S, et al. Systematic review: impact of health information technology on quality, efficiency, and.



- 
153. Dexter PR, Perkins SM, Maharry KS, et al. Inpatient computer-based standing orders vs physician reminders to increase.
  154. Hunt DL, Haynes RB, Hanna SE, et al. Effects of computer-based clinical decision support systems on physician.
  155. Eslami S, bu-Hanna A, de Keizer NF. Evaluation of outpatient computerized physician medication order entry systems: a.
  156. Ammenwerth E, Schnell-Inderst P, Machan C, et al. The effect of electronic prescribing on medication errors and adverse.
  157. Singh H, Thomas EJ, Sittig DF, et al. Notification of abnormal lab test results in an electronic medical record: do any safety concerns remain? *Am J Med* 2010;123:238–44.
  158. Singh H, Arora H, Vij M, et al. Communication outcomes of critical imaging results in a computerized notification system. *J Am Med Inform Assoc* 2007;14:459–66.
  159. Singh H, Thomas EJ, Mani S, et al. Timely follow-up of abnormal diagnostic imaging test results in an outpatient setting: are electronic medical records achieving their potential? *Arch Intern Med* 2009;169:1578–86.
  160. Chen ET, Eder M, Elder NC, et al. Crossing the finish line: follow-up of abnormal test results in a multisite community health center. *J Natl Med Assoc* 2010;102:720–5.
  161. Menon S, Smith MW, Sittig DF, et al. How context affects electronic health recordbased test result follow-up: a mixed-methods evaluation. *BMJ Open* 2014;4:e005985. doi:10.1136/bmjopen-2014-005985.

162. Graber ML, Trowbridge RL, Myers JS, et al. The next organizational challenge: finding and addressing diagnostic error. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2014;40:102–10.
163. Floyd J, Mirza I, Sachs B, Perry MC. *Hepatotoxicity of chemotherapy*. s.l. : Semin Oncol., 2006; 33 (1): 50-67.
164. Boyiadzis MM, Lebowitz PF, Frame JN, Fojo T. *Hematology-Oncology Therapy*. s.l. : New York: McGraw-Hill, 2007:570-578.
165. King PD, Perry MC. *Hepatotoxicity of chemotherapy*. s.l. : Oncologist, 2001; 6(2) 162-176.
166. Solimando DA. *Drug Information Handbook Oncology*. 9th ed. Hudson (OH):Lexi-Comp; 2011.
167. Micromedex® Healthcare Series. Vol. 134 Expires 03/2011.
168. *American Society of Health-System Pharmacists: Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug events, and drug reactions*. . s.l. : Am J Health-Syst-Pharm 1998; 55:165-6.
169. *Comité de Consenso. Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos*. s.l. : Ars Pharmaceutica 2002;43(3-4):175-184.
170. *WONCA Classification Committee. An international glossary for general/family practice*. *Fam Pract* . s.l. : 1995;12(3):341-369. .
171. NV, Climente Martí M y Jiménez Torres. *Manual para la Atención Farmacéutica*. s.l. : AFAHPE. Hospital Universitario Dr. Peset, 2005.

- 
172. *Blumenthal D.* . s.l. : N Engl J Med 2009;10.1056/NEJMp0912825.
173. Aronoff G, Berns J, Brier M, Golper T, Morrison G, Singer I, et al. Drug prescribing in renal failure. s.l. : Dosing guidelines for adults. 4th ed. Philadelphia: American College of Physicians, 1999: 175 p. .
174. Sargent DJ1, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Labianca R, Haller DG, Shepherd LE, Seitz JF, Francini G. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. N Engl J Med. 2001 Oct 11;345(15):1091-7.
175. Van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D et al. Randomized phase III trial comparing infused irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in stage III colon cancer patients (pts). Proc Am Soc Clin Oncol2005; 23: Abstr 8.
176. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE: Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. J Clin Oncol 23 (9): 2038-48, 2005.
177. Commonwealth fund t: National Scorecard on U.S. Health System. 2011.
178. Rogers H, Maher L, Plsek P: Better by design. 338, 2008.
179. Wilson RM, Runciman WB, Gibberd RW, Harrison BT, Newby L,Hamilton JD. The Quality in Australian Health Care Study. Med J Aust 1995; 163: 458-76.
180. Ashish K. Jha, Julia Laguetta, Andrew Seger, David W. Bates. Can Surveillance Systems Identify and Avert Adverse Drug Events? A Prospective Evaluation of a Commercial Application. J Am Med Inform Assoc. 2008 Sep-Oct; 15(5): 647–653. doi: 10.1197/jamia.M2634.

181. DW, Blayney. Enhancing Quality Through Innovation: . s.l. : American Society of Clinical Oncology Presidential Address 2010. *Journal of Clinical Oncology* 28:4283-4288, 2010.
182. Classen DC. Medication safety: moving from illusion to reality. *J Am Med Assoc* 2003;289:1154–1156.
183. Vincent C. Incident reporting and patient safety. *British Medical Journal* 2007;334:51. .
184. Terrell, K., Perkins, A., Dexter, P., et al: Computerized Decision Support to Reduce Potentially Inappropriate Prescribing to Older Emergency Department Patients: A Randomized, Controlled Trial. *J. Am. Geriatr. Soc.* 57:138894, 2009.
185. *Validation of the medical expert system PNEUMON-IA.* Verdaguer A, Patak A, Sancho JJ, Sierra C, Sanz F. s.l. : *Comp Biom Res*, 25 (1992), pp. 511-26.
186. *Validation of the medical expert system RENOIR.* Hernández C, Sancho JJ, Belmonte MA, Sierra C, Sanz F. s.l. : *Comp Biomed Res*, 27 (1994), pp. 456-71.