

UNIVERSIDAD NACIONAL "SAN LUIS GONZAGA" DE ICA

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**“CARACTERIZACIÓN Y VALORACIÓN DE LA TERAPIA CON
TRASTUZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER-2
POSITIVO DEL HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA
IRIGOYEN, LIMA”.**

TESIS

Para optar al Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Laura Laura, Josefh Kenyo

ASESORA

Dra. Chacaltana Ramos, Luz Josefina

CO – ASESORES

Q.F. Grabiél Leona, Lucia

Q.F. Vela Villegas, Laura

Lima – Perú

2015

A Dios, nuestro creador, por ser mi guía espiritual durante todo este tiempo y en memoria de mi hermano Alex por darme la fuerza necesaria para seguir durante las vicisitudes en mi vida.

A mis madre, Rosa Ysidora Laura Rojas, que con su cariño, palabras de ánimos, consejos y apoyo incondicional en todo momento lograron que esté aquí culminando una parte importante de mi vida.

A todos los Químicos Farmacéuticos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, y en especial a los Dres. Q.F. de la Unidad de Mezclas Oncológicas quienes me acogieron como uno más de sus amigos y con sus valiosas experiencias y aportes mejoraron el presente trabajo.

Así mismo a la Dra. Q.F. Luz Chacaltana Ramos, la misma quien me brindo la ayuda e información necesaria para terminar el presente trabajo.

INDICE

Portada	Pág.	01
Agradecimiento	Pág.	02
Índice	Pág.	03
I. Summary	Pág.	04
II. Resumen	Pág.	05
III. Introducción	Pág.	06
Objetivo General	Pág.	06
Objetivo Especifico	Pág.	06 – 07
IV. Antecedentes	Pág.	08
4.1. Marco Teórico	Pág.	08
4.1.1. Cáncer de Mama	Pág.	08 – 09
4.1.2. Estadios del Cáncer de Mama	Pág.	09 – 10
4.1.3. La Respuesta Inmune	Pág.	11
4.1.4. Los Anticuerpos	Pág.	11
4.1.5. Mecanismo de Acción de los Anticuerpos	Pág.	12
4.1.6. Anticuerpos Monoclonales	Pág.	12 – 13
4.2. Trastuzumab	Pág.	13
4.2.1. Análisis para determinar el estadio del HER-2	Pág.	13 – 14
4.2.2. Mecanismo de Acción	Pág.	14 – 15
4.2.3. Farmacocinética	Pág.	16
4.2.4. Estudio Clínicos	Pág.	17 – 20
4.2.5. Reacciones Adversas y Contraindicaciones	Pág.	20
4.2.6. Toxicidad	Pág.	20 – 21
4.2.7. Dosis, Preparación y Administración	Pág.	22
4.3. Calidad de Vida Relacionada a la Salud	Pág.	22 – 23
V. Materiales y Métodos	Pág.	24
5.1. Parte Experimental	Pág.	24
5.1.1. Descripción Actual de la Unidad de Mezclas Oncológicas del HNGAI	Pág.	24
5.1.1.1. Características Generales	Pág.	24 – 25
5.1.1.2. Recursos Humanos de la UMO	Pág.	25 – 26
5.1.1.3. Petitorio Farmacológico 2011 - 2014	Pág.	26
5.1.1.4. Aplicación del Sistema SDMDU en la UMO	Pág.	26 – 31
5.1.1.5. Cuestionario QLQ-C30 de la EORTC para medicar la CVRS	Pág.	32 – 33
5.2. Planteamiento del Problema	Pág.	33 – 34
5.3. Metodología del Trabajo	Pág.	34
5.3.1. Materiales y Método	Pág.	34 - 36
VI. Resultados	Pág.	37 – 51
VII. Discusión	Pág.	52 – 55
VIII. Conclusión	Pág.	56
IX. Recomendación	Pág.	57
X. Referencia Bibliográfica	Pág.	58 – 62
XI. Anexos	Pág.	63 - 70

I. SUMMARY

Since 1998, over 750,000 patients with HER2-positive breast cancer have been treated with Trastuzumab (Herceptin®) worldwide. Mixture Cancer Unit (UMO), is part of Pharmacy Department of Guillermo Almenara Irigoyen National Hospital since 2004, generating management indicators; which allow us to quantify certain activities that generate savings for the hospital through the activities of preparation and reconstitution of cancer drugs; one of them, Trastuzumab, a monoclonal antibody used to treat breast cancer that overexpressed the HER2 gene, this therapeutic approach not only has enormous potential to improve and make more safe and effective medicine.

Study their characteristics and appreciate during the period 2014 through a descriptive prospective observational analysis worksheets of the UMO, the use of the Hospital Management System (GHS) and analysis of prescribed and dispensed prescriptions. Likewise, he was given an added value to perform a range about the quality of life related to health (HRQOL) in patients receiving chemotherapy with Herceptin.

Trastuzumab is a humanized antibody, designed to target and block the function of HER2, a protein produced by a gene with cancer-causing potential, has a unique mechanism of action, consisting of activating the body's immune system and inhibit HER2 to destroy selectively cancer cells. Is demonstrated unprecedented efficacy against breast cancer HER-2 positive both early and metastatic.

Administered in monotherapy, in combination with the usual or after chemotherapy, Herceptin improves response rate while maintaining the quality of life of patients with HER-2 positive breast cancer and quantify the returns generated by the consumption of Trastuzumab in UMO.

It is for this reason that inclines me to conduct this study titled "Characterization and evaluation of trastuzumab in patients with HER2-positive Guillermo Almenara Irigoyen National Hospital cancer, the importance of the new role of the pharmaceuticals in pharmacology oncology and care.

Keywords: Breast cancer, monoclonal antibodies, Herceptin, chemotherapy regimen, Medical Oncology, Cancer Mixed Unit (UMO), Quality of life related to health (HRQOL).

II. RESUMEN

Desde 1998, más de 750,000 pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo han recibido tratamiento con Trastuzumab (Herceptin®) en todo el mundo. La Unidad de Mezclas Oncológicas (UMO), forma parte del Servicio de Farmacia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde el 2004, generando indicadores de gestión; los cuales nos permiten cuantificar ciertas actividades que generan ahorro para el hospital a través de las actividades de preparación y reconstitución de medicamentos oncológicos; uno de ellos, Trastuzumab, anticuerpo monoclonal utilizado para el tratamiento de Cáncer de Mama que sobre expresa el gen HER2, esta aproximación terapéutica no solo alberga un enorme potencial para mejorar y, hacer más segura y eficaz la medicina.

Se estudio sus características y se valoro durante el periodo 2014, mediante un análisis observacional descriptivo-prospectivo de las hojas de trabajo de la UMO, la utilización del Sistema de Gestión Hospitalaria (SGH) y análisis de recetas prescritas y dispensadas. Así mismo se le dio un valor agregado al realizar un alcance acerca de la Calidad de Vida Relacionado a la Salud (CVRS) en los pacientes que reciben quimioterapia con Trastuzumab.

El Trastuzumab es un anticuerpo humanizado, diseñado para bloquear específicamente la función del receptor HER2, una proteína producida por un gen con potencial cancerígeno, posee un mecanismo de acción única, consistente en activar el sistema inmunitario del organismo e inhibir el receptor HER2 para destruir la forma selectiva las células cancerosas. Está demostrada su eficacia sin precedentes contra el cáncer de mama HER-2 positivo tanto precoz como metastásico.

Administrado en monoterapia, en combinación con la quimioterapia habitual o después de esta, Herceptin mejora la tasa de respuesta manteniendo a la vez la calidad de vida de los pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo y cuantificar las devoluciones generadas por el consumo de Trastuzumab en la UMO.

Es por esta razón que me incline a realizar este estudio titulado "Caracterización y valoración de la terapia con Trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, por la importancia del nuevo rol del Químico Farmacéutico en la farmacología oncología y asistencial.

Palabras claves: Cáncer de mama, Anticuerpos Monoclonales, Trastuzumab, Esquema de quimioterapia, Oncología médica, Unidad de Mezclas Oncológicas (UMO), Calidad de Vida Relacionada a la Salud (CVRS).

III. INTRODUCCIÓN

En los últimos años un número de vías moleculares responsables de la tumorigénesis han sido identificados (Hanahan & Weinberg 2000). Con este conocimiento, se ha posibilitado el desarrollo de tratamientos anticancerígenos y nuevos blancos de acción, con menos toxicidad asociada, comparativamente con las terapias citotóxicas convencionales. Uno de estos tratamientos corresponde al uso de Trastuzumab (Herceptin®), un anticuerpo monoclonal humanizado específico para el gen HER2 (Un factor de crecimiento que se sobreexpresa entre el 20 y 30 % en el cáncer de mama (Slamon *et al.* 1989)). En el Perú aun no hay estudios de caracterización y valoración referentes a Trastuzumab; el mismo que se adquiere en EsSalud para el Servicio de Oncología médica, desde el año 2008. Debido a que es un fármaco nuevo para nuestro medio, aun se conoce muy poco sobre este, ya sea en el ámbito de su mecanismo de acción, farmacocinética, reacciones adversas y contraindicaciones, sobre todo en lo que concierne a cuantos pacientes pueden acceder a este medicamento durante el tratamiento de su enfermedad. Así mismo es importante evidenciar el costo que demanda un paciente para cubrir su tratamiento con Trastuzumab, la cantidad que ahorra el hospital cuando se decidió su reconstitución y preparación del medicamento por parte del Servicio de Farmacia. De otro lado se busca informar sobre la evolución de esta etapa, mediante algunos indicadores de gestión para poder apreciar el nuevo rol que cumple el Químico Farmacéutico; mejorar la calidad de vida del paciente, al ser participe fundamental dentro del tratamiento y evolución de los pacientes; que acceden a Trastuzumab. De su reconstitución, preparación y estabilidad se encarga la Unidad de Mezclas Oncológicas (UMO) del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI).

Objetivo general

- Determinar las características y el valor de la terapia con Trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo del HNGAI.

Objetivos específicos

- Caracterizar el tratamiento con Trastuzumab; ya sea monoterapia y terapia combinada, en los pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo seleccionados.

- Comparar las características del tratamiento con Trastuzumab; ya sea monoterapia y terapia combinada, determinadas en la práctica clínica con las teóricas.
- Valorar el tratamiento con Trastuzumab; midiendo la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) de los pacientes que reciben el tratamiento.
- Identificar los esquemas de tratamiento donde se utiliza Trastuzumab.
- Identificar y cuantificar el número de pacientes por esquema Terapéutico.
- Analizar el diagnóstico, dosis y costo por esquema terapéutico.

IV. ANTECEDENTES

4.1. MARCO TEÓRICO

4.1.1. CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es el crecimiento descontrolado de las células mamarias. Para entender mejor el cáncer de mama, debemos entender cómo se desarrolla cualquier cáncer.

El cáncer es el resultado de mutaciones, o cambios anómalos, en los genes que regulan el crecimiento de las células y las mantienen sanas. Los genes se encuentran en el núcleo de las células, el cual actúa como la "sala de control" de cada célula. Normalmente, las células del cuerpo se renuevan mediante un proceso específico llamado crecimiento celular: las células nuevas y sanas ocupan el lugar de las células viejas que mueren. Pero con el paso del tiempo, las mutaciones pueden "activar" ciertos genes y "desactivar" otros en una célula. La célula modificada adquiere la capacidad de dividirse sin ningún tipo de control u orden, por lo que produce más células iguales y genera un tumor.

Un tumor puede ser benigno (no es peligroso para la salud) o maligno (es potencialmente peligroso). Los tumores benignos no son considerados cancerosos: sus células tienen una apariencia casi normal, crecen lentamente y no invaden tejidos próximos ni se propagan hacia otras partes del cuerpo. Los tumores malignos son cancerosos. De no ser controladas, las células malignas pueden propagarse más allá del tumor original hacia otras partes del cuerpo.

El término "cáncer de mama" hace referencia a un tumor maligno que se ha desarrollado a partir de células mamarias.

Generalmente, el cáncer de mama se origina en las células de los lobulillos, que son las glándulas productoras de leche, o en los conductos, que son las vías que transportan la leche desde los lobulillos hasta el pezón. Con menos frecuencia, el cáncer de

mama puede originarse en los tejidos estromales, que incluyen a los tejidos conjuntivos grasos y fibrosos de la mama.

Con el paso del tiempo, las células cancerígenas pueden invadir el tejido mamario sano circundante y llegar a los ganglios linfáticos (pequeños órganos que eliminan sustancias extrañas del cuerpo) de las axilas. Si las células cancerígenas llegan a los ganglios linfáticos, obtienen una puerta de acceso hacia otras partes del cuerpo. Los estadios del cáncer de mama hacen referencia a lo lejos que se han propagado las células cancerígenas más allá del tumor original.

El cáncer de mama siempre se origina por una anomalía genética (un "error" en el material genético). No obstante, solo un 5-10% de los casos son producto de una anomalía heredada de la madre o el padre. En cambio, el 85-90% de los casos de cáncer de mama tienen su origen en anomalías genéticas vinculadas al proceso de envejecimiento y el "desgaste natural" de la vida.

Existen pasos que toda persona puede seguir para mantener su cuerpo lo más sano posible, como seguir una dieta balanceada, mantener un peso saludable, no fumar, limitar el consumo de alcohol y ejercitarse de forma regular. Aunque pueden tener algún impacto en el riesgo de padecer cáncer de mama, no pueden eliminar el riesgo.

4.1.2. ESTADIOS DEL CÁNCER DE MAMA

Estadio	Definición
Estadio 0	Las células cancerígenas permanecen dentro del conducto mamario y no invaden el tejido mamario normal que se encuentra próximo.
Estadio IA	El tumor mide hasta 2 cm y el cáncer no se ha extendido más allá de la mama; no hay ganglios linfáticos afectados.
Estadio IB	No hay tumor en la mama; en cambio, se observan en los ganglios linfáticos pequeños grupos de células cancerígenas superiores a 0,2 mm, pero inferiores a 2 mm o se observa un tumor en la mama inferior a 2 cm y pequeños grupos de células cancerígenas superiores a 0,2 mm, pero inferiores a 2 mm en

	los ganglios linfáticos.
Estadio IIA	No hay ningún tumor en la mama, pero se detectan células cancerígenas en los ganglios linfáticos axilares (debajo del brazo) o el tumor mide 2 centímetros o menos y se ha propagado hacia los ganglios linfáticos axilares o el tumor mide entre 2 y 5 centímetros y no se ha propagado hacia los ganglios linfáticos axilares.
Estadio IIB	El tumor mide entre 2 y 5 centímetros y se ha propagado hacia los ganglios linfáticos axilares o el tumor mide más de 5 centímetros pero no se ha propagado hacia los ganglios linfáticos axilares.
Estadio IIIA	No se detecta ningún tumor en la mama. El cáncer se encuentra en los ganglios linfáticos axilares que están adheridos entre sí o a otras estructuras, o se encuentra en los ganglios linfáticos cercanos al esternón o el tumor es de cualquier tamaño. El cáncer se ha propagado hacia los ganglios linfáticos axilares, los cuales están adheridos entre sí o a otras estructuras, o se encuentra en los ganglios linfáticos cercanos al esternón.
Estadio IIIB	El tumor puede ser de cualquier tamaño y se ha propagado a la pared torácica o a la piel de la mama y puede que se haya propagado hacia los ganglios linfáticos axilares que están aglutinados entre sí o adheridos a otras estructuras, o el cáncer pudo haberse propagado hacia los ganglios linfáticos cercanos al esternón. El cáncer de mama inflamatorio pertenece por lo menos al estadio IIIB.
Estadio IIIC	Puede que no haya indicios de cáncer en la mama o un tumor puede ser de cualquier tamaño y haberse propagado hacia la pared torácica o a la piel de la mama y el cáncer se ha propagado hacia los ganglios linfáticos sobre o debajo de la clavícula y el cáncer puede haberse propagado hacia los ganglios linfáticos axilares o hacia los ganglios linfáticos cercanos al esternón.
Estadio IV	El cáncer se ha propagado (metastásico) hacia otras partes del cuerpo.

4.1.3. LA RESPUESTA INMUNE

Los seres vivos disponen de un mecanismo de defensa frente a microorganismos o sustancias extrañas al organismo (como los patógenos) denominado Sistema Inmune. Cuando una de estas agresiones externas entra en contacto con el organismo, se pone en marcha la Respuesta Inmune.

El objetivo de la respuesta inmune, que se produce en nuestro organismo, es neutralizar y eliminar las sustancias extrañas a él. En ésta se encuentran implicados numerosos tipos de células que se distribuyen por todo el organismo, teniendo cada una de ellas su propia acción defensiva. Una de las primeras líneas de defensa del organismo son los linfocitos B, células capaces de reconocer sustancias extrañas.

Los linfocitos B al entrar en contacto con una sustancia extraña o patógena, producen un tipo de moléculas, los anticuerpos, que identifican y se unen de forma específica a los agentes extraños (antígenos).

Como consecuencia de esta unión se activan otra serie de mecanismos del sistema inmune que finalmente provocan la eliminación del antígeno. Los antígenos son en su mayoría proteínas de virus, bacterias y hongos aunque también pueden ser toxinas o sustancias químicas.

4.1.4. LOS ANTICUERPOS

Los anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig), son un tipo de proteínas denominadas glicoproteínas. Funcionan como la parte específica del denominado complejo receptor de células B (BCR, por sus siglas en inglés) reconociendo al antígeno a nivel de la membrana del linfocito B, y como moléculas circulantes secretadas por las células plasmáticas procedentes de la activación, proliferación y diferenciación de células B.

Estructuralmente están formados por dos cadenas polipeptídicas pesadas H (del término inglés "Heavy" pesado) y dos

cadenas ligeras L (del término inglés "Light" ligero) unidas entre sí mediante enlaces covalentes¹.

4.1.5. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTICUERPOS

La principal función biológica de los anticuerpos es unirse a cualquier sustancia extraña o antígeno, que haya entrado al organismo, con el fin de facilitar su eliminación.

Las regiones de un antígeno que son reconocidas específicamente por los anticuerpos se denominan determinantes antigénicos o epítomos², que pueden ser diferentes y provocar una amplia gama de anticuerpos por diferentes linfocitos B.

Las regiones concretas donde se produce el reconocimiento por un anticuerpo hacia un epítomo concreto, se llaman regiones CDR (*Complementary Determining Regions*, por sus siglas en inglés)³.

Los anticuerpos realizan una doble función dentro de la respuesta inmune del organismo cuando lo invade un agente externo; se unen específicamente a una amplia variedad de antígenos o se unen a un número limitado de moléculas y células efectoras del Sistema Inmune.

Tienen como función el reconocimiento específico de los antígenos, provocando la respuesta inmune².

4.1.6. ANTICUERPOS MONOCLONALES

Hasta el desarrollo de los anticuerpos monoclonales, en el año 1975, el uso de los anticuerpos en diagnóstico o terapia se centraba únicamente en la utilización de sueros inmunes convencionales, obtenidos a partir de distintas especies animales y que contenían, entre otros muchos compuestos, una mezcla de anticuerpos producidos por distintos clones de linfocitos B, por lo que se denominan anticuerpos policlonales. En cambio, los anticuerpos específicos para un solo epítomo y producidos por único linfocito B y sus clones, se denominan anticuerpos monoclonales.

“Un anticuerpo monoclonal es aquel que reconoce específicamente una parte del antígeno, es decir un epítipo concreto, y que es producido por un clon de linfocitos B”.

Por todas las propiedades que poseen los anticuerpos, han sido empleados en terapia desde que la FDA en 1986 aprobó el primer anticuerpo monoclonal para el tratamiento del rechazo del trasplante de riñón⁴. Hoy, son empleados para el tratamiento de diversas enfermedades formando los denominados **anticuerpos monoclonales terapéuticos**.

4.2. TRASTUZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal humanizado específico para el dominio extracelular del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2), una tirosina quinasa transmembranosa de 185 kD implicada en el control del crecimiento y división celular.

La sobreexpresión del receptor HER-2 puede inducir resistencia de las células tumorales a la acción inhibitoria de la proliferación tumoral de los macrófagos, lo que ocurre aproximadamente en un 30% de los cánceres de mama invasivos, así como en otras enfermedades malignas, tales como los adenocarcinomas ováricos y gástricos. Trastuzumab se une al receptor HER-2, inhibiendo el crecimiento tumoral, así como mediando respuestas de citotoxicidad dependientes de anticuerpos⁵⁻⁹.

4.2.1. ANALISIS PARA DETERMINAR EL ESTADO DEL HER-2

La manera en la que aparecen los resultados en el informe dependerá de los análisis en que se incurran. Existen cuatro pruebas para el HER-2:

➤ **Análisis Inmunohistoquímico (IHQ).**

El análisis inmunohistoquímico indica si hay demasiada proteína HER-2 en las células cancerígenas. Los resultados del análisis de IHQ pueden ser: 0 (negativo), 1+ (también negativo), 2+ (ambiguo), o 3+ (positivo – sobreexpresión del gen HER-2).

- **Análisis por Hibridación Fluorescente in situ (FISH).**
El análisis por hibridación fluorescente in situ indica si hay demasiadas copias del gen HER-2 en las células cancerígenas. Los resultados del análisis por FISH pueden ser positivos (amplificación del gen HER-2) o negativos (sin amplificación del gen HER-2).

- **Análisis de HER-2 mediante hibridación cromogénica in situ con tecnología de sonda para sustracción (CISH) SPoT-Light.**
El análisis SPoT-Light indica si hay demasiadas copias del gen HER-2 en las células cancerígenas. Los resultados del análisis SPoT-Light pueden ser positivos (amplificación del gen HER-2) o negativos (sin amplificación del gen HER-2).

- **Análisis de HER-2 mediante hibridación in situ (ISH) dual.**
El análisis del HER-2 mediante hibridación in situ (ISH) dual indica si hay demasiadas copias del gen HER-2 en las células cancerígenas. Los resultados del análisis de HER-2 mediante hibridación in situ (ISH) dual pueden ser positivos (amplificación del gen HER-2) o negativos (sin amplificación del gen HER-2).

4.2.2. MECANISMO DE ACCIÓN

Trastuzumab consiste en dos sitios antígeno-específico que se unen en la porción yuxtamembranosa del dominio extracelular del receptor HER2 y este previene la activación de la tirosina quinasa intracelular. El resto de los anticuerpos (en este caso la Inmunoglobulina G) se conservan con una porción de factor cristalizante (Fc). Existen varios mecanismos posibles por los que Trastuzumab podría reducir la señalización, estos incluyen la prevención de la dimerización del receptor HER2, aumento de la destrucción endocitótica del receptor, la inhibición de la pérdida del dominio extracelular y la activación inmune. Los modelos preclínicos sugieren que Trastuzumab recluta células inmunes efectoras que son responsables de citotoxicidad anticuerpo-dependiente. El hallazgo de que los animales con deficiencia de células inmunes, que activan los receptores Fc (en las células efectoras), no tienen una respuesta a Trastuzumab, provee soporte a esta hipótesis. La administración preoperativa de

Trastuzumab se ha reportado para aumentar la infiltración tumoral por células linfoides y la modulación *in vitro* de la citotoxicidad anticuerpo-dependiente¹⁰⁻¹⁴.

Como se muestra en la parte A de la figura 1, los cuatro miembros de la familia HER son: HER1, HER2, HER3 y HER4. Hay receptores ligando-específicos para HER1, HER3 y HER4. Una tirosina quinasa de dominio intracelular existe para HER1, HER2, y HER4.

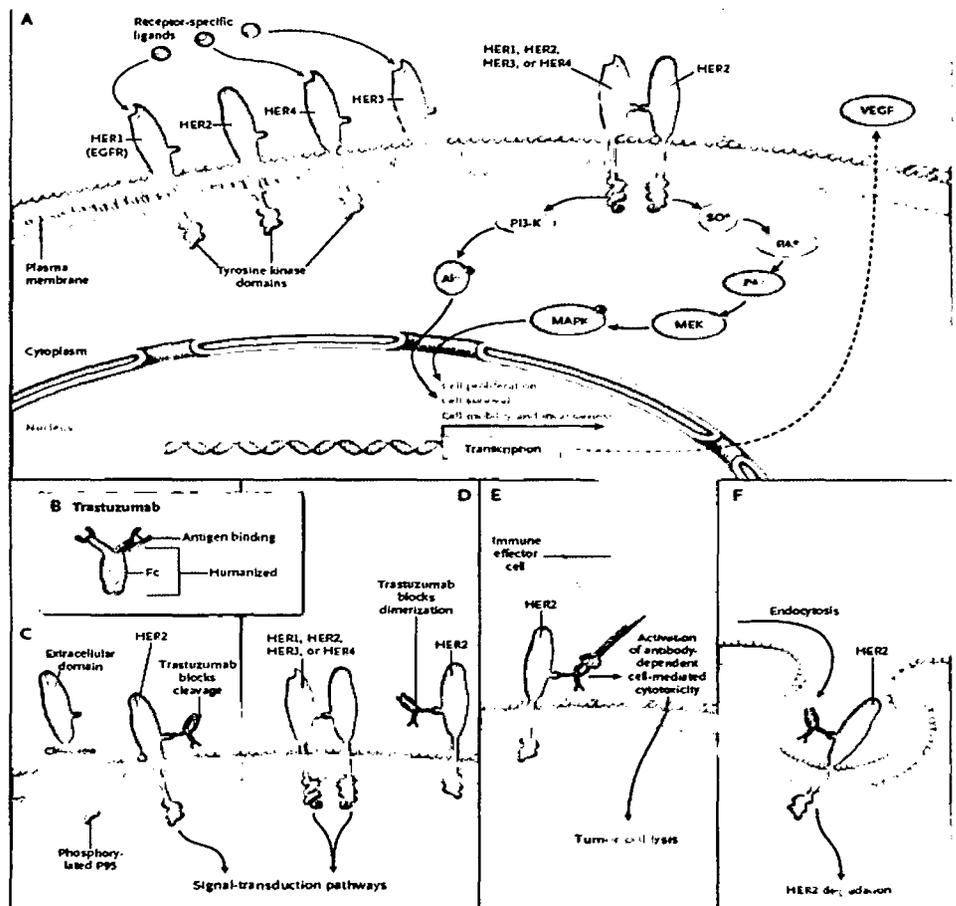


Figura 1. Parte A. Transducción de Señales por la familia HER Parte B, C, D, E y F posibles mecanismos de acción para Trastuzumab Fuente: *The New England Journal of Medicine* 2007; 357:39-51

La unión de Trastuzumab a un dominio yuxtamembranoso de HER2 reduce la pérdida del dominio extracelular, reduciendo así p95 (Panel C). Trastuzumab puede reducir la señalización de HER2 físicamente, ya sea, inhibiendo la homodimerización, como se muestra, o heterodimerización (Panel D); podrá reunir las células inmunes efectoras Fc-competentes y los demás componentes de la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos, lo que conduce a la muerte de

células tumorales (Panel E). Se han postulado mecanismos adicionales tales como “down-regulación” de los receptores a través de la endocitosis (Panel F).

4.2.3. Farmacocinética

Aún no es bien definida; el volumen de distribución se aproxima al volumen sérico (44 mL/kg)¹⁵. La vía de eliminación no ha sido claramente definida.

Resultados en tres ensayos de fase II indican que la farmacocinética de Trastuzumab es dosis dependiente¹⁶⁻¹⁸. La vida media varía desde 1,7 a 12 días con infusiones cortas de 10 y 500 mg respectivamente. Un estudio sugiere que la vida media aumenta a dosis altas¹⁹. Vidas medias de 2,7; 3,1; 8,8 y 10,4 días fueron reportadas después de dosis simples de 1, 2, 4 y 8 mg/kg respectivamente, lo que sugiere que como los receptores de Trastuzumab se saturan, su aclaramiento total corporal se convierte en lineal.

En estudios con una dosis inicial de 4 mg/kg y que fueron seguidos por una dosis de mantenimiento semanal de 2 mg/kg; se obtuvo una media \pm D.E. vida media sérica de $5,83 \pm 4,30$ días y un aclaramiento de $5,15 \pm 2,45$ mL/kg/día fueron observados en 150 pacientes²⁰. Entre los pacientes que recibieron régimen de Trastuzumab en combinación con quimioterapia, la media \pm D.E. de pico sérico de la concentración de Trastuzumab en la semana 8 fue $101,0 \pm 30,6$ μ g/mL (n=115) y la media \pm D.E. de concentración más baja fue $53,4 \pm 22,9$ μ g/mL (n=126). Entre los pacientes que recibieron Trastuzumab solo, media \pm D.E. concentración pico y más baja a la semana 8 fue $95,6 \pm 35,9$ μ g/mL (n=133) y $48,8 \pm 24,9$ μ g/mL (n=137), respectivamente²¹.

La eliminación de Trastuzumab parece depender de los niveles altos séricos de ECDs (Dominio extracelular del HER2, por sus siglas en inglés) vertidos desde las células tumorales de mama. La evaluación de muestras séricas obtenidas de pacientes con HER2-positivo revelaron que en el 64% de los pacientes, se han detectado niveles vertidos de antígeno, algunos estudios sugieren que la farmacocinética de Trastuzumab no es alterada por la edad o la concentración sérica de creatinina (por encima de 2,0 mg/dL)¹⁵.

4.2.4. Estudios clínicos

El primer estudio de fase I para Trastuzumab empezó en 1992²², en 16 pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2 positivos, tratados con dosis fijas de 10 a 500 mg en una sola administración. Subsecuentemente, dos estudios de fase I evaluaron un programa semanal de Trastuzumab solo o en combinación con cisplatino²³.

Baselga *et. al.* Informaron sobre 46 pacientes con cáncer de mama metastásico que habían recibido un amplio tratamiento de quimioterapia previamente con una dosis de 250 mg de carga de Trastuzumab seguida de dosis semanales de 100 mg hasta la progresión de la enfermedad. Cinco de 43 pacientes evaluables tuvieron respuestas clínicas (12%) y 16 pacientes adicionales también tuvieron respuestas menores de enfermedad estable, con un tiempo medio de progresión de 5,1 meses (Baselga *et al.* 1996)^{24,25}.

Otro estudio evaluó la misma dosis de Trastuzumab en combinación con cisplatino en un grupo similar de pacientes altamente pre-tratados. De 37 pacientes evaluables para la respuesta, 9 pacientes tuvieron una respuesta parcial (24%). No se observó toxicidad excesiva por encima de lo esperado para cisplatino solo (Pegram *et. al.*)²⁶⁻²⁸.

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas publicadas en Pubmed, Cochane y Tripdatabase encontrándose un estudio de costo-efectividad de Trastuzumab en cáncer de mama temprano, el cual compara el tratamiento con antraciclinas (N) sin Trastuzumab (T), antraciclinas (N) con Trastuzumab adyuvante (AT) y no antraciclinas (NA) con Trastuzumab (T); concluyéndose que hay un incremento en costo ICEI (costo efectividad por año de vida ganado) de antraciclinas con Trastuzumab (doxorrubicina + ciclofosfamida + paclitaxel + Trastuzumab) y menos costoso que el tratamiento de no antraciclinas con Trastuzumab (docetaxel + carboplatino +

Trastuzumab). Los autores sugieren realizar estudios acerca de la toxicidad cardíaca producida, como reacción adversa, por la combinación de antraciclinas y Trastuzumab ya que no hay estudios previos²⁹.

Garrison *et al.*³⁰ realizaron un estudio costo-efectividad para cáncer de mama temprano, se evaluaron dos regímenes de tratamiento; concluyendo que la adición de Trastuzumab como terapia adyuvante reduce el riesgo de recurrencia e incrementa la supervivencia de los pacientes y es bien aceptada en los tratamientos oncológicos.

Norton *et al.*³² actualizaron recientemente los resultados de Slamon *et al.*¹⁸ confirmando la ventaja de supervivencia de un año con Trastuzumab. Además, el análisis de un largo período de seguimiento, una media de 25 meses, indicó que mejoró el tiempo de supervivencia media de 20,3 meses con quimioterapia sola a 25,4 meses con Trastuzumab y quimioterapia ($p = 0,045$), aunque el 65% de los pacientes asignados inicialmente a la quimioterapia sola fueron elegidos para recibir Trastuzumab cuando ocurrió progresión de la enfermedad.

Los estudios de fase II que indica las altas tasas de respuesta para el tratamiento semanal con paclitaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico (MBC, por sus siglas en inglés)^{31,33} llevaron a los investigadores a evaluar el tratamiento semanal con paclitaxel más Trastuzumab en pacientes previamente tratados con MBC HER2-positivo o HER2- negativo. Fornier y *col.*³⁴ administraron Trastuzumab (4 mg/kg inicialmente, seguido de 2 mg/kg/semana) y paclitaxel (90 mg/m²/semana) a 63 pacientes. De los 29 pacientes HER2- positivo, 18 (62%) respondieron, y de los 34 pacientes HER2- negativos, 15 (44%) respondió impresionantemente en las tasas de respuesta para esta población de pacientes.

La toxicidad principal limitante de la dosis fue la neuropatía periférica. Sólo un paciente, que recibió una dosis acumulada de antraciclina de 615 mg/m² cuatro semanas antes de la terapia con paclitaxel y Trastuzumab, desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva.

Winer *et al.*¹² evaluaron una combinación Trastuzumab-vinorelbina como de primera línea y segunda línea de tratamiento en 40 pacientes con MBC. Veintiocho (71%) de los pacientes

cumplían los criterios de 3 cruces (3 +) de sobreexpresión para HER2, y 25 (62%) habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. De estos últimos pacientes, 15 (62%) habían recibido tratamiento previo con antraciclinas y sólo 5 (12%) de los 40 pacientes no habían recibido quimioterapia previa, y 18 (44%) tenían por lo menos tres sitios de la enfermedad metastásica. El tratamiento consistió en una dosis inicial de Trastuzumab 4 mg/kg, seguido cada semana por 2 mg/kg dosis de mantenimiento y administración semanal de vinorelbina tartrato de 25 mg/m². Se observaron respuestas parciales en 24 de 34 pacientes evaluables (71%), una tasa de respuesta fue 75% en pacientes con sobreexpresión 3 + de HER2, en comparación con el 57% en pacientes con sobreexpresión 2 + de HER2. Dos pacientes presentaron enfermedad estable y ocho presentaron progresión de la enfermedad. La mediana del tiempo hasta la progresión de la enfermedad fue de 31 semanas. Neutropenia de grado 3 y 4 se produjo en el 30% de los pacientes y requirió una reducción de la dosis de vinorelbina en el 10% de ellos Osoba y col.¹⁹, en un ensayo Fase III de pacientes que sobreexpresan HER2 para MBC, evaluaron los efectos de Trastuzumab mediante la comparación de Trastuzumab y quimioterapia (antraciclinas o paclitaxel) con quimioterapia sola. Los mismos cuestionarios utilizados por Lieberman *et. al.* fueron tomados a los pacientes al inicio del estudio, en las semanas 8, 20 y 32, y posteriormente cada 12 semanas. Además, tres elementos del cuestionario de cáncer de mama McMaster, dos artículos de la Encuesta Nacional de Salud, y seis elementos de nuevo desarrollo se evaluaron.

No hubo diferencias significativas en las puntuaciones de calidad de vida entre el Trastuzumab y quimioterapia y los grupos de la quimioterapia sola o entre los subgrupos (AC, AC con Trastuzumab, paclitaxel, paclitaxel más Trastuzumab)³⁵. Aunque los valores tendieron a favorecer a los grupos de Trastuzumab, estas mejoras podrían explicarse por la mayor tasa de deserción de los pacientes en los grupos de la quimioterapia sola. Estos resultados son comparables a los de otros estudios de calidad de vida, en los que las puntuaciones de calidad de vida tienden a ser mayor en los respondedores³⁷. Este estudio también mostró que los pacientes de quimioterapia sola, con una puntuación más alta de referencia mundial de calidad de vida (60) tenían mayores tasas de respuesta que los pacientes con

puntuaciones más bajas de referencia mundial de calidad de vida (<60) (46,4% frente a 25,5%), resultados similares se observaron en los pacientes en el grupo de quimioterapia más Trastuzumab (68% frente a 42,3%)³⁶.

4.2.5. Reacciones adversas y contraindicaciones

En general, la terapia con Trastuzumab es bien tolerada. Los eventos adversos más comunes son los relacionados con la infusión, principalmente fiebre y escalofríos, que ocurren en aproximadamente el 40% de los pacientes durante la perfusión inicial^{38,39}. Otras reacciones relacionadas con la perfusión incluyen náuseas, vómitos, dolor en el sitio del tumor, escalofríos, dolor de cabeza, mareos, disnea, hipotensión, enrojecimiento y astenia. Estas reacciones son generalmente leves a moderados y rara vez requieren la suspensión del tratamiento. El acetaminofen, difenhidramina y meperidina puede ser utilizado, con o sin reducir la velocidad de perfusión de Trastuzumab, para tratar estas reacciones²⁰. Si los síntomas ocurren durante la infusión, las dosis posteriores deben infundir durante 90 minutos. Infusión durante 30 minutos si es apropiado que los síntomas desaparezcan.

La mayoría de la atención se ha centrado en los posibles efectos cardíacos de Trastuzumab, en particular cuando se administra en combinación con quimioterapia. Toda la evidencia clínica disponible sugiere que los efectos cardíacos se parecen mucho a insuficiencia cardíaca congestiva relacionados con los efectos de las antraciclinas⁴⁰.

El mecanismo de la cardiotoxicidad asociada a Trastuzumab es desconocido, pero se supone que no es por el bajo nivel de expresión del gen HER2 en los miocitos cardíacos⁴¹.

4.2.6. Toxicidad

a. Cardiotoxicidad

Debido a la frecuencia de la disfunción cardíaca, informes indican que ha sido mayor con Trastuzumab más antraciclinas

(28%) que con antraciclinas solamente (5,3% a dosis de doxorubicina acumulada de 400 mg/m²), un comité de revisión cardíaca estudió 1024 pacientes que recibieron Trastuzumab en ensayos clínicos patrocinados por Genentech, caracterizaron la disfunción cardíaca inducida por Trastuzumab^{20,42,43}. Un análisis multivariado indicó a mayores de 60 años y el tratamiento concomitante con antraciclinas como factores de riesgo independientes para la cardiotoxicidad. Ni el tratamiento con antraciclinas, ni antes de la dosis acumulada de antraciclinas que parecía ser un factor de riesgo independiente^{42,43}.

Es evidente que los pacientes que recibieron Trastuzumab ameritan cuidadosa evaluación de los síntomas cardíacos. La evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo antes de la terapia es sugerido por el fabricante y la reevaluación frecuente es el indicado, sobre todo en pacientes de edad avanzada, los pacientes con enfermedad cardíaca preexistente, y los pacientes tratados con quimioterapia concomitante, especialmente antraciclinas^{20,38,42,43}.

b. Toxicidad pulmonar

El uso de Trastuzumab puede dar lugar a toxicidad pulmonar grave y fatal. La toxicidad pulmonar incluye disnea, neumonitis intersticial, infiltrados pulmonares, derrame pleural, edema pulmonar no cardiogénico, insuficiencia pulmonar y la hipoxia, el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la fibrosis pulmonar^{44,45}.

c. Toxicidad embrio-fetal (Categoría D)

Trastuzumab puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Informes post-comercialización de casos sugieren que el uso de Herceptin durante el embarazo aumenta el riesgo de oligohidramnios durante el segundo y tercer trimestre. Si Herceptin se utiliza durante el embarazo o si una mujer queda embarazada mientras toma Herceptin, debe ser informada del riesgo potencial para el feto^{44,45}.

4.2.7. Dosis, preparación y administración

El fabricante recomienda una dosis inicial de Trastuzumab de 4 a 8 mg / kg i.v. más de 90 minutos, seguida de una dosis de mantenimiento semanal de 2 a 6mg / kg i.v. dependiendo del estado de salud del paciente, administrada más de 30 minutos si la dosis inicial es bien tolerada³⁸. Trastuzumab no se debe administrar como una i.v. empuje o la infusión en bolo.

Trastuzumab está disponible como un polvo liofilizado sin conservantes para inyección i.v. La droga se formula en histidina, trehalosa, y polisorbato 20. Cada vial multidosis contiene 440 mg de Trastuzumab y se reconstituye con 20 ml del vial previsto de 30 ml de agua bacteriostática para inyección que contiene 1,1% de alcohol bencílico como conservante, o con agua estéril para inyección, lo que produce una concentración final de Trastuzumab 21 mg / ml a un pH de aproximadamente 6.0^{38,45}.

4.3. Calidad de Vida Relacionada a la Salud

En la salud pública y en medicina, el concepto de Calidad de Vida Relacionada a la Salud (CVRS) se refiere a la manera como una persona o grupo de personas percibe su salud física y mental con el pasar del tiempo. A menudo los médicos han utilizado el concepto de Calidad de Vida Relacionada a la Salud (HRQOL, por sus siglas en inglés) para mediar los efectos de las enfermedades crónicas en sus pacientes a fin de comprender mejor de que manera una enfermedad interfiere en la vida cotidiana de una persona.

Así mismo, los profesionales de la salud pública utilizan este concepto para medir los efectos de numerosos trastornos, discapacidades de poca y mucha duración y enfermedades en diferentes poblaciones. El seguimiento de la calidad de vida relacionada con la salud en diferentes poblaciones puede permitir la identificación de subgrupos que tienen una salud física o mental delicada y ayudar a orientar las políticas o las intervenciones para mejorar su salud.

Existen de forma global 3 grupos o tipos de cuestionarios para medir la calidad de vida relacionada con la salud:

a) Cuestionarios genéricos.

Son aquellos cuestionarios que han sido diseñados para intervenciones terapéuticas (SF-36, NPH,...).

b) Cuestionarios específicos para cada tipo de enfermedad o problema de salud.

Son diseñados para valorar grupos específicos de diagnosticos y tratamiento (EORTC C-30, Functional Living Index, Róterdam Symptom Checklist, QL Index and Cancer Rehabilitation Evaluation System,...).

c) Cuestionarios específicos de síntomas.

Este tipo de cuestionarios no son validos para valorar la calidad de vida relacionada con la salud directamente, sino solo aquellos síntomas específicos relacionados con la enfermedad o el tratamiento (gastrointestinal Symptom Rating Scale 4, McGill Questionnaire of Pain,..).

V. MATERIAL Y METODOS

5.1. PARTE EXPERIMENTAL

5.1.1. DESCRIPCION ACTUAL DE LA UNIDAD DE MEZCLAS ONCOLOGICAS DEL HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN.

5.1.1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

La Unidad de Mezclas Oncológicas (UMO) del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI), forma parte de la Unidad de Citostáticos, área especializada del Servicio de Farmacia (Figura 2) y principal en todo el sistema de EsSalud en manejar la dosis exacta y lista del medicamento para su administración. Esta inició sus actividades en el año 2004 y se inició para el Servicio de Oncología Médica (3B-Este).

En la actualidad, la UMO abastece al 100% todas las preparaciones oncológicas en el HNGAI; asimismo este sistema ha demostrado ser una efectiva forma de contención de costos y muy eficiente porque se aprovechan al máximo los viales multidosis.

La UMO ahorra a la institución S/. 1,068.950.92 nuevos soles al año y esta cifra crece a medida que se incrementa el uso de nuevos medicamentos, como son los anticuerpos monoclonales y que su indicación va en aumento proyectándose un ahorro para el año 2016 de S/. 1,2 millones (Fuente: Sistema de gestión hospitalaria-HNGAI).

La UMO, además protege al personal otorgándole las medidas de bioseguridad adecuadas para manipular los medicamentos citotóxicos ya que posee un área estéril en la cual solo se ingresa con el equipamiento adecuado, una cabina de flujo laminar clase II de seguridad biológica la cual se ajusta a todos los estándares internacionales que aseguran la asepsia y seguridad de la preparación y reconstitución de los medicamentos oncológicos.

Organigrama del Servicio de Farmacia HNGAI

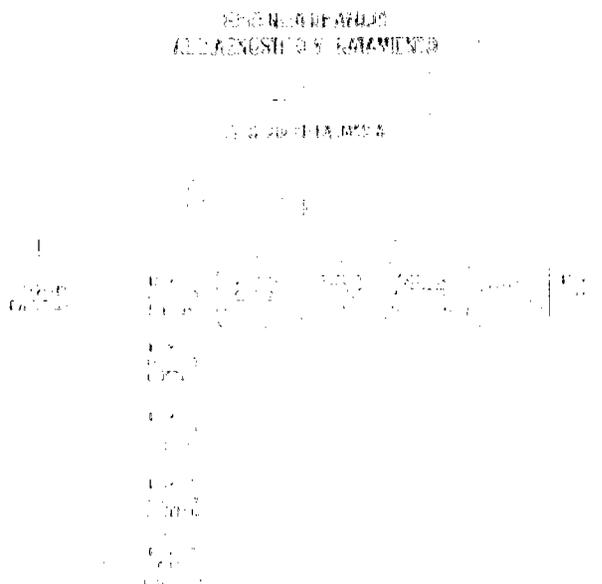


Figura 2. Organigrama actual del Servicio de Farmacia del HNGAI

5.1.1.2. RECURSOS HUMANOS DE LA UMO

En el periodo de estudio (2014), se encontraba conformada por un Químico Farmacéutico asistente del Departamento de Farmacia, el cual era el responsable del área y dos Químicos Farmacéuticos asistente que son responsables de cada turno de preparación de quimioterapia (mañana y tarde); además cuenta con cinco Técnicos en Farmacia que se encargaban del abastecimiento del material para el área, programación de pacientes para la preparación de la quimioterapia y reconocimiento mediante etiquetas y un digitador(a) que se encargaban del descargo computarizado de los medicamentos y los sueros en el Sistema de Gestión Hospitalaria (SGH).

Se cuenta con el apoyo de un Interno de Farmacia, que por un año forma parte del HNGAI, rotando por distintas áreas del mismo, sea de hospitalización o dentro del mismo Servicio de Farmacia, el cual por un periodo de 01 meses asiste al

Químico Farmacéutico aprendiendo el proceso de preparación de medicamentos oncológicos y la parte operativa de la UMO (Tabla 1).

Tabla 1: Personal encargado en la UMO en el periodo 2014.

Profesionales	Número
Químico farmacéutico	03
Interno de Farmacia	01
Técnico de Farmacia	05
Digitador(a)	01
TOTAL	10

5.1.1.3. PETITORIO FARMACOLÓGICO 2011-2014

EsSalud cuenta actualmente con un Petitorio Farmacológico aprobado por el Comité Farmacológico de dicha institución, que es actualizado cada 3 años con el fin de satisfacer los requerimientos para el tratamiento farmacológico de las patologías prevalentes en el hospital de tal forma que se aumente en medicamentos eficaces, seguros y de calidad para los pacientes. El Petitorio Farmacológico, vigente en el periodo de estudio, incluye Trastuzumab en su sección de medicamentos antineoplásicos, puesto que dicho medicamento sólo se prescribe por el servicio de Oncología Médica para los pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo.

5.1.1.4. APLICACIÓN DEL SISTEMA DE DISTRIBUCIÓN DE MEDICAMENTOS POR DOSIS UNITARIA (SDMDU) EN LA UMO

Así como para los servicios de hospitalización, se aplica la dosis unitaria, la UMO no es ajena y participa activamente en el cumplimiento de entregarle al paciente su quimioterapia con la dosis justa y necesaria para el cumplimiento de su régimen o esquema de tratamiento, según la siguiente descripción:

- ❖ Durante la visita médica diaria al paciente hospitalizado, el Médico, acompañado por un Químico Farmacéutico y/o Interno de Farmacia, elabora la prescripción médica. Al término de la visita médica se retiran las copias de las prescripciones de las historias clínicas, las cuales deben poseer los datos completos del paciente (nombre del paciente, número de seguro, sello de servicio, número de cama, diagnóstico y posibles alergias). Para el caso de consulta externa, la técnica de enfermería llega con las prescripciones para su respectiva programación para día de su quimioterapia.
- ❖ Lectura e interpretación de las hojas de prescripción, función asignada al interno de farmacia quien interpreta y valora la cantidad de medicamentos oncológicos según la dosis que se requiera, teniendo conocimiento previamente de las formas de presentación de los viales de reconstitución.
- ❖ Validación por parte del Químico Farmacéutico de las prescripciones médicas y de la programación realizada, quien firma en la parte superior de las hojas de prescripción confirmando que han sido correctamente interpretadas y corrige aquellas que no lo estén.
- ❖ Las prescripciones médicas validadas se entregan al personal de digitación, a fin de que los medicamentos oncológicos solicitados sean descargados de la base de datos.
- ❖ El personal técnico de la farmacia citotóxicos, entrega la cantidad de medicamentos oncológicos valorados conforme lo digitado en la prescripción médica, para su respectivo uso en la UMO.
- ❖ El Interno de Farmacia o el personal técnico distribuye organizadamente la cantidad de medicamentos a usar en el turno de preparación, y se ingresan al área estéril para su limpieza, desinfección,

reconstitución y preparación en la cabina de flujo laminar tipo 2B.

- ❖ El Interno de Farmacia y/o personal técnico entrega los preparados oncológicos debidamente rotulados con: Nombre del pacientes, piso de servicio, dosis del medicamento, cantidad de solución en la que se preparo, fecha de preparación, estabilidad del preparado y responsable de la preparación; al personal de enfermería la cual firma la hoja de preparación dando el visto bueno se le entrega una copia de la hoja de programación.
- ❖ Luego, el interno de Farmacia o el Técnico de Farmacia, organiza las hojas de preparación del día para el archivo correspondiente.

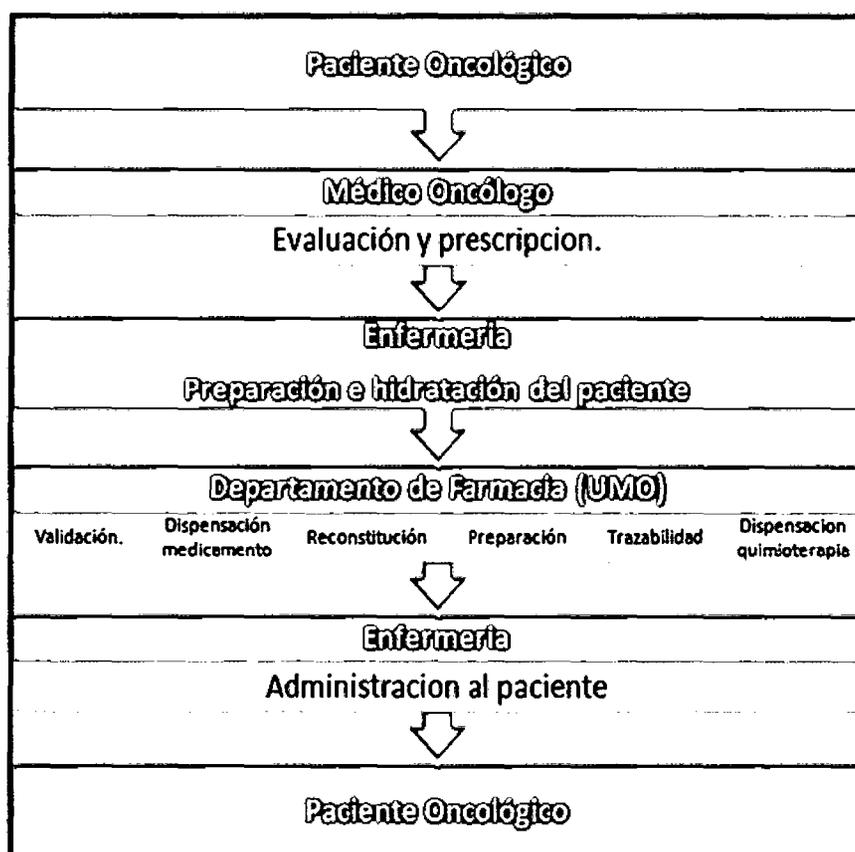


Figura 3. Flujo de procesos para la preparación de quimioterapia en la UMO para Consulta Externa del Servicio de Oncología Médica.

*Procedimiento de Preparación y Reconstitución de los Medicamentos
Oncológicos para todos los servicios tanto de Consulta Externa y
Hospitalización*

Primero ingresa un personal para acondicionar la cámara de flujolaminar.



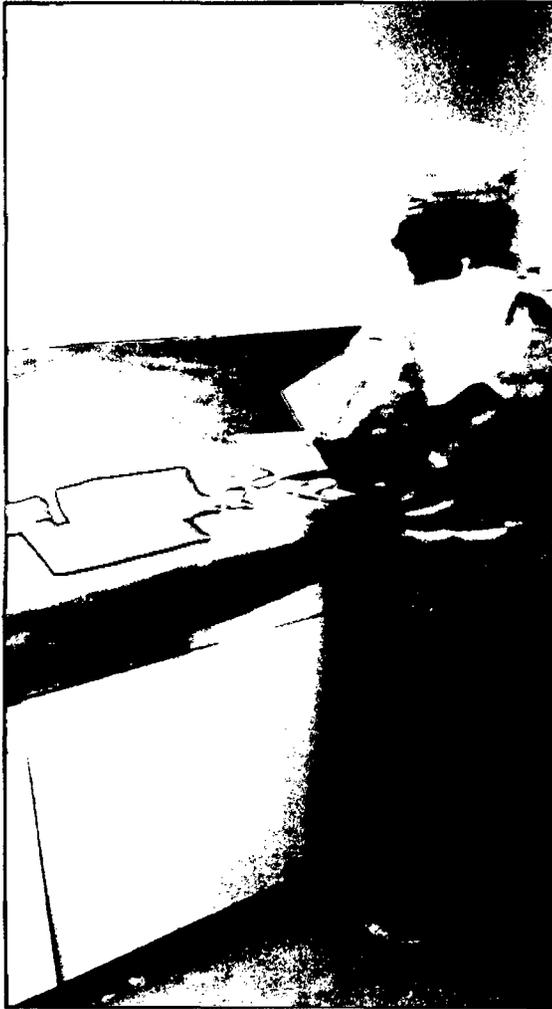
Posteriormente ingresan el
Químico Farmacéutico
responsable del turno y el
Asistente.



Se da inicio a la preparación de acuerdo a las recetas emitidas por los diferentes servicios de Hospitalización y Consulta Externa.

Los medicamentos reconstituidos y preparados de acuerdo a la prescripción médica se colocan en la zona intermedia para luego pasar al acondicionado final.





Se acondiciona con las etiquetas de identificación para la sobre bolsa a entregar a cada servicio con los datos del paciente, medicamento y dosis.

Finalmente se firma las actas de conformidad para su posterior entrega en cada servicio.



5.1.1.5. CUESTIONARIO QLQ-C30 DE LA EORTC PARA MEDIR LA CALIDAD DE VIDA.

El cuestionario QLQ-C30 de la EORTC se emplea actualmente en varios tipos de estudio en sujetos con cáncer y en la práctica clínica diaria, este es el cuestionario de Calidad de Vida (CV) mas empleado en ensayos clínicos en Europa, y es también ampliamente en el resto del mundo.

El cuestionario QLQ-C30 es un cuestionario específico para cáncer se encuentra validado para ser aplicado en más de 80 idiomas y está compuesto por 30 preguntas o ítems que valoran la CV en relación a aspectos físicos, emocionales, sociales y en general el nivel de funcionalidad de los pacientes con diagnóstico de cáncer, este cuestionario evalúa la CV de la última semana posterior a la aplicación de cada ciclo.

El cuestionario se encuentra estructurado en 5 escalas funcionales (Funcionamiento físico, actividades cotidianas, funcionamiento emocional, funcionamiento cognitivo y funcionamiento social), 3 escalas de síntomas (fatiga, dolor y náuseas, vomito), 1 escala de estado global de salud y, por último, 6 ítems independientes (disnea, insomnio, anorexia, estreñimiento, diarrea e impacto económico).

Descripción de las áreas e ítems del cuestionario EORTC QLQ-C30

AREAS	ESCALA FUNCIONAL	NUMERO DE ITEM	RANGO DEL ITEM	ITEM EVALUADO
Estado global de salud	Estado de global de salud	2	6	29 - 30
Área de Funcionamiento	Función Física	5	3	1 a 5
	Actividades Cotidianas	2	3	6, 7
	Rol Emocional	4	3	21 - 24
	Función Cognitiva	2	3	20 - 25
	Función Social	2	3	26 - 27
Área de Síntomas	Fatiga	3	3	10, 12, 18
	Dolor	2	3	9, 19
	Náuseas y vómitos	2	3	14, 15
	Disnea	1	3	8
	Insomnio	1	3	11
	Anorexia	1	3	13
	Estreñimiento	1	3	16
	Diarrea	1	3	17
	Impacto Económico	1	3	28

Para el diligenciamiento del cuestionario QLQ-C30 se asignan valores entre 1 y 4 (1: en absoluto, 2: un poco, 3: bastante, 4: mucho) según las respuestas del pacientes al ítem, solo en los ítems 29 y 30 se evalúan con puntaje de 1 a 7 (1: pésima, 7: excelente). Las puntuaciones obtenidas se estandarizan y se obtienen un score entre 0 y 100, que determina el nivel de impacto del cáncer en los pacientes de cada una de las escalas. Los valores altos en las escalas de salud global y estado función indican una mejor CV, mientras que en la escala de síntomas indicaría disminución de CV ya que indica la presencia de sintomatología asociada al cáncer.

5.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Unidad de Mezclas Oncológicas del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, realiza la reconstitución y preparación de Trastuzumab desde el año 2008 para los servicios de consulta externa y hospitalización de la especialidad de Oncología médica.

Dentro del plan inicial, al momento de la implementación de la UMO en el HNGAI, se incluía a largo plazo, tener la cobertura total de preparación de la quimioterapia tanto para consulta externa como hospitalización de los diferentes servicios que manejan medicamentos oncológicos y algunos medicamentos especiales que requieren de condiciones especiales para su reconstitución y preparación.

Desde que la UMO comenzó a reconstituir y preparar Trastuzumab no han sido evaluados los siguientes aspectos: Nivel económico, producción de preparados con Trastuzumab (los pacientes que reciben Trastuzumab), número de veces que reciben la terapia, así como conocer su diagnóstico y asociar el uso de este medicamento; así mismo no se ha evaluado la relación entre la terapia con la Calidad de Vida Relacionada a la Salud. Es así que en la actualidad se conoce muy poco de los indicadores de gestión que permitan que Trastuzumab sea considerado un medicamento esencial para el tratamiento de los pacientes con cáncer que sobreexpresen HER2 positivo en su organismo y, así este medicamento, pase al Petitorio Farmacológico de EsSalud como medicamento primordial, es así

que esta realidad motivó a realizar el siguiente trabajo para lo cual se realizó un análisis a nivel económico, de esquemas y diagnósticos de pacientes que reciben Trastuzumab en su terapia y el costo que representa esta compra que realiza el hospital a través de la especialidad de Oncología médica y el ahorro importante que representa su reutilización a través de la UMO. Por ende un propósito adicional de este estudio es valorar la Calidad de Vida Relacionada a la Salud de los pacientes oncológicos.

5.3. METODOLOGÍA DE TRABAJO

5.3.1. MATERIALES Y MÉTODO

1. Materiales

- Hojas de trabajo, donde se detalla el servicio, el nombre del preparado, la dosis y su dilución de cada preparación de acuerdo a los meses pertenecientes al estudio (enero – diciembre 2014).
- Sistema de gestión hospitalaria (SGH).
- Reporte de devolución mensual a la UMO (Enero- Octubre 2014).
- Cuestionario para medir la Calidad de Vida Relacionada a la Salud (CVRS), basados en el EORTC QLQ-C30 versión 3.0.

2. Método

El presente trabajo de tesis es un análisis prospectivo - descriptivo para evaluar el consumo de Trastuzumab en la UMO del HNGAI durante el periodo enero-diciembre 2014; que identifica los esquemas de tratamiento con Trastuzumab, cuantifica el número de pacientes por esquema terapéutico donde se utilice, analiza el diagnóstico, dosis y costo por esquema terapéutico e investiga la cantidad y frecuencia con que los pacientes reciben su terapia; y valora la Calidad de

Vida Relacionada a la Salud (CVRS) de pacientes con cáncer de mama.

➤ **Identificación de los esquemas de tratamiento donde se utiliza Trastuzumab.**

Se utilizaron las hojas de trabajo diarias que la UMO emite de los servicios de oncológica médica, tanto de hospitalización como de consulta externa, a través del SGH.

➤ **Cuantificación del número de pacientes por esquema terapéutico donde se use Trastuzumab.**

Se utilizaron las hojas de trabajo diarias que la UMO emite de los servicios de oncológica médica tanto de hospitalización como de consulta externa, a través del SGH y la relación de pacientes que tienen compra del medicamento proporcionado por el almacén de drogas del HNGAI.

➤ **Análisis del diagnóstico, dosis y costo por esquema terapéutico de Trastuzumab.**

Se utilizaron las hojas de trabajo diarias que la UMO emite de los servicios de oncológica médica tanto de hospitalización como de consulta externa, a través del SGH donde se expresa el costo por unidad de Trastuzumab.

➤ **Investigación de la cantidad de devoluciones de Trastuzumab y el costo que representa durante el periodo de estudio.**

Se utilizaron las hojas de trabajo diarias que la UMO emite de los servicios de oncológica médica tanto de hospitalización como de consulta externa, a través del SGH y la relación de pacientes que tienen acceso al medicamento proporcionado por el almacén de drogas del HNGAI.

- **Proporcionar, realizar y recolectar los datos del cuestionario QLQ C-30 versión 3.**

El cuestionario se realiza a todos los pacientes oncológicos que reciben terapia con Trastuzumab, sirve para valorar la Calidad de Vida que estos presentan frente a una quimioterapia de ambulatoria.

Para medir la calidad de vida de los sujetos se solicita consentimiento informado previamente tanto del Servicio de Oncología Médica y del propio paciente; y de aceptar se aplicó el cuestionario EORTC QLQ-C30 de la "European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality Life Questionnaire Core 30".

VI. RESULTADOS

6.1. IDENTIFICACIÓN DE LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO DONDE SE UTILIZA TRASTUZUMAB.

a. Número de esquemas de quimioterapia donde se utiliza Trastuzumab.

Tabla 2: Esquemas de quimioterapia que incluyen Trastuzumab en el servicio de Oncología médica

N° Esquema	Esquema terapéutico	Frecuencia del ciclo	Diagnostico
1	<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab 4mg/kg durante 90 minutos (Dosis de carga). • Paclitaxel 175mg/kg durante 180 minutos • Trastuzumab 2mg/kg durante 30 minutos (Dosis de mantenimiento) 	<p>Día 1</p> <p>Día 1 Día 8 y 15 Repetir cada 21 días.</p>	Cáncer de mama metastásico HER2 +++
2	<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab 4mg/kg durante 90 minutos (Dosis de carga). • Docetaxel 75mg/m² IV • Carboplatino 6 AUC IV • Trastuzumab 2mg/kg durante 30 minutos (Dosis de mantenimiento) 	<p>Día 1</p> <p>Día 1 Día 1 Días 8 y 15, repetir cada 21 días.</p>	Cáncer de mama metastásico HER2 +++
3	<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab 4mg/kg durante 90 minutos (Dosis de carga). • Docetaxel 100mg/kg IV • Trastuzumab 2mg/kg durante 30 minutos (Dosis de mantenimiento) 	<p>Día 1</p> <p>Día 1 Día 8 y 15 Repetir cada 21 días</p>	Cáncer de mama metastásico HER2 +++
4	<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab 4mg/kg durante 90 minutos (Dosis de carga). • Acido Zolendrónico 4mg/m² IV • Trastuzumab 2mg/kg durante 30 minutos (Dosis de mantenimiento) 	<p>Día 1</p> <p>Día 8 y 15 Semanal después de la primera dosis. Repetir cada 28 días</p>	Cáncer de mama metastásico HER2 +++
5	<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab 4mg/kg durante 90 minutos (Dosis de carga). • Trastuzumab 2mg/kg durante 30 minutos (Dosis de mantenimiento) 	<p>Día 1</p> <p>Día 1 Día 8 y 15 Repetir cada 21 días</p>	Cáncer de mama metastásico HER2 +++
6	<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab 4mg/kg durante 90 minutos (Dosis de carga). • Ciclofosfamida 600 mg/m² IV • Docetaxel 100mg/kg IV • Trastuzumab 2mg/kg durante 30 minutos (Dosis de mantenimiento) 	<p>Día 1</p> <p>Día 1 y semanal por 8 semanas. Día 8 y semanal por 8 semanas.</p>	Cáncer de mama metastásico HER2 +++

7	<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab 4mg/kg durante 90 minutos (Dosis de carga). • Cisplatino 60mg/m² durante 30 minutos. • Trastuzumab 2mg/kg durante 30 minutos (Dosis de mantenimiento) 	<p>Día 1</p> <p>Día 1 y 8</p> <p>Día 1 y repetir cada 21 días.</p> <p>Día 8 y semanal por 8 semanas.</p>	Cáncer de mama metastásico HER2 +++
8	<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab 4mg/kg durante 90 minutos (Dosis de carga). • Epirubicina 50 mg/m² IV • Ciclofosfamida 600 mg/m² IV • Trastuzumab 2mg/kg durante 30 minutos (Dosis de mantenimiento) 	<p>Día 1</p> <p>Día 1</p> <p>Día 1</p> <p>Días 8 y 15, repetir cada 21 días.</p>	Cáncer de mama metastásico HER2 +++
9	<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab 4mg/kg durante 90 minutos (Dosis de carga). • Metrotexate 30mg/m² • Trastuzumab 2mg/kg durante 30 minutos (Dosis de mantenimiento) 	<p>Día 1</p> <p>Día 1</p> <p>Día 1, 15 y 22</p> <p>Días 8 y 15, repetir cada 21 días.</p>	Cáncer de mama metastásico HER2 +++
10	<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab 4mg/kg durante 90 minutos (Dosis de carga). • Docetaxel 75mg/m² IV • Doxorubicina Liposomal 60mg/m² IV • Trastuzumab 2mg/kg durante 30 minutos (Dosis de mantenimiento) 	<p>Día 1</p> <p>Día 1</p> <p>Día 1</p> <p>Días 8 y 15, repetir cada 21 días.</p>	Cáncer de mama metastásico HER2 +++
11	<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab 4mg/kg durante 90 minutos (Dosis de carga). • Ciclofosfamida 600 mg/m² IV • Doxorubicina Liposomal 60mg/m² IV • Trastuzumab 2mg/kg durante 30 minutos (Dosis de mantenimiento) 	<p>Día 1</p> <p>Día 1</p> <p>Día 1</p> <p>Días 8 y 15, repetir cada 21 días.</p>	Cáncer de mama metastásico HER2 +++

a) Todos los esquemas de quimioterapia están indicados para los pacientes que tienen cáncer de mama metastásico HER2 +++.

b) Dentro del periodo de estudio no se identificó otro diagnóstico que requiera la utilización y preparación de Trastuzumab.

c) La dosis de Trastuzumab prescrita para los esquemas de quimioterapia van de 2mg/kg hasta los 8mg/kg de peso, esto depende del tipo de esquema utilizado para el paciente y los fármacos asociados (medicamentos oncológicos).

d) El tiempo de administración de Trastuzumab no excede de los 90 minutos, ya que esto puede provocar reacciones adversas, tales como: taquicardia, hipotensión y desvanecimiento del paciente.

b. Número de asegurados en los esquemas de los servicios de Hospitalización y de Consulta Externa en los cuales se utilizó esquemas terapéuticos con Trastuzumab.

Indica el número de los pacientes por esquema terapéuticos en los servicios de consulta externa en los cuales Trastuzumab ha sido prescrito por los médicos para su utilización en los pacientes, durante el periodo de estudio.

Tabla 3: Servicios de Hospitalización y Consulta Externa donde se prescribió Trastuzumab

Servicio de Consulta Externa	Asegurados	
	Cantidad	Porcentaje (%)
Oncología Médica	73	96.05
Radioterapia	3	3,95
Total general	76	100,0

De un total de 76 pacientes a los cuales fueron tratados con Trastuzumab, la mayor cantidad fue prescrita por el servicio de Oncología médica, como se detalla en la siguiente figura.

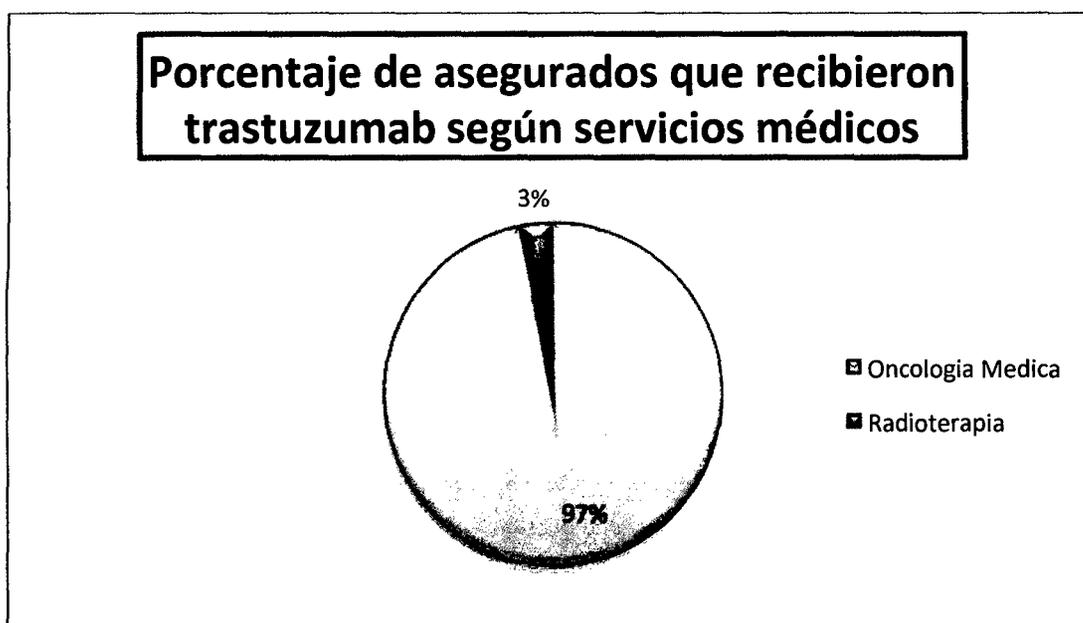


Figura 4. Porcentaje de asegurados que recibieron Trastuzumab según servicios médicos.

c. Porcentaje de recetas generadas para la compra de Trastuzumab.

Tabla 4. Número de recetas atendidas por especialidad que incluyen Trastuzumab, durante el periodo de estudio.

Número de recetas por especialidad			
Meses	Número de recetas	Oncología Médica	Radioterapia
Enero	79	78	1
Febrero	59	58	1
Marzo	79	78	1
Abril	78	77	1
Mayo	54	53	1
Junio	50	50	0
Julio	52	51	1
Agosto	43	43	0
Septiembre	26	26	0
Octubre	26	26	0
Noviembre	26	26	0
Diciembre	26	26	0
Total	598	592	6

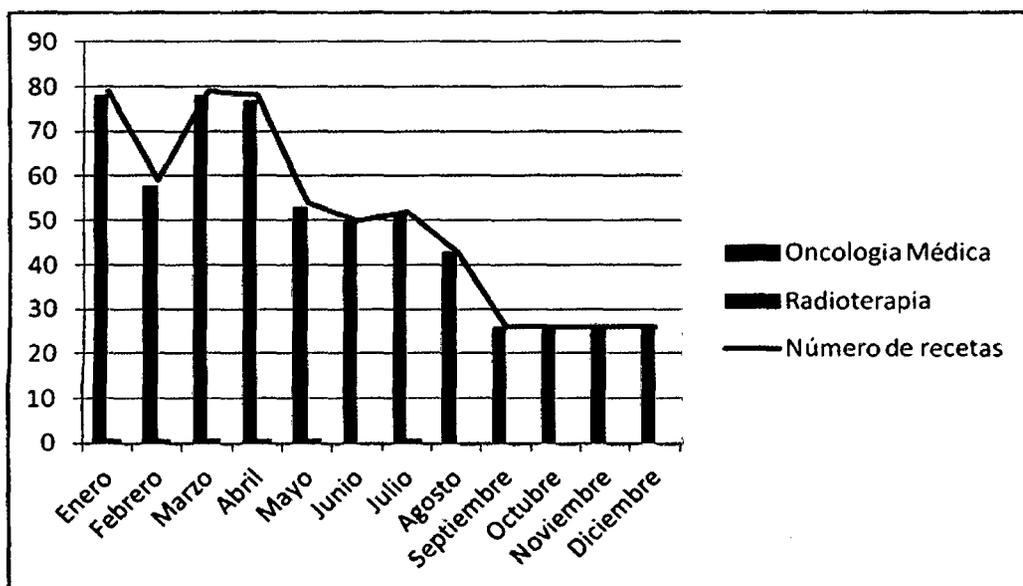


Figura 5. Distribución de recetas atendidas por especialidad que incluyen Trastuzumab

6.2. CUANTIFICACIÓN DEL NÚMERO DE PACIENTES POR ESQUEMA TERAPÉUTICO DONDE SE USE TRASTUZUMAB.

- a. Tiempo que los pacientes llevan recibiendo Trastuzumab en su terapia.

Tabla 5. Tiempo que los pacientes reciben su esquema de quimioterapia con Trastuzumab

Meses	Número	Porcentaje
01 a 03	29	38.16
04 a 06	28	36.84
07 a 09	16	21.05
10 a 12	3	3.95
Total	76	100.00

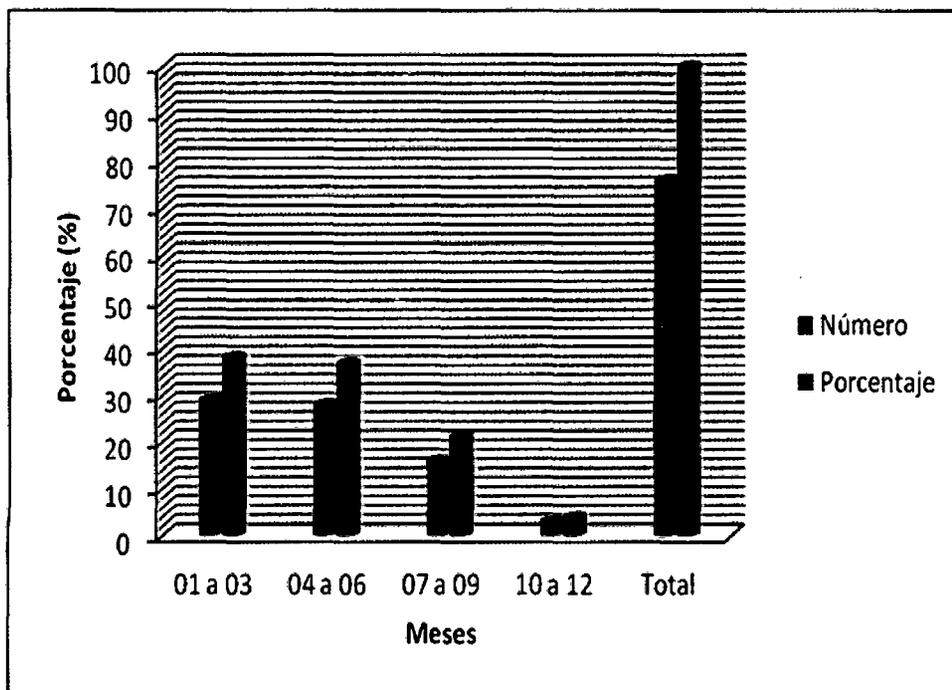


Figura 6. Distribución porcentual del tiempo que los pacientes llevan recibiendo su terapia con Trastuzumab, durante el periodo de estudio.

b. Número de pacientes por esquema terapéutico que reciben Trastuzumab.

Tabla 6. Pacientes que reciben su terapia con Trastuzumab en los diferentes esquemas de quimioterapia, durante el periodo de estudio.

Esquema Terapeutico	Cantidad de Pacientes	Porcentaje
PCL + TRZ	12	15.79
TRZ + CBP + DCTX	7	9.21
TRZ + DCTX	4	5.26
TRZ + AC. ZALENDRONICO	1	1.32
TRZ	43	56.58
CTX + DCTX + TRZ	3	3.95
CDDP + TRZ	1	1.32
EPI+CTX+TRZ	1	1.32
MTX+TRZ	2	2.63
DOXO LIPO+DCTX+TRZ	1	1.32
DOXO LIPO+CTX+TRZ	1	1.32
TOTAL	76	100.00

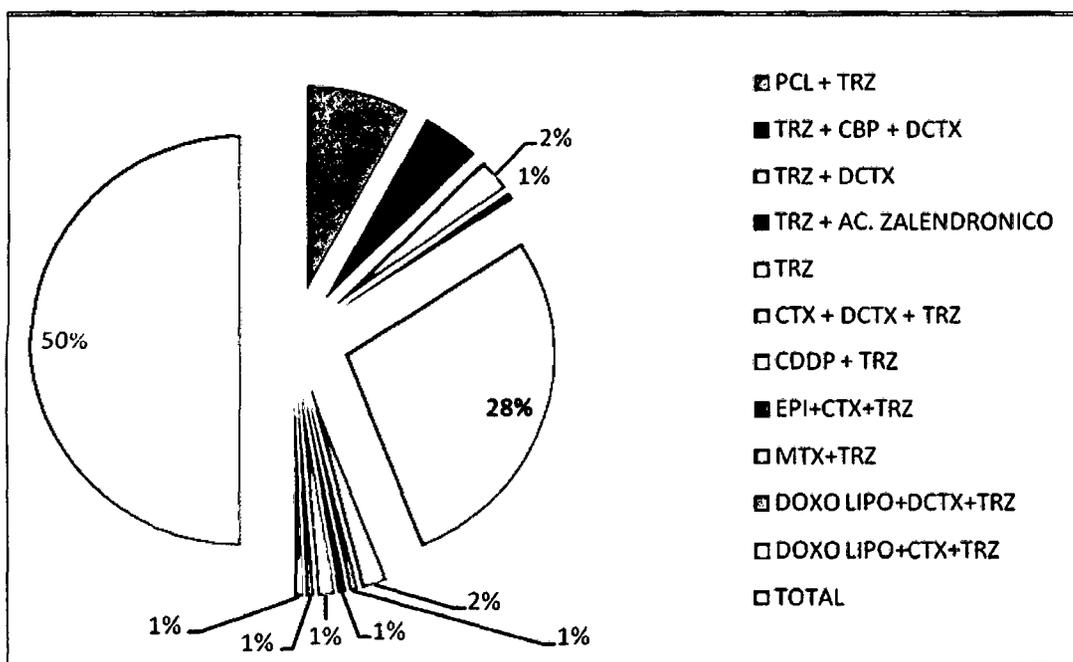


Figura 7. Distribución porcentual de los pacientes que reciben su terapia con Trastuzumab en los diferentes esquemas de quimioterapia

c. Distribución por grupos etarios de pacientes que reciben Trastuzumab

Tabla 7. Distribución por grupos etarios de pacientes que reciben su terapia con Trastuzumab

Grupos Etarios	Número	Porcentaje
30 a 40	4	5.26
41 a 50	30	39.47
50 a 60	26	34.21
61 a 70	4	5.26
71 a 80	12	15.79
Total	76	100.00

4.3. ANÁLISIS DEL DIAGNÓSTICO, DOSIS Y COSTO POR ESQUEMA TERAPÉUTICO DE TRASTUZUMAB.

a. Identificación de la dosis promedio que reciben los pacientes en su esquema terapéutico con Trastuzumab.

Tabla 8. Dosis promedio recibida por los pacientes en cada esquema de quimioterapia con Trastuzumab

Número de Esquema	Esquema de Quimioterapia	Dosis Minima (mg)	Dosis Maxima (mg)	Dosis Promedio (mg)
1	PCL + TRZ	90	440	265
2	TRZ + CBP + DCTX	90	440	265
3	TRZ + DCTX	130	648	389
4	TRZ + AC. ZALENDRONICO	640	640	640
5	TRZ	90	648	369
6	CTX + DCTX + TRZ	440	440	440
7	CDDP + TRZ	120	440	280
8	EPI+CTX+TRZ	300	440	370
9	MTX+TRZ	490	490	490
10	DOXO LIPO+DCTX+TRZ	440	440	440
11	DOXO LIPO+CTX+TRZ	440	440	440

b. Costo que representa el uso de Trastuzumab en los pacientes que reciben el tratamiento por esquema terapéutico.

Tabla 9. Costo que representa Trastuzumab en cada esquema de quimioterapia, basado en una preparación para el paciente

Número de Esquema	Esquema de Quimioterapia	Costos en Nuevos Soles (S/.)
1	PCL + TRZ	S/. 5,304.80
2	TRZ + CBP + DCTX	S/. 5,404.90
3	TRZ + DCTX	S/. 5,321.37
4	TRZ + AC. ZALENDRONICO	S/. 5,331.15
5	TRZ	S/. 5,280.43
6	CTX + DCTX + TRZ	S/. 5,347.12
7	CDDP + TRZ	S/. 5,318.69
8	EPI+CTX+TRZ	S/. 5,382.81
9	MTX+TRZ	S/. 5,306.89
10	DOXO LIPO+DCTX+TRZ	S/. 6,188.56
11	DOXO LIPO+CTX+TRZ	S/. 6,173.37
	TOTAL	S/. 60,360.09

Tabla 10. Costo mínimo y máximo por ciclo de tratamiento según esquemas terapéutico y diagnóstico

Número de Esquema	Esquema de Quimioterapia	Dosis Mínima (mg)	Dosis Máxima (mg)	Dosis Promedio (mg)	Costo Mínimo	Costo Máximo	Costo Mínimo 6 Ciclos	Costo Máximo 6 Ciclos
1	PCL + TRZ	90	440	265	S/. 5,304.80	S/. 5,329.56	S/. 31,828.80	S/. 31,977.36
2	TRZ + CBP + DCTX	90	440	265	S/. 5,404.90	S/. 5,529.37	S/. 32,429.40	S/. 33,176.22
3	TRZ + DCTX	130	648	389	S/. 5,321.37	S/. 10,642.74	S/. 31,928.22	S/. 63,856.44
4	TRZ + AC. ZALENDRONICO	640	640	640	S/. 5,331.15	S/. 10,662.30	S/. 31,986.90	S/. 63,973.80
5	TRZ	90	648	369	S/. 5,280.43	S/. 10,560.86	S/. 31,682.58	S/. 63,365.16
6	CTX + DCTX + TRZ	440	440	440	S/. 5,347.12	S/. 5,413.81	S/. 32,082.72	S/. 32,482.86
7	CDDP + TRZ	120	440	280	S/. 5,318.69	S/. 5,356.95	S/. 31,912.14	S/. 32,141.70
8	EPI+CTX+TRZ	300	440	370	S/. 5,382.81	S/. 5,485.19	S/. 32,296.86	S/. 32,911.14
9	MTX+TRZ	490	490	490	S/. 5,306.89	S/. 10,613.78	S/. 31,841.34	S/. 63,682.68
10	DOXO LIPO+DCTX+TRZ	440	440	440	S/. 6,188.56	S/. 7,096.69	S/. 37,131.36	S/. 42,580.14
11	DOXO LIPO+CTX+TRZ	440	440	440	S/. 6,173.37	S/. 7,066.31	S/. 37,040.22	S/. 42,397.86

c. Comparación de costo entre otros anticuerpos monoclonales utilizados en Oncología Médica

Tabla 11. Consolidado de consumo de anticuerpos monoclonales dispensados por la UMO y preparados para hospitalización y consulta externa del servicio de Oncología Médica.

Medicamento	Costo unitario (S/.)	Ampollas	Costo total (S/.)
Rituximab 100mg	S/. 451.15	485	S/. 218,807.75
Rituximab 500mg	S/. 2,089.00	526	S/. 1,098,814.00
Cetuximab 100mg	S/. 1,008.00	527	S/. 531,216.00
Bevacizumab 400mg	S/. 5,086.70	663	S/. 3,372,482.10
Trastuzumab 440mg	S/. 6,583.78	598	S/. 3,937,100.44

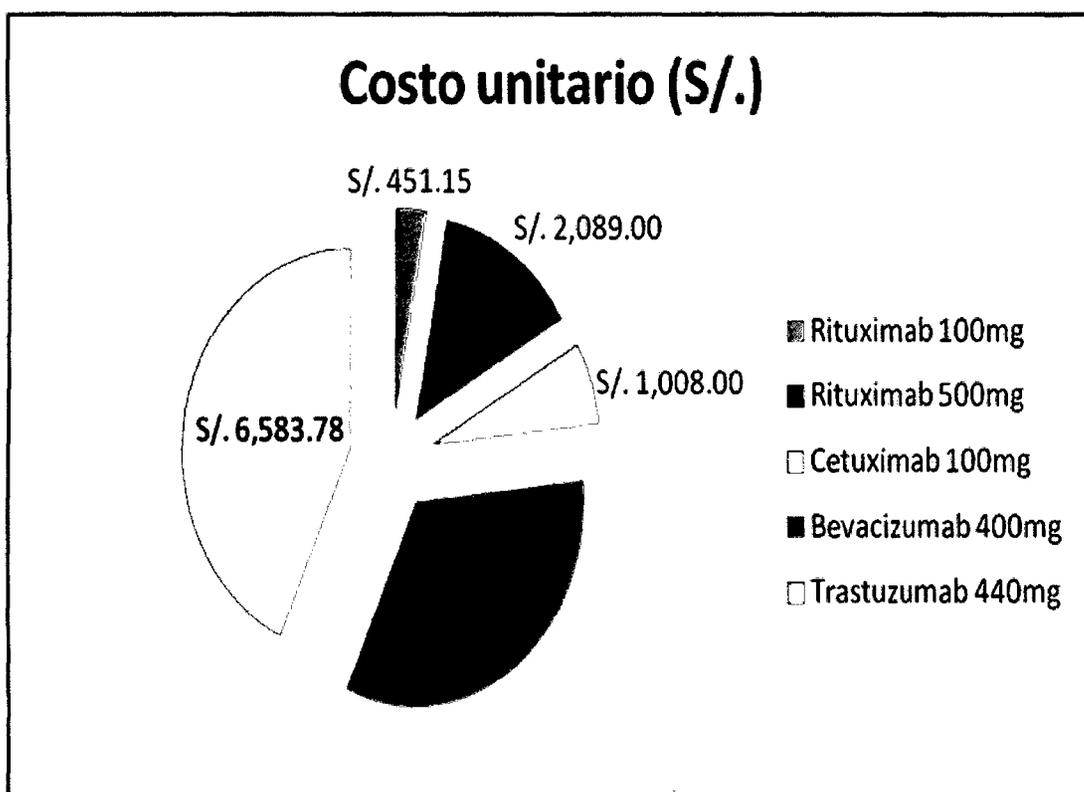


Figura 8. Comparación del costo de los diferentes medicamentos biológicos oncológicos con los que cuenta la UMO.

6.4. INVESTIGACIÓN DE LA CANTIDAD DE DEVOLUCIONES DE TRASTUZUMAB Y EL COSTO QUE REPRESENTA SU UTILIZACIÓN DURANTE EL PERIODO DE ESTUDIO.

Tabla 12. Número de preparados y remanentes de Trastuzumab por cada esquema terapéutico

Número de Esquema	Esquema de Quimioterapia	Remanentes	Numero de Preparados.
1	PCL + TRZ	41	58
2	TRZ + CBP + DCTX	2	14
3	TRZ + DCTX	1	8
4	TRZ + AC. ZALENDRONICO	0	1
5	TRZ	46	465
6	CTX + DCTX + TRZ	1	8
7	CDDP + TRZ	1	5
8	EPI+CTX+TRZ	0	1
9	MTX+TRZ	1	6
10	DOXO LIPO+DCTX+TRZ	0	1
11	DOXO LIPO+CTX+TRZ	0	1
TOTAL		93	568

Tabla 13. Costo mensual por ampollas y devoluciones de Trastuzumab realizadas por la UMO

Mes	Número de ampollas devueltas	Precio de ampollas (S/.)	Precio de devolución (S/.)
Enero	6	S/. 5,280.43	S/. 31,682.58
Febrero	6	S/. 5,280.43	S/. 31,682.58
Marzo	6	S/. 5,280.43	S/. 31,682.58
Abril	9	S/. 5,280.43	S/. 47,523.87
Mayo	3	S/. 5,280.43	S/. 15,841.29
Junio	3	S/. 5,280.43	S/. 15,841.29
Julio	26	S/. 5,280.43	S/. 137,291.18
Agosto	12	S/. 5,280.43	S/. 63,365.16
Septiembre	7	S/. 5,280.43	S/. 36,963.01
Octubre	7	S/. 5,280.43	S/. 36,963.01
Noviembre	7	S/. 5,280.43	S/. 36,963.01
Diciembre	1	S/. 5,280.43	S/. 5,280.43

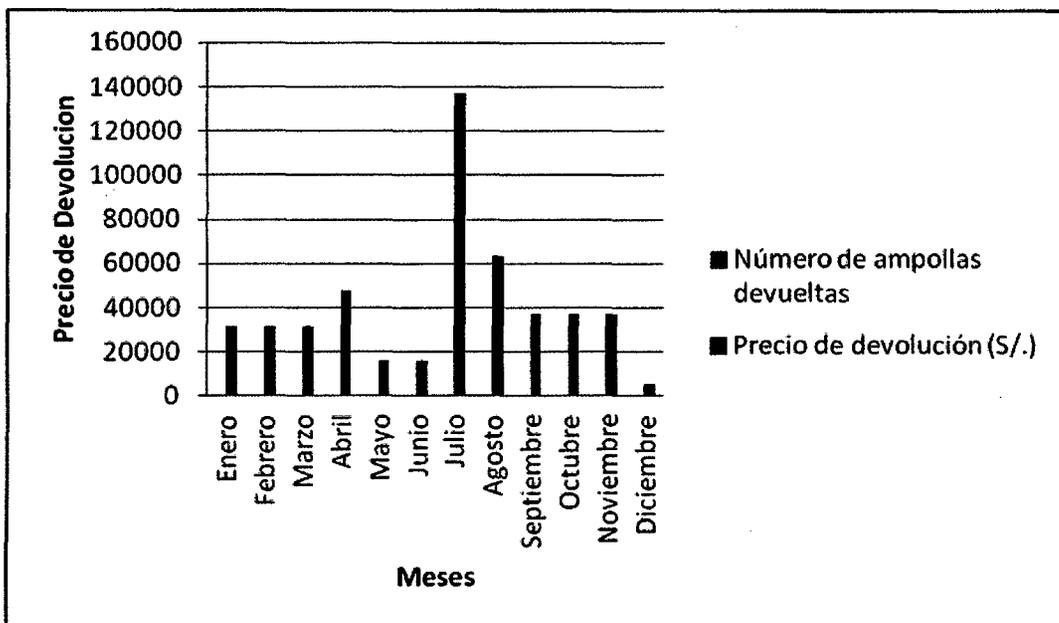


Figura 9. Evolución mensual del costo en devoluciones (en Nuevos Soles) de Trastuzumab en la U.M.O.

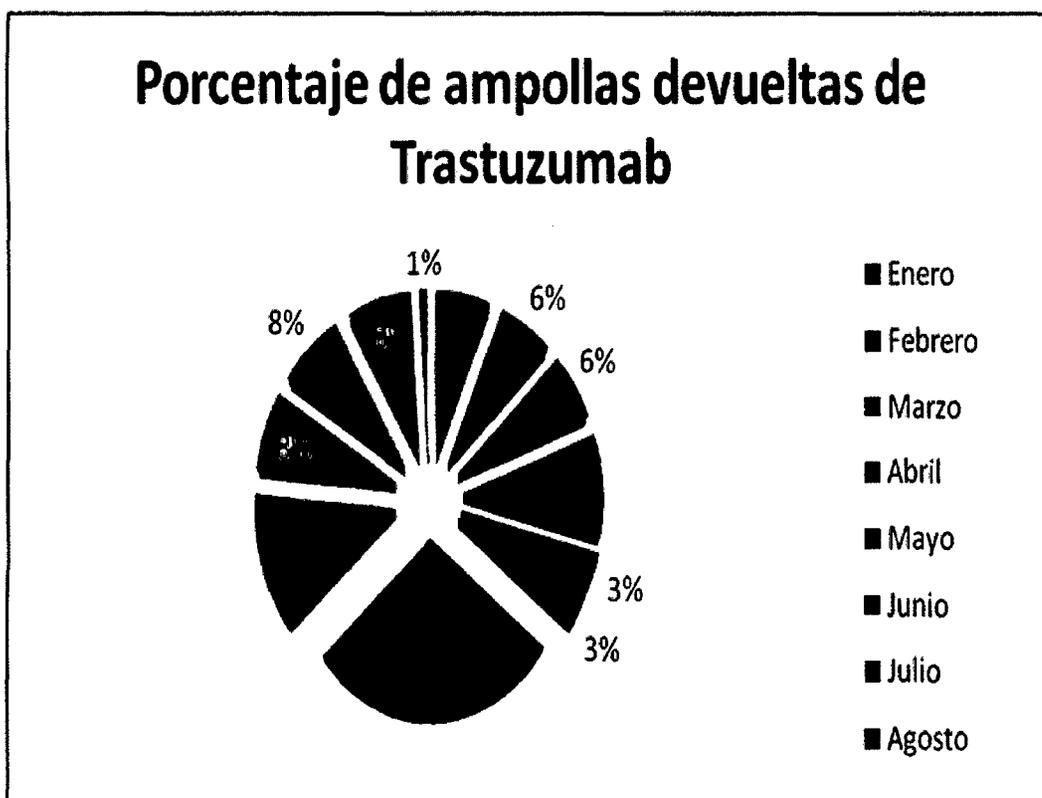


Figura 10. Ahorro mensual porcentual que genera la UMO por la preparación Trastuzumab para el Servicio de Oncología Médica.

6.5. INVESTIGACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES DE CONSULTA EXTERNA Y HOSPITALIZACIÓN DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA DE ACUERDO AL CUESTIONARIO EORTC QLQ-C30.

Tabla 14. Resultados de la calidad de vida relacionada a la salud de los pacientes que reciben tratamiento con Trastuzumab.

Calidad de Vida	0 a 60	60 a 70	70 a 100
Bueno	42	0	0
Regular	0	30	0
Malo	0	0	4
Total de Pacientes	42	30	4

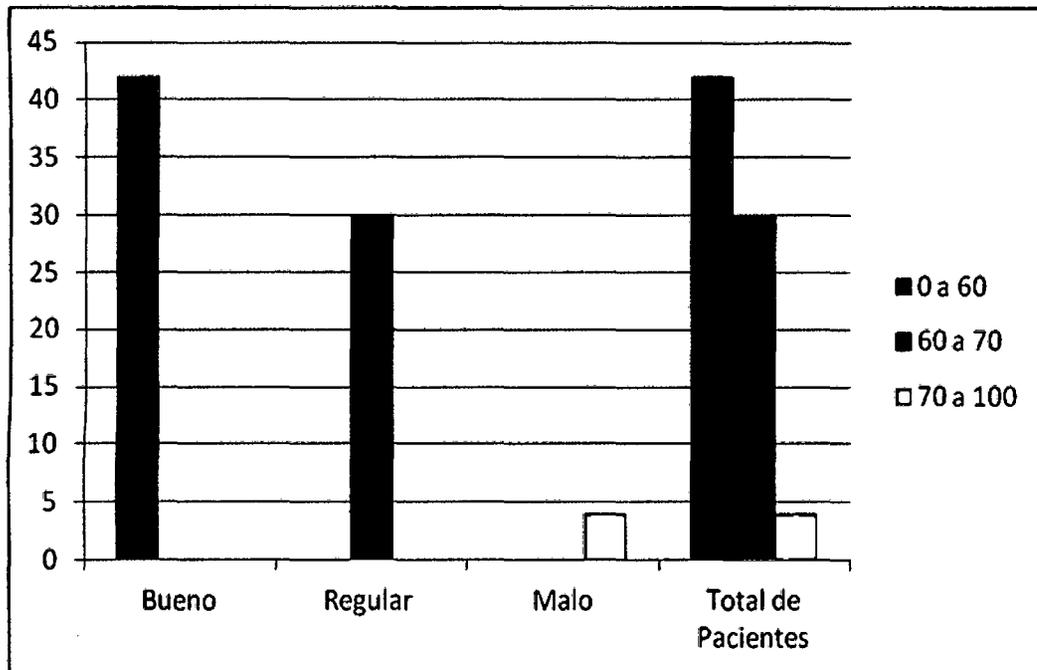


Figura 11. Indicadores de la Calidad de Vida relacionada a la Salud de los pacientes que reciben tratamiento con Trastuzumab.

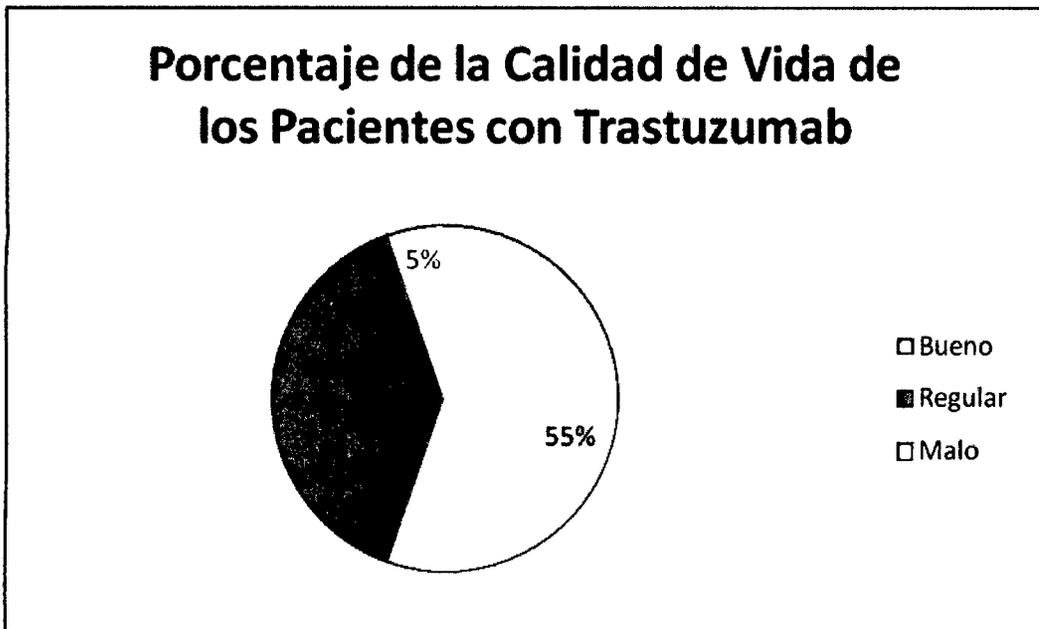


Figura 12. Porcentaje de la calidad de vida de los pacientes con Trastuzumab.

i. Relación del costo total/prescripciones atendidas totales

Nos muestra el costo individual promedio de una prescripción atendida en la cual se dispensa Trastuzumab en el periodo de estudio; cuyo costo esta dado por la siguiente relación:

$$\frac{\text{Costo total de consumo de Trastuzumab (S/.)}}{\text{Total de prescripciones atendidas para Trastuzumab}}$$

Remplazando por los valores obtenidos en las Tablas 4 y 11 respectivamente tenemos:

$$\frac{C \quad S/. \quad 3 \quad 937 \quad 100.44}{T \quad 598 \quad \text{prescripciones}} = S/. \quad 6 \quad 583.78$$

ii. **Relación devolución total/prescripciones atendidas totales**

Indica la devolución promedio de cada prescripción atendida en la cual se dispensa Trastuzumab en el periodo de estudio, cuyo costo esta dado por la siguiente relación:

Devolución total de consumo de Trastuzumab (S/.)

Total de prescripciones atendidas para Trastuzumab

Remplazando por los valores obtenidos en las Tablas 4 y 13 respectivamente tenemos:

$$\begin{array}{r} \text{C} \quad \text{S/. 491 079.99} \\ \text{-----} = \text{-----} = \text{S/. 821.20} \\ \text{T} \quad \text{598 prescripciones} \end{array}$$

iii. **Relación entre preparados quimioterápicos de Trastuzumab y número total de ampollas atendidas**

Nos indica la proporción de Trastuzumab para la preparación de su respectiva mezcla oncológica preparada por la UMO, cuyo resultado esta dado por la siguiente relación:

Total preparaciones quimioterápicos de Trastuzumab

Total de ampollas atendidas para Trastuzumab

Remplazando por los valores obtenidos en la Tabla 13 tenemos:

$$\begin{array}{r} \text{C} \quad \text{568 preparados} \quad \quad \quad \text{0,95 ampollas} \\ \text{-----} = \text{-----} = \\ \text{T} \quad \text{598 ampollas} \end{array}$$

Por cada preparación o mezcla oncológica para Trastuzumab se utilizaron en promedio 0.91 ampollas, ahora si cada ampolla de Trastuzumab contiene 440mg de principio activo; entonces:

$$\begin{array}{r} 1 \text{ ampolla de Trastuzumab} \text{ -----} 440 \text{ mg de principio activo} \\ 0.95 \text{ ampolla} \text{ -----} x \end{array}$$

X= 418.0 mg de principio activo

VII. DISCUSIÓN

Para la identificación de los esquemas de tratamiento donde se utiliza Trastuzumab, en la Tabla 2, se observa que durante el periodo de estudio, se hizo uso de 11 esquemas diferentes de quimioterapia en los cuales se incluye Trastuzumab; dentro de estos esquemas se puede apreciar lo siguiente:

Para definir los servicios de hospitalización donde se prescribió Trastuzumab se tomó en cuenta que durante la terapia del paciente, que a pesar de estar recibiendo tratamiento en oncología médica, algunos recibieron este medicamento cuando estaban recibiendo tratamiento en otro servicio diferente, como se observa en la Tabla 3; esto se debe a que en el momento de recibir su tratamiento con Trastuzumab se encontraban también recibiendo tratamiento en otro servicio, no obstante el 97,0 % de los pacientes atendidos fueron prescritos con Trastuzumab en el Servicio de Oncología Médica (Figura 4).

En cuanto a las recetas generadas para su dispensación, al igual que con los pacientes, de un total de 598 recetas, el 94,98 % corresponden a recetas prescritas por el Servicio de Oncología Médica (Tabla 4). En cuanto al porcentaje restante, según las restricciones establecidas por el Petitorio Farmacológico vigente durante el periodo de estudio, solo los médicos pertenecientes a este Servicio pueden prescribir este medicamento y en la Farmacia Citotóxicos solo se dispensa a la UMO si es que el sello del médico prescriptor es del Servicio de Oncología Médica, así que cada receta que fue atendida y dispensada para la UMO, de otros servicios, figuran con el sello de algún médico Oncólogo.

En la Figura 5, se observa que los meses donde más se dispensó y preparó Trastuzumab fueron enero y marzo, con 79 prescripciones respectivamente, todas pertenecieron al Servicio de Oncología Médica; estos valores obtenidos son variables de acuerdo a la cantidad de pacientes programados o que ya venían con un tratamiento del año anterior al del estudio y los pacientes nuevos que son tributarios para iniciar un esquema de quimioterapia con Trastuzumab.

En la cuantificación del número de pacientes por esquema terapéutico donde se use Trastuzumab, dentro de la recopilación de datos se encontraron los siguientes aspectos:

- De los 76 pacientes, el 100% es de sexo femenino.
- A todos los pacientes que recibieron Trastuzumab se les infundió su terapia por consulta externa y no se necesitó de su hospitalización.

En la Tabla 5 y Figura 6, se observan los valores del tiempo que recibieron su esquema de quimioterapia con Trastuzumab durante el periodo de estudio; se puede ver que hay una ligera tendencia a que nuevos pacientes inicien su tratamiento (1 a 3 meses: 38,16 % y 4 a 6 meses: 36,84 %, de un total de 76 pacientes), esto se debe, principalmente, a que los pacientes no se auto revisan apenas sientan una molestia o no hay una cultura de salud instruida por ellos mismos, lo que producirá, a corto plazo, el aumento de pacientes con Cáncer de mama metastásico que sobreexpresen el gen HER2.

En la Tabla 6 y Figura 7, se puede identificar la cantidad de pacientes por esquema terapéutico. De los 11 esquemas encontrados, el 56,58 % son los que reciben Trastuzumab como monoterapia, esto debido a que como se pudo apreciar en la tabla y figura anterior, la mayoría de pacientes tienen un máximo de 6 meses de terapia y según los esquemas de tratamiento con Trastuzumab aplicados por los médicos del Servicio de Oncología Médica, el inicio del tratamiento con Trastuzumab es con la monoterapia, 4mg/kg dosis de carga y luego 2 mg/kg dosis de mantenimiento, en la mayoría de esquemas.

En la distribución de pacientes por edad que reciben terapia con Trastuzumab, se evidenció que el 39,47% oscilan entre los 41 a 50 años; esto se puede deber a que los pacientes ya han recibido un tratamiento anterior con quimioterapia y han avanzado en su enfermedad expresando el gen HER2 lo que los hace tributarios al tratamiento con Trastuzumab; así mismo, también puede deberse a que la prevalencia de la enfermedad y del diagnóstico justo se encuentra dentro del rango encontrado durante el periodo de estudio

En el análisis del diagnóstico, dosis y costo por esquema terapéutico de Trastuzumab, dentro de todos los esquemas terapéuticos se obtuvieron los datos de las dosis mínima, máxima y promedio; en estas se encontró que el esquema que cuenta con la dosis mínima es el esquema 1, 2 y 5 (Trastuzumab + paclitaxel, Trastuzumab + carboplatino + docetaxel y Trastuzumab monoterapia, respectivamente) con 90 mg/kg. Para la dosis máxima, es el esquema 3 y 5 (Trastuzumab + docetaxel y Trastuzumab monoterapia, respectivamente) con 648 mg/kg y la dosis promedio

pertenece al esquema 4 (Trastuzumab + ácido Zolendróico) con 640 mg/kg. En algunos casos la dosis mínima y máxima son iguales, esto es debido a que durante el periodo de estudio, para estos esquemas de tratamiento, fue la única dosis utilizada en los pacientes (Tabla 8).

Para cada paciente que recibe su terapia, el costo (en nuevos soles) para cada esquema examinado; observándose que el esquema 10 (Trastuzumab + Doxorubicina Liposoma+ docetaxell) tiene el más alto, esto es debido al costo de Doxorubicina Liposomal, que pertenece a las antraciclinicos un grupo de fármacos para el cáncer de mama y/o ovario metastásico. Para nuestro caso sólo una paciente recibió este esquema porque su utilización en Oncología Médica es reciente.

En la Tabla 10, se observa el costo que se asume al cumplir 6 ciclos de quimioterapia tanto en mínimo y máximo. (Cumplir sus veintiuno o veintiocho días de tratamiento y volver a empezar); el esquema terapéutico 4 (Trastuzumab + Acido Zolendróico) es el esquema que mas costo reportó durante el periodo de estudio, debido a que la dosis que se utiliza para ese esquema (640 mg/kg) equivalen a 2 formas farmacéuticas de Trastuzumab. Cabe mencionar que los costos obtenidos son por forma farmacéutica de Trastuzumab y no por los miligramos utilizados en la dosis del esquema.

Ahora, para el Servicio de Oncología Médica, aparte de Trastuzumab se utilizan otros anticuerpos monoclonales, tales como: rituximab, bevacizumab y cetuximab. Se comparo el consumo en número de ampollas dispensadas (Figura 9), observándose que rituximab es el medicamento mas dispensado dentro de los anticuerpos monoclonales; esto es debido a los diferentes diagnósticos en que se utiliza y que este medicamento ya estaba incluido dentro del Petitorio Farmacológico; pero, cuando hablamos de consumo en nuevos soles (Tabla 11) Trastuzumab es el que tiene el mayor costo. Esto es debido a que Trastuzumab, en el periodo de estudio, tenía un costo unitario más alto que los otros anticuerpos monoclonales y que las dosis utilizadas para los esquemas son altas como se puede observar en las tablas anteriores, aunque bevacizumab también tiene un costo alto, debido a los diferentes diagnósticos que incluyen su terapia.

Finalmente, la investigación de la cantidad de devolución de Trastuzumab y el costo que representa su utilización durante el periodo de estudio, nos muestra que en la Tabla 12, la cantidad de preparados quimioterápicos de Trastuzumab elaborados por parte de la UMO y la

cantidad de remanentes que se obtuvieron en cada esquema terapéutico, observándose que el esquema 5 (Trastuzumab monoterapia) es el de mayor demanda y consecuentemente el esquema que genero mayor cantidad de remanentes; esto es porque la dosis usada en dicho esquema es muy variable (90 hasta 648 mg/kg) y debido a que la forma farmacéutica de Trastuzumab contiene 440mg, puede utilizarse inmediatamente en un preparado durante el día o refrigerarse hasta el día siguiente para su utilización.

En la Tabla 13, se observa el costo (en nuevos soles) de las ampollas utilizadas por la UMO y los remanentes que se devolvieron a la farmacia citotóxicos; como se aprecia de 598 ampollas, 93 fueron devueltos, lo que equivale al 15,55 %. De la misma manera el costo de las devoluciones de Trastuzumab ascendió a S/. 491,079.99 nuevos soles, lo cual implica que la UMO genera un ahorro considerable con respecto a este medicamento, tanto en su reconstitución y preparación, lo cual se muestra en las Figuras 11 y 12.

De las tablas anteriormente descritas (Tablas 4 y 13), se han obtenido relaciones que nos pueden llegar a informar sobre el consumo; en una relación costo total/prescripciones atendidas totales, nos muestra que por cada prescripción de Trastuzumab se está generando un gasto de S/. 6,583.178 nuevos soles por paciente; en una relación devolución total/prescripciones atendidas totales, nos muestra que por cada prescripción de Trastuzumab, la UMO genera una devolución de S/. 821.20 nuevos soles por paciente. Esto permite afirmar que la UMO es una generadora de indicadores de gestión que permiten un adecuado uso de estos medicamentos y el ejemplo más claro es que recuperan la inversión que genera la compra de Trastuzumab.

En otra relación, entre el total de preparaciones quimioterápicas/total de ampollas atendidas, se obtuvo que por cada preparado se utilizan 0,95 ampollas de Trastuzumab; esto llevado a miligramos se obtiene que por cada preparado se utiliza 418 mg de Trastuzumab, generando el ahorro respectivo y hace a la UMO un eje del Servicio de Farmacia en rentabilidad para la Red Asistencial Almenara.

VIII. CONCLUSIONES

- ❖ Para el tratamiento de Cáncer de mama metastásico que expresa el gen HER2 existen 11 esquemas terapéuticos que incluyen Trastuzumab en su tratamiento, sólo para el Servicio de Oncología Médica.
- ❖ De todos los pacientes que reciben Trastuzumab, el 100% de ellos son mujeres, el 38.16% de ellas tienen un tiempo de tratamiento de 1 a 3 meses y el 39.47 % del total están en una edad de 41 a 50 años.
- ❖ De los 11 esquemas terapéuticos; el esquema 5 lo reciben 56.58 % (Trastuzumab monoterapia).
- ❖ El gasto real que generó el consumo de Trastuzumab durante el periodo de estudio fue de S/. 3, 937,100.44 nuevos soles, y a la vez originó un ahorro de S/. 491,079.99 nuevos soles lo que corresponde al 12,47%.
- ❖ La cantidad de formas farmacéuticas de Trastuzumab utilizadas por la UMO fue de 598 que generaron 93 remanentes durante el periodo de estudio, lo que equivale al 15,55%.
- ❖ La cantidad de personas que se encuentran con buena calidad de vida relacionada a su salud con el tratamiento con Trastuzumab es de 42 personas, lo que equivale al 55% de la población de estudio.

IX. RECOMENDACIONES

- ❖ Realizar la atención farmacéutica a cada uno de los pacientes que reciben Trastuzumab, explicándoles todas las ventajas, beneficios y poniendo énfasis en sus interacciones y los cuidados que deben tener antes, durante y después de los tratamientos.
- ❖ Fomentar la intervención del Químico Farmacéutico en todo el proceso de la quimioterapia y en cada nivel, desde el acondicionamiento del paciente hasta el final de su tratamiento, interactuando con los diferentes profesionales para brindarles una mejor calidad de vida.
- ❖ Realizar investigaciones periódicas, prospectivas y retrospectivas, que puedan incluir indicadores no evaluados en el presente estudio e implementar las recetas automatizadas para evitar errores de dosificación en los preparados quimioterápicos con Trastuzumab en la UMO para ellos es necesario la elaboración e implementación de un manual de Buenas Prácticas de Elaboración de Preparados.
- ❖ Realizar estudios de costo/efectividad de Trastuzumab y otros anticuerpos monoclonales en los diferentes servicios del HNGAI.
- ❖ Realizar estudios periódicos evaluando la calidad de vida relacionadas a su salud de los pacientes que reciben tratamiento con Trastuzumab y/o otros medicamentos biológicos.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kim SJ *et al.* Antibody Engineering for the Development of Therapeutic Antibodies. *Mol. Cells* 2005, Pág. 7-29.
2. Janeway CA *et al.* Inmunobiología. El sistema Inmunitario en condiciones de salud y enfermedad. Ed. Masson. Madrid, 2000.
3. Brekke O, Sandlie I. Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. *Nature Reviews, Drug Discovery* 2003; Pág. 52-62.
4. FDA: U.S. Food and drug administration. [En línea] Consulta mayo 2015. Disponible en <http://www.fda.gov/default.htm>.
5. Treish I, Schwartz R, Lindley C. Pharmacology and therapeutic use of trastuzumab in breast cancer. *Am J Health-Syst Pharm* 2000; Pág. 2063-2076.
6. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA *et al.* Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; Pág. 707-712.
7. Pastorino U, Sozzi G, Miozzo M *et al.* Genetic changes in lung cancer. *J Cell Biochem* 1993; Pág. 237-248
8. Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A *et al.* Evaluation of immunoreactivity for erbB-2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. *Cancer Res* 1991; Pág. 1034-1038.
9. Press MF, Pike MC, Hung G *et al.* Amplification and overexpression of HER-2/neu in carcinomas of the salivary gland: correlation with poor prognosis. *Cancer Res* 1994, Pág. 5675-5682.
10. Albanell J, Bellmunt J, Molina R *et al.* Node-negative breast cancers with p53 (-)/HER2-neu (-) status may identify women with very good prognosis. *Anticancer Res* 1996, Pág. 1027-1032.

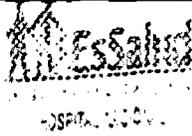
11. Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* 2007, Pág. 1-17.
12. Weiner LM, Adams GP. New approaches to antibody therapy. *Oncogene* 2000, Pág. 6144-6151.
13. Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 2000, Pág. 443-446.
14. Gennari R, Menard S, Fagnoni F *et al.* Pilot study of the mechanism of action of preoperative trastuzumab in patients with primary operable breast tumors overexpressing HER2. *Clin Cancer Res* 2004, Pág. 5650-5655.
15. Roche Inc. Herceptin insert. Carpinteria, CA: Dako Corp; 2015.
16. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D *et al.* Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; Pág. 2639-2648.
17. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J *et al.* Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185 HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neuoverexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996, Pág. 737-744.
18. Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S *et al.* Addition of Herceptin (humanized anti-HER2 antibody) to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+/MBC) markedly increases anticancer activity: a randomized, multinational controlled Phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1998.
19. Osoba D, Robert N, Frankel C *et al.* Effect of Herceptin (trastuzumab) combined with first-line chemotherapy (chemo) on health-related quality of life (HRQL) in patients (PTS) with HER2 overexpressing metastatic breast cancer (MBC). *Breast Cancer Res Treat.* 1998, Pág. 320 (Abstract).

- 20.** Hancock MC, Langton BC, Chan T *et al.* A monoclonal antibody against the c-erbB-2 protein enhances the cytotoxicity of cis-diamminedichloroplatinum against human breast and ovarian tumor cell lines. *Cancer Res.* 1991, Pág. 4575-4580.
- 21.** Treish I, Schwartz R and Lindley C. Pharmacology and Therapeutic Use of Trastuzumab in Breast Cancer. *American Journal of Health-System Pharmacy.* [en línea]. Consulta Setiembre 2015. Disponible en http://www.medscape.com/viewarticle/406926_7.
- 22.** Carter P, Presta L, Gorman CM, *et al.* HM. Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. *PNAS* 1992, Pág. 4285–4289.
- 23.** Roche 2014. Herceptin product monograph. Macclesfield, Cheshire, UK: Gardiner-Caldwell Communications Ltd.
- 24.** Baselga J, Mendelsohn J. Receptor blockade with monoclonal antibodies as anti-cancer therapy. *Pharmacology Therapy* 1994, Pág. 127–154.
- 25.** Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, Baughman S, Benz CC, Dantis L *et al.* Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1996, Pág. 737–744.
- 26.** Pegram MD, Lipton A, Hayes DF, Weber BL, Baselga JM, Tripathy D *et al.* Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/ neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/ neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *Journal of Clinical Oncology* 1998, Pág. 2659-2671.
- 27.** Pegram M, Hsu S, Lewis G, Pietras R, Beryt M, Sliwkowski M *et al.* Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. *Oncogene* 1999, Pág. 2241–2251.

- 28.** Pegram MD, Lopez A, Konecny G, Slamon DJ. Trastuzumab and chemotherapeutics: drug interactions and synergies. *Seminars in Oncology* 2000, Pág. 21–25.
- 29.** Kurian A, Newton R, Gaw A, Arai S, Ortiz R, Garber A. A Cost-Effectiveness Analysis of Adjuvant Trastuzumab Regimens in Early HER2/neu –Positive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 25 (Febrero 2010), 2007, Pág. 634-641. [En línea] Consultado 10 de agosto del 2015. Disponible en <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/full/25/6/634>.
- 30.** Garrison L, Lubeck D, Lalla D, Paton V, Dueck A, Pérez E. Cost-Effectiveness Analysis of Trastuzumab in the Adjuvant Setting for Treatment of HER2-Positive Breast Cancer. *Cancer*, 2007, Pág. 489-498.
- 31.** Carlson RW, Anderson BO, Bensinger W *et al.* Update: NCCN practice guidelines for the treatment of breast cancer. *Oncology*. 1999, Pág. 41-66.
- 32.** Norton L, Slamon D, Leyland-Jones B *et al.* Overall survival (OS) advantage to simultaneous chemotherapy (CRx) plus the humanized anti-HER2 monoclonal antibody Herceptin (H) in HER2-overexpressing (HER2+) metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1999 (Abstract).
- 33.** Seidman AD, Hudis CA, Albanel J *et al.* Dose-dense therapy with weekly 1-hour paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998, Pág. 3353-3361.
- 34.** Perez EA, Irwin DH, Patel R *et al.* A large Phase II trial of paclitaxel administered as a weekly one hour infusion in patients with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1999, (Abstract).
- 35.** Fornier M, Seidman AD, Esteva FJ *et al.* Weekly (W) Herceptin (H) + 1 hour Taxol (T): Phase II study in HER2 overexpressing (H2+) and non-overexpressing (H2-) metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1999 (Abstract).
- 36.** Lieberman G, Burchmore MJ, Ferhenbacher L *et al.* Health related quality of life (HRQL) of patients with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer (MBC) treated with Herceptin (Trastuzumab) as a single agent. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1999, (Abstract).

- 37.** Norton L, Slamon D, Leyland-Jones B *et al.* Herceptin plus chemotherapy in the treatment of breast cancer. Paper presented at Ninth International Congress on Anti-Cancer Treatment. Paris, France; 1999.
- 38.** Tokuda Y, Watanabe T, Omura Y *et al.* Dose escalation and pharmacokinetic study of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 1999, Pág. 1419-1425.
- 39.** Perry CM, Wiseman LR. Trastuzumab. *BioDrugs.* 1999, Pág. 129-135.
- 40.** Singal PI, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1998, Pág. 900-905.
- 41.** Petit AM, Rak J, Hung M-C *et al.* Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo. Angiogenic implications for signal transduction therapy of solid tumors. *Am J Pathol.* 1997, Pág. 1523-1530.
- 42.** Pegram M. Trastuzumab. *BioDrugs.* 1999, Pág. 136-138.
- 43.** FDA, Trastuzumab Product Approval Information - Licensing Action 25/04/2015. En línea] Consultado 23 de Julio del 2015. Disponible en <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm091360.pdf>.
- 44.** Hudis C, Seidman A, Paton V *et al.* Characterization of cardiac dysfunction observed in the Herceptin (trastuzumab) clinical trials. *Breast Cancer Res Treat.* 1998, (Abstract).
- 45.** Roche PC, Ingle JN. Increased HER2 with U.S. Food and Drug Administration-approved antibody. *J Clin Oncol.* 1999, Pág. 434 (Letter).

ANEXO 3
HOJA DE PROGRAMACION EN LA UMO DE PREPARACION DE
QUIMIOTERAPIA PARA PACIENTES HOSPITALIZADOS DE
ONCOLOGIA MÉDICA.



UNIDAD DE NEÓPLASIAS ONCOLÓGICAS
 -OSPITAL ESCUELA
 SERVICIO: *Oncología - Neos*

PROGRAMACION DE PREPARADOS ONCOLÓGICOS

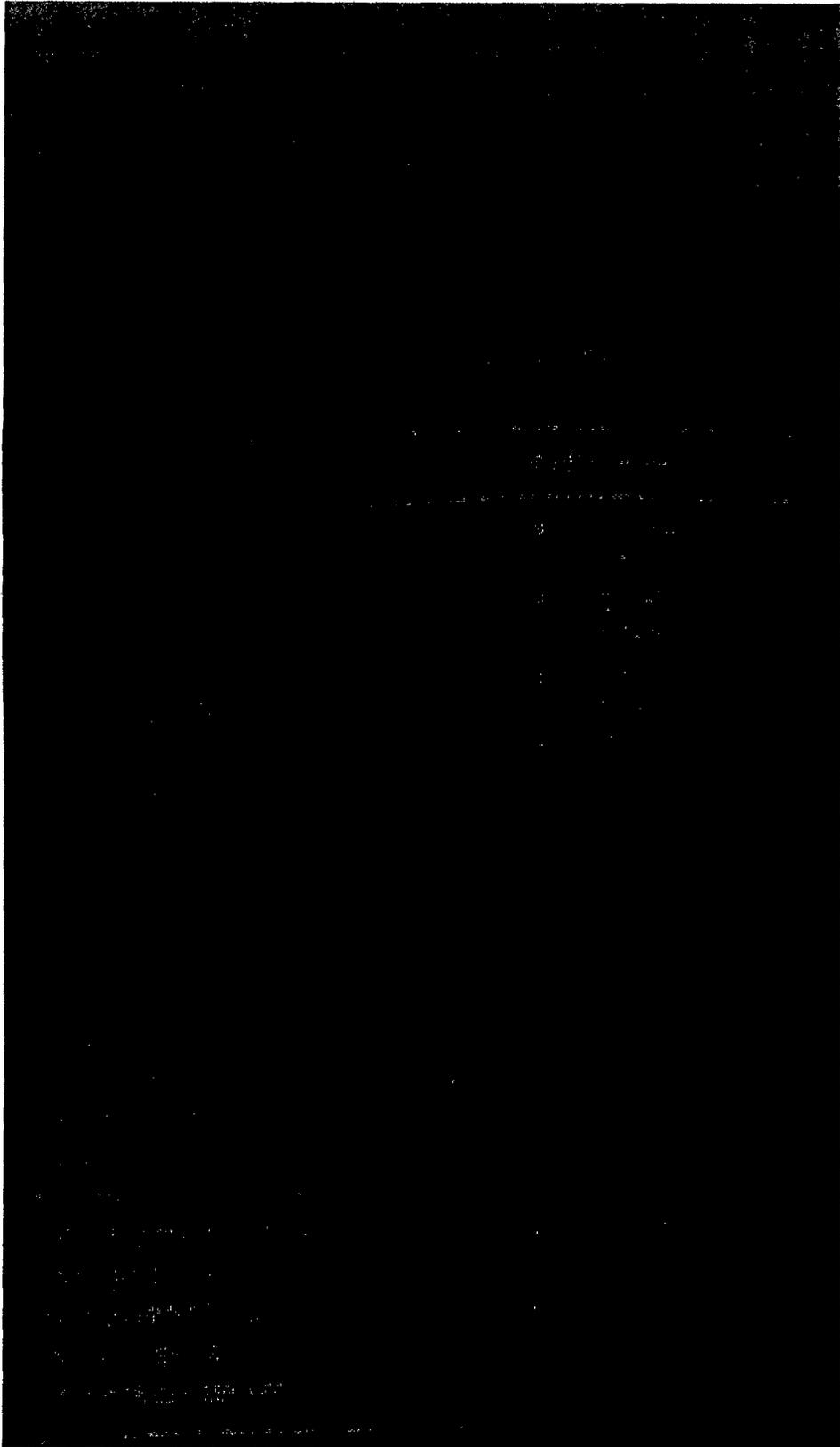
FECHA: *Viernes 22 de Noviembre 2013* T. PAC: *Norman*

- ONCO 429 TSE/MED 2 4290
- ONCO 430 FEMATO - 4295
- NEOPLASIA 431 OSO/MED 3 4290
- NEFRO 432 TO/MED 1 4290
- MEDS 433 LES/PEO 4301

PACIENTE	EDAD	DIAGNÓSTICO	DOSES DE MED	T	CI	OBSERV.	REF AMP
Nombre	Sexo	Fecha	Medicamento	Via	Frecuencia		
<i>05-783 Miravalles Maricela Julia</i>	<i>F</i>	<i>19</i>	<i>100mg/m² / 1'</i>	<i>TRZ 300</i>	<i>DEX 500</i>	<i>EV 24H</i>	<i>Comunicación EC-IV</i>
			<i>400mg/m² / 1'</i>	<i>LEV 700</i>	<i>DEX 250</i>	<i>EV 24H</i>	
			<i>400mg/m² / 1'</i>	<i>SFU 760</i>	<i>NaCl 6750</i>	<i>EV 14H</i>	
			<i>2400mg/m² / 1²</i>	<i>SFU 4560</i>	<i>NaCl 10000</i>	<i>EV 14H</i>	
<i>02-774 Castro Buitos Luis</i>	<i>M</i>	<i>15</i>	<i>85mg/m² / 1'</i>	<i>OXAL 129</i>	<i>DEX 500</i>	<i>EV 24H</i>	<i>Adenocarcinoma Tubular Mx</i>
			<i>200mg/m² / 1²</i>	<i>LEV 300</i>	<i>DEX 250</i>	<i>EV 24H</i>	<i>de uba. Sigmoides</i>
			<i>400mg/m² / 1²</i>	<i>SFU 600</i>	<i>NaCl 250</i>	<i>EV 14H</i>	<i>EC-III</i>
			<i>600mg/m² / 1²</i>	<i>SFU 900</i>	<i>NaCl 500</i>	<i>EV 16 24H</i>	
<i>07-288 Vargas Balluena Nancy</i>	<i>F</i>	<i>16</i>	<i>75mg/m² / 1'</i>	<i>CTX 120</i>	<i>NaCl 700</i>	<i>EV 24H</i>	<i>Adenocarcinoma de Uterina</i>
			<i>75mg/m² / 1'</i>	<i>DEX 120</i>	<i>NaCl 250</i>	<i>EV 24H</i>	<i>metast. gangliones EC-III-B</i>
			<i>750mg/m² / 1⁵</i>	<i>SFU 750</i>	<i>NaCl 500</i>	<i>EV 24H</i>	
<i>08-782 Benavides Conzaga delia</i>	<i>F</i>	<i>18</i>	<i>60mg/m² / 1'</i>	<i>TRZ 420</i>	<i>NaCl 500</i>	<i>EV 14H</i>	<i>carcinoma ductal infiltrante</i>
			<i>45mg/m² / 1'</i>	<i>NVL 850</i>	<i>NaCl 100</i>	<i>EV 30'</i>	<i>de mama derecha EC-III-C</i>

4

ANEXO 4
HOJA DE INGRESO DE MEDICAMENTOS COMO AHORRO O
DEVOLUCIONES EN LA UMO



ANEXO 5

HOJA DE CONSUMO DE TRASTUZUMAB, OBTENIDA DEL SISTEMA DE GESTION HOSPITALARIA.

ESSALUD

R. N. GUILLERMO ALONSO

CONSUMO DE MEDICAMENTO POR PACIENTES

Página 1 1

Fecha: 19/01/2014

Hora: 13:14:26

Programa: FASE1240

SISTEMA DE FARMACIA 12

FARMACIA CITOSTATICOS

del: 31/01/2013 al: 31/12/2013

MEDICAMENTO: TRASTUZUMAB 440 mg

Autopreparado T.A. Apellidos y Nombres

Dosim.

Fecha Desp

P.B. Cantidad

Servicio

Registro de la Atención

Montos(\$.)

Autopreparado	T.A. Apellidos y Nombres	Dosim.	Fecha Desp	P.B.	Cantidad	Servicio	Registro de la Atención	Montos(\$.)
700202041V1V005	23 AGUILAR VILLARDEL VILMA CAMPE	6891200	31/08/2013	5426.5	1.00	AGI ONCOLOGIA	26889 ALARCÓN RUIZAS ASHLEY	5426.50
700202041V1V005	23 AGUILAR VILLARDEL VILMA CAMPE	6891201	22/08/2013	5426.5	1.00	AGI ONCOLOGIA	26889 ALARCÓN RUIZAS ASHLEY	5426.50
700202041V1V005	23 AGUILAR VILLARDEL VILMA CAMPE	6891202	12/09/2013	5422.1	1.00	AGI ONCOLOGIA	26889 ALARCÓN RUIZAS ASHLEY	5422.09
700202041V1V005	23 AGUILAR VILLARDEL VILMA CAMPE	6891203	03/10/2013	5422.1	1.00	AGI ONCOLOGIA	26889 ALARCÓN RUIZAS ASHLEY	5422.07
700202041V1V005	23 AGUILAR VILLARDEL VILMA CAMPE	7017937	24/10/2013	5417.5	1.00	AGI ONCOLOGIA	26889 ALARCÓN RUIZAS ASHLEY	5417.54
700202041V1V005	23 AGUILAR VILLARDEL VILMA CAMPE	7143972	14/11/2013	5417.5	1.00	AGI ONCOLOGIA	26889 ALARCÓN RUIZAS ASHLEY	5417.54
700202041V1V005	23 AGUILAR VILLARDEL VILMA CAMPE	7201884	26/12/2013	5416.4	1.00	AGI ONCOLOGIA	26889 ALARCÓN RUIZAS ASHLEY	5416.33
341025044B1N013	00 ALFARO BALLEW DE BENITEZ MARIA	4426040	11/03/2013	5353.9	1.00	AGI ONCOLOGIA	26889 ALARCÓN RUIZAS ASHLEY	5353.87
341025044B1N013	00 ALFARO BALLEW DE BENITEZ MARIA	6470670	02/04/2013	5353.9	1.00	AGI ONCOLOGIA	26889 ALARCÓN RUIZAS ASHLEY	5353.87
341025044B1N013	00 ALFARO BALLEW DE BENITEZ MARIA	6426031	14/04/2013	5349.4	1.00	AGI ONCOLOGIA	26889 ALARCÓN RUIZAS ASHLEY	5349.43
341025044B1N013	00 ALFARO BALLEW DE BENITEZ MARIA	6337876	08/08/2013	5426.5	1.00	AGI ONCOLOGIA	26889 ALARCÓN RUIZAS ASHLEY	5426.50
341025044B1N013	00 ALFARO BALLEW DE BENITEZ MARIA	6337876	12/09/2013	5422.1	1.00	AGI ONCOLOGIA	26889 ALARCÓN RUIZAS ASHLEY	5422.09
341025044B1N013	00 ALFARO BALLEW DE BENITEZ MARIA	6337876	23/10/2013	5417.5	1.00	AGI ONCOLOGIA	26889 ALARCÓN RUIZAS ASHLEY	5417.54
341025044B1N013	00 ALFARO BALLEW DE BENITEZ MARIA	6337877	09/12/2013	5416.5	1.00	AGI ONCOLOGIA	26889 ALARCÓN RUIZAS ASHLEY	5416.75
600410044B1N008	00 ALFARO IBARRA MIRIAM VERONICA	6681636	17/05/2013	5369.4	2.00	AGI ONCOLOGIA	10407 SALAS SANCHEZ JORGE	11016.86
600410044B1N008	00 ALFARO IBARRA MIRIAM VERONICA	6375764	07/06/2013	5369.4	1.00	AGI ONCOLOGIA	10407 SALAS SANCHEZ JORGE	5369.43
600410044B1N008	00 ALFARO IBARRA MIRIAM VERONICA	6710309	28/06/2013	5369.4	1.00	AGI ONCOLOGIA	10407 SALAS SANCHEZ JORGE	5369.43
600410044B1N008	00 ALFARO IBARRA MIRIAM VERONICA	6666702	19/07/2013	5449.0	1.00	AGI ONCOLOGIA	10407 SALAS SANCHEZ JORGE	5449.54
600410044B1N008	00 ALFARO IBARRA MIRIAM VERONICA	6749613	02/07/2013	5422.1	1.00	AGI ONCOLOGIA	10407 SALAS SANCHEZ JORGE	5422.07
600410044B1N008	00 ALFARO IBARRA MIRIAM VERONICA	6749614	23/09/2013	5422.1	1.00	AGI ONCOLOGIA	10407 SALAS SANCHEZ JORGE	5422.09
600410044B1N008	00 ALFARO IBARRA MIRIAM VERONICA	7117414	18/10/2013	5416.7	1.00	AGI ONCOLOGIA	10407 SALAS SANCHEZ JORGE	5416.74
600410044B1N008	00 ALFARO IBARRA MIRIAM VERONICA	7117415	08/11/2013	5417.5	1.00	AGI ONCOLOGIA	10407 SALAS SANCHEZ JORGE	5417.54
600410044B1N008	00 ALFARO IBARRA MIRIAM VERONICA	7117415	22/11/2013	5416.8	1.00	AGI ONCOLOGIA	10407 SALAS SANCHEZ JORGE	5416.76
600410044B1N008	00 ALFARO IBARRA MIRIAM VERONICA	7263540	26/12/2013	5416.8	1.00	AGI ONCOLOGIA	10407 SALAS SANCHEZ JORGE	5416.76
660911044B1E003	01 ALIAGA BALLESTEROS ELIZABETH A	6203353	14/01/2013	5633.9	1.00	AGI ONCOLOGIA	24491 FRYDMAN PANTO JAIQUE B	5633.89
660911044B1E003	01 ALIAGA BALLESTEROS ELIZABETH A	6111509	07/02/2013	5633.9	1.00	AGI ONCOLOGIA	24491 FRYDMAN PANTO JAIQUE B	5633.89
660911044B1E003	01 ALIAGA BALLESTEROS ELIZABETH A	6392659	28/02/2013	5633.9	1.00	AGI ONCOLOGIA	24491 FRYDMAN PANTO JAIQUE B	5633.89
660911044B1E003	01 ALIAGA BALLESTEROS ELIZABETH A	6443732	23/03/2013	5633.9	1.00	AGI ONCOLOGIA	24491 FRYDMAN PANTO JAIQUE B	5633.89
660911044B1E003	01 ALIAGA BALLESTEROS ELIZABETH A	6617913	22/04/2013	5633.9	1.00	AGI ONCOLOGIA	24491 FRYDMAN PANTO JAIQUE B	5633.89
660911044B1E003	01 ALIAGA BALLESTEROS ELIZABETH A	6724957	13/05/2013	5396.4	1.00	AGI ONCOLOGIA	24491 FRYDMAN PANTO JAIQUE B	5396.43
660911044B1E003	01 ALIAGA BALLESTEROS ELIZABETH A	6327823	03/06/2013	5369.4	1.00	AGI ONCOLOGIA	24491 FRYDMAN PANTO JAIQUE B	5369.43
660911044B1E003	01 ALIAGA BALLESTEROS ELIZABETH A	6707876	28/06/2013	5349.4	1.00	AGI ONCOLOGIA	24491 FRYDMAN PANTO JAIQUE B	5349.43
660911044B1E003	01 ALIAGA BALLESTEROS ELIZABETH A	6194472	13/07/2013	5449.0	1.00	AGI ONCOLOGIA	24491 FRYDMAN PANTO JAIQUE B	5449.76
660911044B1E003	01 ALIAGA BALLESTEROS ELIZABETH A	6749441	07/08/2013	5426.5	1.00	AGI ONCOLOGIA	24491 FRYDMAN PANTO JAIQUE B	5426.54
660911044B1E003	01 ALIAGA BALLESTEROS ELIZABETH A	7004776	13/09/2013	5422.1	1.00	AGI ONCOLOGIA	24491 FRYDMAN PANTO JAIQUE B	5422.09
660911044B1E003	01 ALIAGA BALLESTEROS ELIZABETH A	7114771	17/10/2013	5416.7	1.00	AGI ONCOLOGIA	24491 FRYDMAN PANTO JAIQUE B	5416.74
660911044B1E003	01 ALIAGA BALLESTEROS ELIZABETH A	7164442	14/11/2013	5417.5	1.00	AGI ONCOLOGIA	24491 FRYDMAN PANTO JAIQUE B	5417.54
660911044B1E003	01 ALIAGA BALLESTEROS ELIZABETH A	7249079	06/12/2013	5416.8	1.00	AGI ONCOLOGIA	24491 FRYDMAN PANTO JAIQUE B	5416.74
660911044B1E003	01 ALIAGA BALLESTEROS ELIZABETH A	7249079	27/12/2013	5416.4	1.00	AGI ONCOLOGIA	24491 FRYDMAN PANTO JAIQUE B	5416.39
500202040BFA001	07 ANSED QUIMIELA DE ANSED ALINA	6070759	02/01/2013	5633.9	1.00	AGI ONCOLOGIA	26889 ALARCÓN RUIZAS ASHLEY	5633.89
500202040BFA001	07 ANSED QUIMIELA DE ANSED ALINA	6234874	10/01/2013	5633.9	1.00	AGI ONCOLOGIA	26889 ALARCÓN RUIZAS ASHLEY	5633.89
500202040BFA001	07 ANSED QUIMIELA DE ANSED ALINA	6234875	21/02/2013	5633.9	1.00	AGI ONCOLOGIA	26889 ALARCÓN RUIZAS ASHLEY	5633.89
570910444B1A003	08 ARBAIZA LINARES DE CABILLO ROS	6173324	27/01/2013	5633.9	1.00	AGI ONCOLOGIA	10407 SALAS SANCHEZ JORGE	5633.89
570910444B1A003	08 ARBAIZA LINARES DE CABILLO ROS	6173324	12/02/2013	5633.9	1.00	AGI ONCOLOGIA	10407 SALAS SANCHEZ JORGE	5633.89
570910444B1A003	08 ARBAIZA LINARES DE CABILLO ROS	6357652	02/04/2013	5633.9	1.00	AGI ONCOLOGIA	10407 SALAS SANCHEZ JORGE	5633.89
570910444B1A003	08 ARBAIZA LINARES DE CABILLO ROS	6173324	23/04/2013	5633.9	1.00	AGI ONCOLOGIA	10407 SALAS SANCHEZ JORGE	5633.89
570910444B1A003	08 ARBAIZA LINARES DE CABILLO ROS	6617772	11/04/2013	5369.4	1.00	AGI ONCOLOGIA	10407 SALAS SANCHEZ JORGE	5369.43
570910444B1A003	08 ARBAIZA LINARES DE CABILLO ROS	6617773	02/07/2013	5633.9	1.00	AGI ONCOLOGIA	10407 SALAS SANCHEZ JORGE	5633.89

ANEXO 6 CUESTIONARIO EORTC QLQ-C30



EORTC QLQ-C30 (version 3)

Estamos interesados en conocer algunas cosas de usted y su salud. Por favor, responda a todas las preguntas personalmente, rodeando con un círculo el número que mejor se aplique a su caso. No hay contestaciones "acertadas" o "desacertadas". La información que nos proporcione será estrictamente confidencial.

Por favor ponga sus iniciales:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Su fecha de nacimiento (día, mes, años):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Fecha de hoy (día, mes, año):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
1. ¿Tiene alguna dificultad para hacer actividades que requieran un esfuerzo importante, como llevar una bolsa de compra pesada o una maleta?	1	2	3	4
2. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo largo?	1	2	3	4
3. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo corto fuera de casa?	1	2	3	4
4. ¿Tiene que permanecer en la cama o sentada en una Silla durante el día?	1	2	3	4
5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, asearse o ir al servicio?	1	2	3	4

DURANTE LA SEMANA PASADA:

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
6. ¿Ha tenido algún impedimento para hacer su Trabajo u otras actividades cotidianas?	1	2	3	4
7. ¿Ha tenido algún impedimento para realizar sus Aficiones u otras actividades de ocio?	1	2	3	4
8. ¿Tuvo asfixia?	1	2	3	4
9. ¿Ha tenido dolor?	1	2	3	4
10. ¿Necesito parar para descansar?	1	2	3	4
11. ¿Ha tenido dificultades para dormir?	1	2	3	4
12. ¿Se ha sentido débil?	1	2	3	4
13. ¿Le ha faltado el apetito?	1	2	3	4
14. ¿Ha tenido nauseas?	1	2	3	4

DURANTE LA SEMANA PASADA:

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
15. ¿Ha vomitado?	1	2	3	4
16. ¿Ha estado estreñida?	1	2	3	4
17. ¿Ha tenido diarrea?	1	2	3	4
18. ¿Estuvo cansada?	1	2	3	4
19. ¿Interfirió algún dolor en sus actividades diarias?	1	2	3	4
20. ¿Ha tenido dificultad en concentrarse en cosas como Leer el periódico o ver la televisión?	1	2	3	4
21. ¿Se sintió nerviosa?	1	2	3	4
22. ¿Se sintió preocupada?	1	2	3	4
23. ¿Se sintió irritable?	1	2	3	4
24. ¿Se sintió deprimida?	1	2	3	4
25. ¿Ha tenido dificultades para recordar cosas?	1	2	3	4
26. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento Médico en su vida familiar?	1	2	3	4
27. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento Médico en sus actividades sociales?	1	2	3	4
28. ¿Le han causado problemas económicos su estado Físico o el tratamiento médico?	1	2	3	4

Por favor en las siguientes preguntas, ponga un círculo en el número del 1 al 7 que mejor se aplique a usted.

29. ¿Cómo valoraría su salud general durante la semana pasada?

1	2	3	4	5	6	7
Pésima						Excelente

30. ¿Cómo valoraría su calidad de vida en general durante la semana pasada?

1	2	3	4	5	6	7
Pésima						Excelente

CONSTANCIA

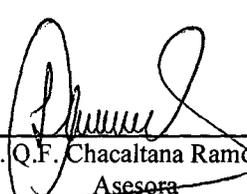
Quien suscribe, Dra. Q.F. Luz Chacaltana Ramos, docente adscrito a la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional "San Luis Gonzaga de Ica", en el Departamento de Químicas Farmacéuticas, en la Cátedra de Bioquímica.

Hace constar mediante la presente que he revisado como asesora principal el informe final de la tesis titulada:

“CARACTERIZACIÓN Y VALORACIÓN DE LA TERAPIA CON TRASTUZUMAB EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA HER-2 POSITIVO DEL HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN, LIMA.”

Presentado por el Egresado: Josefh Kenyo Laura Laura; Bachiller de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional San Luis Gonzaga de Ica y lo cual declaro apto para ser presentado a la dirección de investigación.

Ica, 29 de septiembre del 2015.


Dra. Q.F. Chacaltana Ramos Luz
Asesora

CONSTANCIA

Quien suscribe, Q.F. Grabiela Leona Lucia, Químico Farmacéutico encargada de la Unidad de Mezclas Oncológicas del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima.

Hace constar mediante la presente que he revisado como Co-asesora el informe final de la tesis titulada:

“CARACTERIZACIÓN Y VALORACIÓN DE LA TERAPIA CON TRASTUZUMAB EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA HER-2 POSITIVO DEL HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN, LIMA.”

Presentado por el Egresado: Josefina Kenyo Laura Laura; Bachiller de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional San Luis Gonzaga de Ica y lo cual declaro apto para ser presentado a la dirección de investigación.

Ica, 29 de septiembre del 2015.

29
LUCIA GRABIELA LEONA
QUÍMICO FARMACÉUTICO ASISTENTE
C.O.F.P. 09448
RED ASISTENCIAL ALMENARA
LUCIA
Asesora

CONSTANCIA

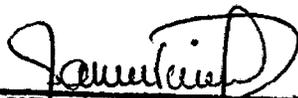
Quien suscribe, Q.F. Vela Villegas Laura, Químico Farmacéutico encargados de la Unidad de Mezclas Oncológicas del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima.

Hace constar mediante la presente que he revisado como Co-asesora el informe final de la tesis titulada:

“CARACTERIZACIÓN Y VALORACIÓN DE LA TERAPIA CON TRASTUZUMAB EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA HER-2 POSITIVO DEL HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN, LIMA.”

Presentado por el Egresado: Josefh Kenyo Laura Laura; Bachiller de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional San Luis Gonzaga de Ica y lo cual declaro apto para ser presentado a la dirección de investigación.

Ica, 29 de septiembre del 2015.


LAURA VELA VILLEGAS
QUÍMICO FARMACÉUTICO ASISTENTE
C.O.F.P. 12421
RED ASISTENCIAL ALMENARA
