



UNIVERSIDAD DE BELGRANO

# Las tesis de Belgrano

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales  
Carrera Farmacia

Caracterización de la toxicidad a Trastuzumab y Docetaxel en pacientes mujeres con cáncer de mama de un Hospital universitario de alta complejidad: su implicancia en los Re-ingresos hospitalarios

N° 869

Eugenia Gamaleri

Tutora: Ana Fajreldines

Departamento de Investigaciones

Fecha defensa de tesina: 24 de septiembre de 2015

Universidad de Belgrano  
Zabala 1837 (C1426DQ6)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina  
Tel.: 011-4788-5400 int. 2533  
e-mail: [invest@ub.edu.ar](mailto:invest@ub.edu.ar)  
url: <http://www.ub.edu.ar/investigaciones>

## **Agradecimientos**

A mis padres que me permitieron realizar mis estudios, y me acompañaron en todo momento.

A mi hermana por su compañerismo y sobre todo por tenerme tanta paciencia.

A la Dra. Ana Fajreldines, por guiarme en la realización de este trabajo, por brindarme su apoyo, su tiempo y conocimientos.

A mis amigas por ser incondicionales para con mi persona, por estar conmigo siempre y por ser como son.

A la Dra. Gabriela Naranjo por su ayuda y apoyo durante estos 5 años.

También agradezco a todos los docentes que me han ayudado a lo largo de este tiempo, gracias por su enseñanza, paciencia, apoyo y comprensión. En especial a mi profesora de secundario, Fabiana Sanchez.

Y a todos aquellos que con una palabra de aliento me dieron fuerzas para lograrlo.

# INDICE

## Resumen

	7
<b>I. Introducción</b>	
	8-9
<b>II. Objetivos generales y específicos</b>	
2.1 Objetivo general	
2.2 Objetivos específicos	
	10
<b>III. Antecedentes</b>	
	11
<b>IV. Marco teórico</b>	

## Introducción a la Farmacovigilancia y al cáncer de mama

4.1 Concepto de Farmacovigilancia	
4.2 Metodología de la Farmacovigilancia	
4.3 Principios generales	
4.4 El sistema de notificación	
4.5 Organización de un sistema de notificación	
4.6 Servicio de información de medicamentos	
4.7 Notificaciones	
4.8 Codificación y registro de datos	
4.9 Base de datos de Farmacovigilancia	
4.10 Evaluación de las notificaciones	
4.11 Determinación de causalidad	
4.12 Algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de una RAM	
	12-21

## Farmacovigilancia en Tratamientos de Cáncer

4.13	¿Por qué Farmacovigilancia en tratamientos de cáncer?
4.14	¿Por qué Farmacovigilancia en cáncer de mama?
4.15	Mortalidad por cáncer de mama

## Cáncer

- 4.16 ¿Qué es el cáncer?
- 4.17 ¿Cómo se origina?
- 4.18 ¿Qué es el cáncer de mama?
- 4.19 Estructura normal de los senos
- 4.20 El sistema (linfático) linfático de la mama
- 4.21 Tipos de cáncer de mama
- 4.22 Cáncer de mama Receptor HER2 positivo
- 4.23 Familia de receptores del factor de crecimiento (EGFR)
- 4.24 Receptor HER 2
- 4.25 Ruta de señalización HER 2

30-38

## Trastuzumab

- 4.26 Trastuzumab
- 4.27 Mecanismo de acción Trastuzumab
- 4.28 Indicaciones terapéuticas
- 4.29 Vías de administración:
- 4.30 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
- 4.31 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
- 4.32 Reacciones adversas
- 4.33 Descripción de las reacciones adversas seleccionadas
- 4.34 Eficacia clínica y seguridad
- 4.35 Lista de excipientes

39-51

## Docetaxel

- 4.36 Descripción
- 4.37 Composición
- 4.38 Mecanismo de acción
- 4.39 Indicaciones
- 4.40 Posología
- 4.41 Efectos adversos
- 4.42 Descripción de las reacciones adversas seleccionadas de cáncer de mama en monoterapia.
- 4.43 Precauciones adicionales de empleo en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama.
- 4.44 Combinación con Trastuzumab
- 4.45 Descripción de las reacciones adversas seleccionadas de cáncer de mama en combinación con Trastuzumab.

4.46	Eficacia y seguridad clínica	
4.47	Advertencias	
4.48	Efectos farmacodinámicos	
4.49	Propiedades farmacocinéticas	
4.50	Lista de excipientes	
4.51	Advertencia sobre excipientes	

52-62

## **V. Hipótesis**

63

## **VI. Materiales y métodos**

63-64

## **VII. Resultados**

65-91

## **VIII. Discusión**

92

## **IX. Conclusión**

93

## **X. Glosario**

94

## **XI. Anexos**

### **Anexo N° 1**

- Gestión de las notificaciones
- Formas de envío de notificaciones
- Análisis y gestión de riesgos
- Manejo de datos
- Cuantificación y evaluación de los riesgos
- Gestión de los riesgos
- Prevención de riesgos

- Evaluación del sistema de Farmacovigilancia
- Funciones y responsabilidades

95-101

## **Anexo N° 2**

- Terapias biológicas

102

## **Anexo N° 3**

- Bultos en los senos: tumores benignos
- Tipos menos comunes de cáncer de mama
- ¿Cuáles son los factores de riesgo para el cáncer de mama?
- Diagnóstico Cáncer de mama
- Estudio células cancerosas
- Estadificación
- ¿Cómo se disemina el cáncer en el cuerpo?
- Estadios Cáncer de mama

103-117

## **Anexo N°4**

- Incompatibilidades
- Periodo de validez
- Precauciones especiales de conservación
- Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

118

## **Anexo N° 5:**

- Planta de tejo
- Incompatibilidades
- Período de validez
- Precauciones especiales de conservación
- Período de eficacia y almacenamiento:
- Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

119-121

## **XII. Bibliografía**

122-125

## Resumen

Las reacciones adversas a medicamentos son fuente de morbi-mortalidad relevante. El grupo de fármacos anticancerígenos por sus características letales debe ser monitorizado bajo un sistema de vigilancia activa para poder intervenir rápidamente y evitar toxicidad letal que ponga en riesgo la supervivencia del paciente con enfermedades neoplásicas.

Objetivo: analizar las reacciones adversas a Trastuzumab y a Docetaxel en pacientes con cáncer de mama de un hospital universitario.

Materiales y métodos: estudio retrospectivo, observacional y longitudinal de pacientes con cáncer de mama que han consultado a un hospital universitario de Pilar, desde el año 2003-2014.

Resultados: se analizaron un total de 118 pacientes con cáncer de mama, 100% de mujeres. Se halló una media de RAM de 7,75 en esquema con Trastuzumab, 4,68 en esquemas con Docetaxel y 9,8 en esquemas con los dos fármacos ( $p < 0,05$  en los tres casos). Los tipos de RAM fueron comparables a las fichas técnicas siendo las infecciones y la leucopenia y neutropenia uno de los dominios más frecuentes en los dos esquemas y las RAM relacionadas a la infusión en el caso de Docetaxel. Las variables asociadas a la aparición de RAM fueron: presencia de mucositis y neutropenia febril, edad superior a 50 años y presencia de deterioro renal.

## I. Introducción

Los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar y combatir las enfermedades, sin embargo, pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas de los fármacos son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible de enfermedad, discapacidad o incluso muerte (National Cancer Institute at the National Institute of Health, 2014).

En algunos países, estos efectos figuran entre las diez causas principales de mortalidad. Al margen del riesgo que represente cada producto, en ocasiones hay pacientes que presentan una sensibilidad particular e impredecible a determinados medicamentos que responden a factores genéticos, idiosincráticos, etc. Además cuando se prescriben varios fármacos existe el riesgo de que entre ellos se establezcan interacciones perjudiciales tanto dinámicas como cinéticas, o interacciones fármaco-enfermedad o fármaco-patologías secundarias adquiridas que también son difíciles de valorar. (American Cancer Society, 2014).

Para prevenir o reducir los efectos nocivos para el paciente y mejorar así la Salud Pública, es fundamental contar con un sistema que evalúe y controle la seguridad que ofrece el uso de los medicamentos, lo que en la práctica supone tener en marcha un sistema bien organizado de Farmacovigilancia.

La Farmacovigilancia es un elemento clave para que los sistemas de reglamentación farmacéutica, la práctica clínica y los programas de Salud Pública resulten eficaces.

Una vez comercializado el fármaco, deja atrás la garantía científica que muestran los ensayos clínicos para convertirse legalmente en un producto de consumo público. Lo más frecuente es que al momento de la comercialización, solo se hayan comprobado la eficacia y la seguridad a corto plazo del medicamento en un pequeño número de personas cuidadosamente seleccionadas. En ocasiones son apenas 500, y rara vez superan los 5000 pacientes, quienes han recibido el fármaco antes de su salida al mercado.

Por tal razón es fundamental controlar la seguridad y eficacia que presentan los medicamentos en condiciones masivas de comercialización, especialmente cuando se trata de tratamientos nuevos o todavía poco contrastados desde el punto de vista médico (Organización Mundial de la Salud, 2004)

Por regla general es necesaria una mayor información sobre el uso de fármacos en grupos poblacionales específicos como niños, mujeres embarazadas y ancianos. Así mismo, es necesario conocer los niveles de eficacia y seguridad que ofrece un medicamento en los tratamientos prolongados de administración ininterrumpida en especial cuando se combinan con otros medicamentos. La experiencia demuestra que gran número de reacciones adversas y factores de riesgo no salen a la luz hasta los años posteriores a la comercialización, produciendo un grave daño a la salud y los consecuentes retiros del mercado (Organización Panamericana de la Salud, 2010)

El monitoreo de la seguridad de los medicamentos de uso común es integrante de la práctica clínica en el Hospital del estudio, el personal clínico está informado de los principios de la Farmacovigilancia y ejerce su labor de acuerdo con ello. La formación teórico y práctica del



personal de salud sobre seguridad de los medicamentos, el intercambio de información entre centros nacionales de Farmacovigilancia, la comunicación entre la experiencia clínica en este terreno y la investigación y la política sanitaria son otros tantos elementos que redundan en una mejor atención al paciente.

¿Por qué es necesaria la Farmacovigilancia? Los estudios de investigación de nuevos fármacos se realizan en condiciones ideales; número reducido de pacientes, duración limitada de los estudios, no incluyen grupos especiales (niños, embarazadas, ancianos), solo estudia un fármaco. Una vez que sale al mercado, el fármaco no se administra solo, sino que en conjunto de otros fármacos. Además la información obtenida de los estudios clínicos es incompleta o no hay: reacciones adversas graves e infrecuentes, toxicidad crónica, reacciones adversas que se manifiestan a largo plazo, interacciones farmacológicas (OMS, 2014)

Mientras que en la comercialización, se exponen grandes grupos de personas, con patologías concomitantes, grupos etarios especiales y son tratamientos por largos períodos de tiempo. Por lo tanto, es muy importante para la prevención de efectos adversos, evitar costos económicos asociados a las reacciones adversas. Es importante una vigilancia continua en cada país con sus propias características poblacionales (American Cancer Society, 2014).

Según el Decreto 3/2010 “Reglamento Nacional de Control de los Productos farmacéuticos de Uso Humano” en el Art. 217 dice que es obligación de profesionales sanitarios y directores técnicos de centros asistenciales comunicar todas las sospechas de reacciones adversas de las que tengan conocimiento. Se deberá realizar en los formularios autorizados y el plazo para reacciones adversas graves es 72 horas, para los demás, 30 días.

Hay que notificar todo pero se debe PRIORIZAR:

- a) Efecto adverso grave: muerte o riesgo vital, incapacidad física como secuela, hospitalizaciones (causa o prolongación), anomalías congénitas
- b) Reacciones adversas medicamentosas de medicamentos nuevos en el mercado
- c) Efecto adverso desconocido

El Cáncer es un problema de Salud Pública a escala mundial. La evidencia demuestra que el tratamiento antineoplásico genera efectos adversos con consecuencias graves (23% de invalidez permanentes) siendo la mitad de los mismos prevenibles (Seguridad del Paciente Estándares ISOPP 2008). Existe evidencia que demuestra que algunos medicamentos oncológicos han debido cambiar sus indicaciones luego de haberse implementado la Farmacovigilancia. Por este motivo, en el presente trabajo se estudia la vigilancia farmacológica en pacientes con cáncer de mama tratadas con Trastuzumab y Docetaxel.

## II. Objetivos generales y específicos

### 2.1 Objetivo general:

- Evaluar la toxicidad grave y no grave de Trastuzumab y Docetaxel en pacientes femeninas con cáncer de mama atendidas en un hospital universitario de alta complejidad, de Pilar, Buenos Aires, Argentina.

### 2.2 Objetivos específicos:

- Caracterizar factores epidemiológicos en las pacientes con toxicidad grave y leve-moderada
- Analizar la causalidad de la toxicidad de cada paciente con las dos drogas
- Analizar el tipo de toxicidad, órgano o sistema afectado
- Medir la tasa de mortalidad global en la población estudiada.
- Describir las consecuencias de la toxicidad e relación a la utilización del sistema sanitario

### III. Antecedentes

En el año 2014, Dirican A, Levent F et al. Hicieron un estudio de “*Acute Cardiotoxic Effects of Adjuvant Trastuzumab Treatment and Its Relation to Oxidative Stress*” cuyo objetivo fue evaluar la toxicidad cardiaca aguda del tratamiento con Trastuzumab adyuvante y su posible relación con los cambios en el estrés oxidativo. Este estudio demostró una correlación entre la disminución de la FEVI y el aumento de los productos del estrés oxidativo en pacientes con tratamiento con Trastuzumab adyuvante. (PubMed, 2015)

En el año 2014, Meattini I1, Cecchini S, et al. Hicieron un estudio de “*Cutaneous and cardiotoxicity of concurrent Trastuzumab and adjuvant breast radiotherapy: a single institution series*” el objetivo del análisis fue evaluar la toxicidad cutánea y el corazón del tratamiento concomitante. El Trastuzumab concomitante y la radioterapia fue en general bien tolerado. (PubMed, 2015)

En el año 2014, se hizo un ensayo clínico cuyo patrocinador es Hoffmann-La Roche, “*A Study of Herceptin (Trastuzumab) in Women With Metastatic Breast Cancer*”. En este estudio se evaluó la eficacia y seguridad de Herceptin intravenosa con o sin un taxano para el tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico. (PubMed, 2015).

En el año 2015, Elomrani F, Zine M, Afif M, et al. Hicieron un estudio de “*Management of early breast cancer in older women: from screening to treatment*”, manejo temprano de cáncer de mama en mujeres mayores: desde la detección hasta el tratamiento. Más del 50% de los pacientes con cáncer de mama son 65 años o más, y alrededor de 30% tienen más de 70 años de edad. La mayoría de los ensayos aleatorios no incluyeron mujeres mayores.

Por lo tanto, el tratamiento de cáncer de mama en pacientes de edad avanzada se basa en la gestión proporcionada a las mujeres más jóvenes. Sin importar la edad, el tratamiento debe apuntar a la mejor eficiencia. La edad avanzada en sí no debe ser una limitación al tratamiento. No existen pautas estándar establecidas para los pacientes de edad avanzada. (PubMed, 2015).

## **IV. Marco teórico**

### **Introducción a la Farmacovigilancia y al cáncer de mama**

#### **4.1 Concepto de Farmacovigilancia**

La OMS define a la Farmacovigilancia como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos.

Sus objetivos son:

- Velar por el cuidado y la seguridad de los pacientes en relación con el uso de medicamentos.
- Mejorar la seguridad pública y la seguridad en cuanto al uso de los medicamentos.
- Detectar los problemas relacionados con el uso de los medicamentos y comunicarlos oportunamente.
- Fomentar el uso de los medicamentos en forma segura, racional y más eficaz.
- Promover la comprensión, educación y entrenamiento clínico en materia de Farmacovigilancia, y su efectiva comunicación al público.

Un buen servicio de gestión de la seguridad del medicamento y de Farmacovigilancia es un requisito imprescindible para la detección precoz de los riesgos asociados con medicamentos y la prevención de reacciones adversas a estos. Además, es una ayuda a los profesionales de la salud y a los pacientes para conseguir la mejor relación beneficio/riesgo con una terapia segura y efectiva. La Farmacovigilancia desempeña un papel importante en la toma de decisiones en farmacoterapia, en los aspectos individual, regional, nacional e internacional. (Políticas y procedimientos de la unidad de Farmacovigilancia del Hospital Universitario Austral, 2013 y 2014)

La Farmacovigilancia estudia los efectos indeseados, o reacción adversa a los medicamentos, producidos principal, aunque no exclusivamente, por los fármacos, ya que las incumbencias de esta disciplina se han extendido a hierbas, productos hemoderivados y biológicos, vacunas, errores de medicación, falta de eficacia y otros problemas de calidad. Una reacción adversa a un medicamento es una “reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar alguna función biológica” (OMS). Esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción.

#### **4.2 Metodología de la Farmacovigilancia**

Para desarrollar actividades de Farmacovigilancia se utilizarán diversos métodos:

- Un sistema de notificaciones espontáneas basado en la identificación y detección de las reacciones adversas sospechosas, por parte de los profesionales de la salud en su práctica diaria. Es la metodología utilizada por los centros participantes del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.
- Procedimientos de Farmacovigilancia activa, basados en la recolección sistemática y detallada de datos sobre todos los efectos perjudiciales que pueden ser inducidos por medicamentos en determinados grupos de población. Estos métodos se dividen en dos grandes grupos:
  - sistemas centrados en el medicamento;
  - sistemas centrados en el paciente.
- Estudios epidemiológicos, cuya finalidad es comprobar una hipótesis, es decir, establecer una causalidad entre la presencia de reacciones adversas a los medicamentos y su empleo.

El más difundido de los métodos de Farmacovigilancia es el sistema de notificación espontánea, también conocido como “sistema de notificación con hoja amarilla”. La notificación sistemática de reacciones adversas y su análisis estadístico permanente permite generar una alerta o “señal” sobre el comportamiento de los medicamentos en nuestra población. El éxito o fracaso de cualquier actividad de Farmacovigilancia depende de la notificación de sospechas de reacciones adversas. (Políticas y procedimientos de la unidad de Farmacovigilancia del Hospital Universitario Austral, 2013 y 2014)

#### **4.3 Principios generales**

Una Farmacovigilancia efectiva comprende un conjunto de reglas, procedimientos operativos y prácticas establecidas que han de cumplirse para asegurar la calidad e integridad de los datos obtenidos. Se funda en la recolección de información de eventos adversos espontáneos, es decir, la notificación de casos.

Como la Farmacovigilancia efectiva depende de la contribución de muchas personas con formación muy diversa, para obtener un sistema de Farmacovigilancia coherente es importante desarrollar guías de procedimientos operativos estándares que describan los detalles prácticos del flujo de información. Estas guías deben aclarar y unificar la información sobre:

- ❖ qué constituye un evento adverso notificable;
- ❖ quién debe notificar una observación de sospecha de problemas relacionados con los medicamentos;
- ❖ los procedimientos para el envío o recolección de notificaciones;
- ❖ las rutinas de evaluación, seguimiento y procesamiento de las notificaciones de casos;
- ❖ los procedimientos para el análisis de la información en su conjunto y de los posibles cursos de acción;

- ❖ las buenas prácticas de comunicación;
- ❖ los indicadores que se usarán para medir el progreso del sistema de Farmacovigilancia.

Una buena práctica de Farmacovigilancia consiste en documentar rigurosamente todas las notificaciones, principalmente aquellas que revistan mayor importancia por su seriedad o infrecuencia. Deberá protegerse la confidencialidad de todas las notificaciones, respetando la privacidad de las personas involucradas, tanto de los pacientes como de los notificadores. El proceso de recogida y evaluación de las notificaciones no implica realizar juicios de valor acerca de la práctica médica o farmacéutica. (Políticas y procedimientos de la unidad de Farmacovigilancia del Hospital Universitario Austral, 2013 y 2014)

#### **4.4 El sistema de notificación**

El objetivo más importante de la Farmacovigilancia es la identificación de eventos adversos relacionados con los medicamentos. La observación clínica y la notificación de sospechas de reacciones adversas suelen ser los métodos más rápidos y eficaces para generar alertas (o señales) o hipótesis de causalidad, y también para diseñar estudios específicos de Farmacovigilancia que permitirán conocer el perfil de seguridad de los medicamentos utilizados por la población general y de los destinados a sub-poblaciones específicas. Para que cualquiera de los sistemas de Farmacovigilancia aplicados sea eficaz, todos los profesionales de la salud en contacto con pacientes que consuman medicamentos deben involucrarse en la notificación.

Con el sistema de notificación espontánea, se busca alcanzar mayor seguridad en el uso de los medicamentos mediante la detección rápida de reacciones adversas serias, en especial de los recientemente comercializados, determinando la frecuencia de aparición de efectos adversos, factores predisponentes, relaciones de causalidad e interacciones medicamentosas, y estudiando grupos de población especiales (niños, mujeres embarazadas, personas con insuficiencia renal o hepática, pacientes con HIV, etc.).

Se cumplirá el objetivo desarrollando programas de formación e información para el personal sanitario a fin de estimular su participación activa.

Aprender de la experiencia es propósito fundamental de todo sistema de notificación. La notificación por sí misma no mejora la seguridad; es la respuesta a las notificaciones la que producirá cambios positivos. Lo importante es que un sistema de Farmacovigilancia produzca una respuesta útil que el destinatario perciba, y que no solo justifique los recursos gastados en notificar, sino que motive a las personas y a las instituciones que deben notificar.

Estos procedimientos promueven distintas formas de aprendizaje y de mejoramiento de la seguridad, al generar alertas, difundir experiencias, analizar tendencias de riesgo y perfeccionar el funcionamiento de los sistemas. (Políticas y procedimientos de la unidad de Farmacovigilancia del Hospital Universitario Austral, 2013 y 2014)

#### 4.5 Organización de un sistema de notificación

Para establecer un sistema de notificación de reacciones adversas se necesitan ciertas capacidades, algunas simples y otras más complejas. Es indispensable tener claridad sobre: los objetivos; quién debe notificar; cómo obtener las notificaciones; los mecanismos para recibirlas y manejar los datos; el análisis de expertos; la capacidad de responder a las notificaciones; el método para clasificar los eventos notificados; la capacidad de difundir los hallazgos; la infraestructura técnica y la seguridad de los datos. Para instalar un centro de Farmacovigilancia se necesita:

- *Difusión*: cuando el centro comienza a funcionar en una institución, hay que tener presente que deberán realizarse grandes esfuerzos, sobre todo de difusión, antes de que participe una proporción importante de profesionales.

- *Continuidad administrativa*: cuando un centro forma parte de una organización más amplia, por ejemplo, una unidad de control toxicológico, una farmacia hospitalaria o un comité de seguridad, se debe proporcionar continuidad administrativa, es decir, destinar un profesional que tenga como una de sus responsabilidades principales la Farmacovigilancia.

- *Relación con la Agencia Regulatoria*: al iniciar el camino de la Farmacovigilancia hospitalaria debe tenerse relación con la Agencia Regulatoria, aceptando las sugerencias y correcciones, a fin de maximizar los esfuerzos.

Un nuevo centro de Farmacovigilancia puede ponerse en funcionamiento con relativa facilidad. Sin embargo, el desarrollo de un sistema de Farmacovigilancia, desde el estado inicial, hasta llegar a ser una organización efectiva y establecida, es un proceso que necesita tiempo, visión, dedicación, competencia y continuidad. (Políticas y procedimientos de la unidad de Farmacovigilancia del Hospital Universitario Austral, 2013 y 2014)

#### 4.6 Servicio de información de medicamentos

Una tarea básica de todo centro de Farmacovigilancia es proporcionar un servicio de información de alta calidad, lo que también supone un estímulo para la notificación. Para este fin, y para la evaluación de los casos individuales notificados, el centro debe tener acceso a bases de datos de información independiente y actualizada.

Se debe brindar información sobre lo aprendido de las notificaciones a los profesionales que las enviaron. Esta devolución estimula el proceso de notificación y lo consolida, pues actúa sobre el dato generado e invita a volver a informar; la falta de devolución puede desalentar a los notificadores. (Políticas y procedimientos de la unidad de Farmacovigilancia del Hospital Universitario Austral, 2013 y 2014)

#### 4.7 Notificaciones

En las fases iniciales de todo sistema de Farmacovigilancia, deben considerarse como útiles y ser bienvenidas las notificaciones de todas las sospechas de reacciones adversas –conocidas o no, serias o no-, ya que es necesario crear *una cultura de la notificación*, en la que la respuesta instintiva a cualquier sospecha de una reacción adversa sea notificarla. Los profesionales de la salud necesitan aprender cómo y qué notificar, y el personal del centro de Farmacovigilancia necesita conseguir experiencia en la evaluación, codificación e interpretación.

Una documentación completa y actualizada es fundamental para el sistema de garantía de calidad y buenas prácticas en Farmacovigilancia. Su importancia radica en que las notificaciones pueden generar señales y por lo tanto su calidad resulta decisiva para una evaluación apropiada de la posible relación causal entre el medicamento y los eventos adversos.

La notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos es actualmente la principal fuente de información en Farmacovigilancia. Los métodos de Farmacovigilancia activa son tan importantes como la notificación espontánea, ya que proporcionan datos pertinentes de poblaciones especiales y medicamentos específicos. Algunos ejemplos de estas técnicas son el registro de acontecimientos ligados a la prescripción (*Prescription Event Monitoring, PEM*) y la vigilancia de casos y controles (*Case-Control Surveillance*). Los datos de consumo o utilización de medicamentos son importantes para evaluar la seguridad. Sin duda, es indispensable promover este tipo de estudios programados para mejorar la seguridad del paciente, e implantarlos en forma conjunta con el sistema de notificación espontánea.

Inicialmente se utilizarán las hojas de notificación provistas por la ANMAT, autoridad regulatoria en Argentina. Con el desarrollo del sistema de Farmacovigilancia y su posicionamiento en la institución, se diseñarán formularios institucionales. El formulario de notificación es una hoja impresa o en formato web que deberá completarse con los siguientes datos:

1. Datos del paciente: peso, edad, sexo.



2. Descripción del evento adverso y datos complementarios.
3. Datos del medicamento sospechoso: nombre genérico, dosis, comienzo y fin de la terapia, indicación de uso, vencimiento, número de lote, etc.
4. Datos del notificador.

Las notificaciones son documentos confidenciales, respecto de la identidad de la persona afectada y del notificador.

Luego de tres meses de funcionamiento de la Unidad de Farmacovigilancia se comenzó a reportar directamente al Centro de Monitoreo de Drogas de la Organización Mundial de la Salud a través de la herramienta de carga de notificaciones de reacciones adversas Vigiflow que proporciona este Centro. La carga de cada notificación es visualizada en forma concomitante por la ANMAT. (Políticas y procedimientos de la unidad de Farmacovigilancia del Hospital Universitario Austral, 2013 y 2014)

#### **4.8 Codificación y registro de datos**

La codificación y el registro de los datos para el centro deberán definirse en forma efectiva y funcional.

El sistema de Farmacovigilancia empleará las categorías de codificación y las terminologías adoptadas en foros internacionales de carácter regulador (como las conferencias internacionales de armonización).

- La codificación se realizará conforme a lo establecido en el manual correspondiente.
- Se controlarán periódicamente la calidad de los datos para detectar posibles errores sistemáticos en su ingreso y codificación.
- La gestión de los datos se hará conforme protegiendo la identidad de las personas tanto del notificador como del evento.
- Se garantizará la integridad, exactitud, fiabilidad, consistencia y confidencialidad de toda la información.
- Se registrará la fecha de recepción y se asignará un número de identificación a cada notificación.

Para los medicamentos y las reacciones adversas, se utilizará la terminología aceptada internacionalmente:

- Los nombres de medicamentos se registrarán usando el *Diccionario de medicamentos* de la OMS (*WHO drug dictionary*), que se basa en la denominación común internacional para las sustancias farmacéuticas (DCI o INN, por su sigla en inglés: *International Nonproprietary Names*) y en el sistema de clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC, por sus siglas en inglés, *Anatomical Therapeutic Chemical*) de la OMS.
- Para la codificación de las reacciones adversas se utilizará la terminología de reacciones adversas de la OMS (OMS-ART), o bien la del MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), también aceptada internacionalmente, para facilitar las comparaciones internacionales de los resultados y su difusión.

#### 4.9 Base de datos de Farmacovigilancia

Una base de datos de notificaciones de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos es una fuente de información importante para detectar señales referentes a la seguridad, pues de ellas puede surgir la necesidad de desarrollar estudios para confirmarlas, caracterizarlas, cuantificarlas y valorarlas. Los datos se registrarán acorde con la confidencialidad del paciente y notificador.

Se utilizará un modelo de base de datos tipo procesador Microsoft Excel que constará de una planilla en la que se cargarán los campos presentes en los formularios de notificación. (Políticas y procedimientos de la unidad de Farmacovigilancia del Hospital Universitario Austral, 2013 y 2014)

#### 4.10 Evaluación de las notificaciones

La sola recolección de los datos contribuye poco a mejorar la seguridad de los pacientes. El análisis de las notificaciones es el elemento que permitirá tomar decisiones y conductas en materia de seguridad de medicamentos. El sistema de respuesta es más importante que el sistema de notificación.

En la evaluación de las notificaciones de casos se pueden distinguir los aspectos siguientes:

- *Calidad de la información:* exhaustividad e integridad de los datos, calidad del diagnóstico, seguimiento.
- *Codificación:* como se ha mencionado anteriormente, los nombres de los medicamentos se registrarán de manera sistemática, con arreglo al *Diccionario de medicamentos* de la OMS o mediante el sistema de clasificación ATC de la OMS. Para codificar las reacciones adversas se utilizará la WHO-ART o MedDRA.
- *Importancia:* con respecto a la detección de nuevas reacciones, la regulación de medicamentos y el valor educativo o científico, deben responderse, en particular, estas preguntas:
  - *¿Medicamento nuevo?* Los medicamentos comercializados que llevan menos de cinco años en el mercado se consideran normalmente “nuevos medicamentos”.
  - *¿Reacción desconocida?* Por ejemplo, la reacción no está incluida en el prospecto o Resumen de las Características del Producto (en inglés *SPC: Summary of Product Characteristics*). También es importante saber si la reacción está descrita en la literatura, por ejemplo, en Martindale, o en *Meyler's side effects of drugs*, o consultar al UMC (Uppsala Monitoring Centre) si existen antecedentes en otros países.

– *¿Reacción seria?* Se define como reacción adversa seria aquella que requiere hospitalización o la prolonga, genera una anomalía congénita o secuela, o produce la muerte o amenaza de vida.

- *Identificación de notificaciones duplicadas.* Ciertas características de un caso (sexo, edad, fecha de nacimiento, fechas de exposición al medicamento, y otras) sirven para identificar una notificación duplicada.

- *Evaluación de la causalidad o imputación.* Se han desarrollado diferentes procedimientos para determinar la estructura de probabilidad de una relación causal entre la exposición al medicamento y los efectos adversos, como por ejemplo, el algoritmo de Naranjo. Este algoritmo se basa en la *relación temporal* entre la administración del medicamento y el acontecimiento, la *plausibilidad médica o farmacológica* (signos y síntomas, pruebas de laboratorio, hallazgos patológicos, mecanismo), y la *probabilidad o exclusión* de otras causas.

Para realizar una evaluación completa de las notificaciones, se responderán las siguientes preguntas:

- ¿Existe una explicación alternativa para la reacción observada?
- ¿Se administraron otros medicamentos no citados en la tarjeta de notificación?
- ¿Se tiene la certeza de que el paciente tomó el medicamento según las indicaciones?
- ¿El paciente había tomado anteriormente este medicamento u otro análogo?
- ¿Cuántos casos de esta nueva reacción han sido notificados al centro regional, nacional o al UMC?

Esta información no figura en todos los formularios; en lo posible se contactará al notificador por teléfono o correo electrónico con el fin de ampliar la información correspondiente al reporte. En general, los datos que se suelen solicitar se refieren a posibles enfermedades subyacentes, a otros medicamentos tomados por el paciente que pudieran no haberse mencionado en la notificación original, a efectos del mismo medicamento o de otros similares en tomas anteriores, u otra información pertinente (dosis, vía de administración, duración del tratamiento, edad). Casi siempre se solicita más información cuando las notificaciones describen afecciones serias o reacciones adversas previamente desconocidas, o se refieren a medicamentos de utilización reciente en los tratamientos. (Políticas y procedimientos de la unidad de Farmacovigilancia del Hospital Universitario Austral, 2013 y 2014)

#### **4.11 Determinación de causalidad**

Para la evaluación de la relación causa–efecto (causalidad e imputabilidad), se aplica el algoritmo de Naranjo y sus colaboradores. También se utilizará el algoritmo de reacciones adversas de la Organización Mundial de la Salud. El Algoritmo de Naranjo consiste en una

escala de probabilidad que incluye la secuencia temporal entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición del cuadro clínico, la plausibilidad de la relación de causalidad (teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento), el desenlace de la reacción después de la retirada del medicamento, la eventual repetición del episodio clínico descrito con la administración del medicamento sospechoso o la re exposición, y la posible existencia de causas alternativas. Tiene las ventajas de contar con aceptación internacional y ser de fácil aplicación.

La imputabilidad no pretende estudiar el potencial de riesgo del medicamento de forma global. El resultado de este análisis lleva a determinar una categoría de causalidad. Hay seis categorías de causalidad:

-Definida: Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros medicamentos o sustancias. La respuesta a la supresión del medicamento (retirada) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición concluyente.

-Probable: No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición.

-Posible: El acontecimiento puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros medicamentos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.

-No relacionada: Secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros medicamentos o sustancias.

-Condicional: La secuencia temporal es razonable y la reacción no se explicaría por el estado clínico del paciente, pero el cuadro presentado no es conocido como efecto indeseable del medicamento implicado.

-Desestimada: Una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos. (Políticas y procedimientos de la unidad de Farmacovigilancia del Hospital Universitario Austral, 2013 y 2014)

**VER ANEXO N°1:** Gestión de las notificaciones. Formas de envío de notificaciones. Análisis y gestión de riesgos. Manejo de datos. Cuantificación y evaluación de los riesgos. Gestión de los

riesgos. Prevención de riesgos. Evaluación del sistema de Farmacovigilancia. Funciones y responsabilidades.

#### 4.12 Algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de una RAM

##### ALGORITMO DE NARANJO

	Si	No	No sé	Puntos
1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	
2. ¿Se produjo la reacción adversa después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	
3. ¿Mejóro la reacción adversa tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa tras la readministración del fármaco?	+2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí mismas?	-1	+2	0	
6. ¿Reapareció la reacción adversa tras administrar un placebo?	-1	+1	0	
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0	
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0	
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0	
<b>Puntuación TOTAL</b>				

Fuente: Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30:239-45.

Puntuación: *Definida*: 9 ó más puntos. *Probable*: 5 a 8 puntos. *Posible*: 1 a 4 puntos. *Dudosa*: 0 ó inferior.



Figura 1. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, et al. *A method for estimating the probability of adverse drug reactions*. ClinPharmacolTher. 1981; 30:239–245.

## Farmacovigilancia en Tratamientos de Cáncer

### 4.13 ¿Por qué Farmacovigilancia en tratamientos de cáncer?

En los últimos años, las innovaciones introducidas en el arsenal terapéutico destinado al tratamiento del cáncer han traído consigo importantes mejoras en la eficacia, control de síntomas y calidad de vida. Entre ellas, las llamadas “terapias dirigidas” han permitido tratamientos más específicos en un amplio número de tumores (mamarios, colorrectales, pulmonares y pancreáticos), así como en linfomas, leucemias y mieloma múltiple. Su mecanismo de acción y baja toxicidad confieren a estas “terapias dirigidas” un mejor perfil de seguridad, aunque en ocasiones presenten efectos adversos tales como rash acneiforme, alteraciones cardíacas, trombosis, hipertensión o proteinuria. Los anticuerpos monoclonales forman parte de estas terapias dirigidas y la mayoría de los que se utilizan en oncología, además de sus efectos adversos propios, presentan un riesgo genérico de reacción infusional (hipotensión, hipoxia, broncoespasmo) y de anafilaxia, generalmente durante la primera administración.

La eficacia de las terapias biológicas en determinadas patologías crónicas, así como el gran impacto en salud y económico requiere el establecimiento de sistemas de gestión del riesgo de estas terapias, ya que al tratarse de una terapia relativamente novedosa se dispone de una información limitada sobre sus efectos a largo plazo.

Por ello, es muy importante la Farmacovigilancia, y el diseño de protocolos de utilización para los distintos fármacos y la de gestión de riesgo en el tratamiento con fármacos derivados de anticuerpos monoclonales.

El objetivo es contribuir a un mejor uso de estos fármacos y optimizar los resultados de coste-efectividad teniendo en cuenta la sostenibilidad del sistema y el mejor tratamiento para los pacientes. (Sociedad Peruana de Farmacia hospitalaria ,2015)

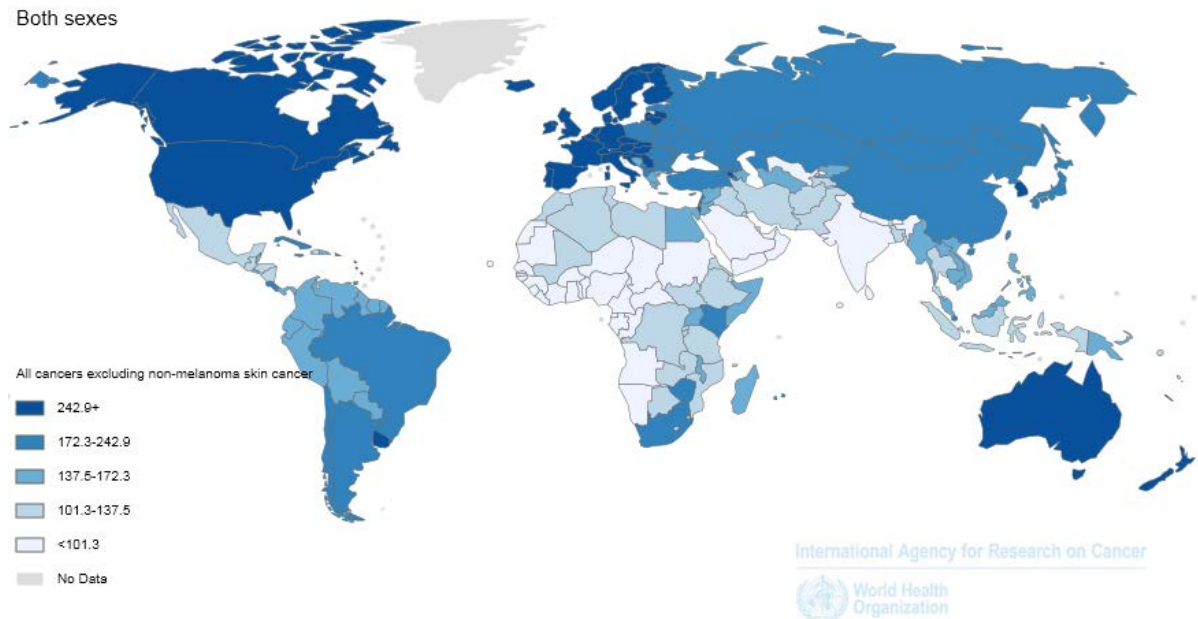
### **ANEXO N°2:** Terapias biológicas.

### 4.14 ¿Por qué Farmacovigilancia en cáncer de mama?

La Argentina se encuentra dentro del rango de países con incidencia de cáncer media-alta (172.3-242.9 x 100000 habitantes); de acuerdo a las estimas realizadas por la IARC “Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer” para el año 2012. Esta estimación corresponde a más de 100.000 casos nuevos de cáncer en ambos sexos por año, con porcentajes similares tanto en hombres como en mujeres.

Con estos números, la IARC ha estimado para la Argentina una incidencia en ambos sexos de 217 casos nuevos por año cada 100.000 habitantes, basándose en datos provenientes de RCBP del país y otros que pertenecen a países de la región. (Ministerio de Salud de la Nación Argentina, 2012)

**Figura 1: Incidencia de cáncer en el mundo 2012. Tasas estandarizadas por 100.000 habitantes.**



Fuente: Globocan (IARC)

En magnitud, el volumen más importante de casos estimados corresponde al **cáncer de mama** con más de 18.700 casos nuevos por año (16.8% del total y 32.2% del total de casos en mujeres).

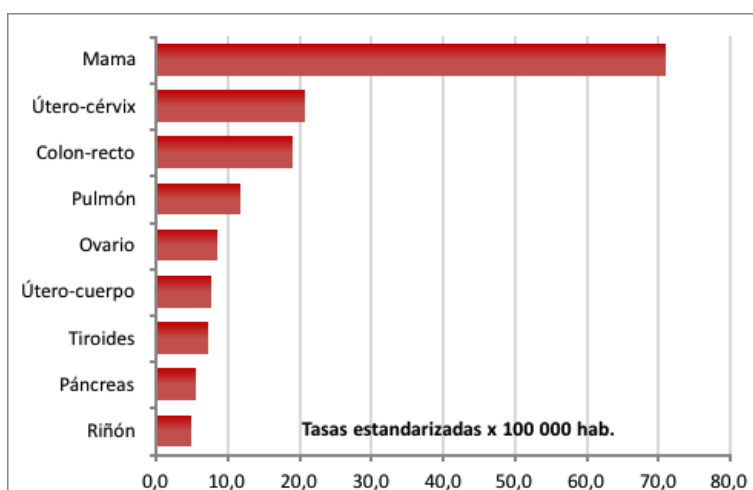
**Tabla 1: Distribución absoluta y relativa de casos incidentes de cáncer estimados por la IARC para Argentina en 2012 según localizaciones tumorales más frecuentes.**

Sitio tumoral	AMBOS SEXOS		HOMBRES		MUJERES	
	Promedio anual de casos	(%)	Promedio anual de casos	(%)	Promedio anual de casos	(%)
Mama	19386	16.8			19386	32.2
Colon-recto	13558	11.8	7237	13.2	6321	10.5
Pulmón	11244	9.8	7690	14.0	3554	5.9
Próstata	11202	9.7	11202	20.4		
Cérvix	4956	4.3			4956	8.2
Riñón	4068	3.5	2650	4.8	1418	2.4
Páncreas	3988	3.5	2650	4.8	2034	3.4
Estómago	3738	3.2	2374	4.3	1364	2.3
Vejiga	3546	3.1	2701	4.9	845	1.4
Linfoma No-Hodgkin	3039	2.6	1615	2.9	1424	2.4
Leucemias	2372	2.1	1369	2.5	1003	1.7
Ovario	2274	2.0			2274	3.8
Esófago	2263	2.0	1493	2.7	770	1.3
Otros	29528	25,6	13972	25,4	14860	24,7
TOTAL*	115162	100.0	54953	100.0	60209	100.0

Fuente: Elaborado por SIVER/INC en base a los datos de Globocan 2012. Argentina, enero 2014.

El cáncer de mayor incidencia sería el de mama en mujeres con una tasa de 71 casos por cada 100.000 mujeres, seguido por los cánceres masculinos de próstata (44 x 100.000 hombres) y pulmón (32,5 x 100.000 hombres) – Gráficos 1 y 2.

**Gráfico 1: Tasas estimadas por la IARC de incidencia de cáncer para las principales localizaciones en mujeres ajustadas por edad según población mundial. Argentina, 2012.**



Fuente: Elaborado por SIVER/INC en base a los datos de Globocan 2012. Argentina, enero 2014.

Las enfermedades no transmisibles (ENT) son en la actualidad la principal causa de mortalidad mundial. De los 57 millones de defunciones que se produjeron en 2008 en todo el mundo, 36



millones –casi las dos terceras partes- se debieron a ENT, principalmente enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes y enfermedades pulmonares crónicas.

El cáncer, como segunda causa de estas defunciones, fue responsable de 7.6 millones de muertes - más de las dos terceras partes de las cuales ocurrieron en países de ingresos bajos y medios.

En Argentina, las ENT son responsables de más del 60% del total de las defunciones que se producen anualmente en el país, 20% de las cuales corresponden a tumores. Esto representa aproximadamente 60.000 muertes por año, de las cuales más del 90% se produce en personas mayores de 44 años de edad.

En el año 2012 murieron por cáncer casi 62000 hombres y mujeres en Argentina. La región Centro, al ser la más poblada, registró más del 70% de estas defunciones.

El cáncer de pulmón se observa en primer lugar de importancia en todas las regiones menos en Cuyo en la que encontramos el cáncer de mama. Le siguen en orden de frecuencia el cáncer colorrectal y el de mama; excepto en NOA y Sur donde se observa en tercer lugar al cáncer de próstata y estómago, respectivamente.

Para medir el impacto de esta enfermedad y sin discriminar por sexos, es necesario resaltar que el cáncer de pulmón fue responsable del 14,9% de estas muertes, con 9.230 defunciones que representan el 86,6% de los casos nuevos que se estiman por año; seguido por el de colon y recto y el de mama, con letalidades estimadas del 59,7% y 27,8% respectivamente.

**Tabla 2: Mortalidad por cáncer en hombres y mujeres de Argentina 2012. Distribución absoluta y porcentaje acumulado según las principales localizaciones tumorales a nivel país y regiones geográficas.**

Argentina	N	% Acumulado	Centro	Cuyo	NEA	NOA	Sur
Pulmon	9230	14,9	Pulmon	Mama	Pulmon	Pulmon	Pulmon
Colon-recto	6958	26,2	Colon-recto	Pulmon	Colon-recto	Mama	Colon-recto
Mama	5590	35,2	Mama	Colon-recto	Mama	Próstata	Estómago
Pancreas	3933	41,6	Mal definidos	Próstata	Útero cuello	Colon-recto	Mama
Mal definidos	3866	47,8	Pancreas	Pancreas	Próstata	Hígado/Vbil.	Mal definidos
Próstata	3783	53,9	Próstata	Estómago	Mal definidos	Estómago	Pancreas
Estómago	2947	58,7	Estómago	SNC	Estómago	Pancreas	Próstata
SNC	2440	67,2	SNC	Mal definidos	Pancreas	Útero cuello	Esófago
Hígado/Vbil.	1947	70,3	Riñon	Útero cuello	SNC	Vesícula	Útero cuello
Útero cuello	1926	73,4	Hígado/Vbil.	Hígado/Vbil.	Esófago	Esófago	Riñon
Riñon	1858	76,4	Leucemia	Riñon	Leucemia	Mal definidos	SNC
Esófago	1841	79,4	Esófago	Esófago	Hígado/Vbil.	SNC	Hígado/Vbil.
<b>Total</b>	<b>61866</b>	<b>100,0</b>	<b>44555 / 72,0</b>	<b>4502 / 7,3%</b>	<b>4428 / 7,2%</b>	<b>4831 / 7,8%</b>	<b>3446 / 5,6%</b>

Fuente: SIVER / INC en base a datos de la DEIS. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina, 2014.

El cáncer de pulmón ocasiona más de 9000 muertes por año en ambos sexos, 15% del total de defunciones por cáncer. Le siguen en orden de importancia el cáncer colorrectal y el de mama (11% y 9% respectivamente). Los valores se sostienen en cifras y proporciones similares en

2011. Sin embargo, se observan diferencias importantes según sexo ya que el 70% de las muertes por este cáncer se produjeron en hombres:

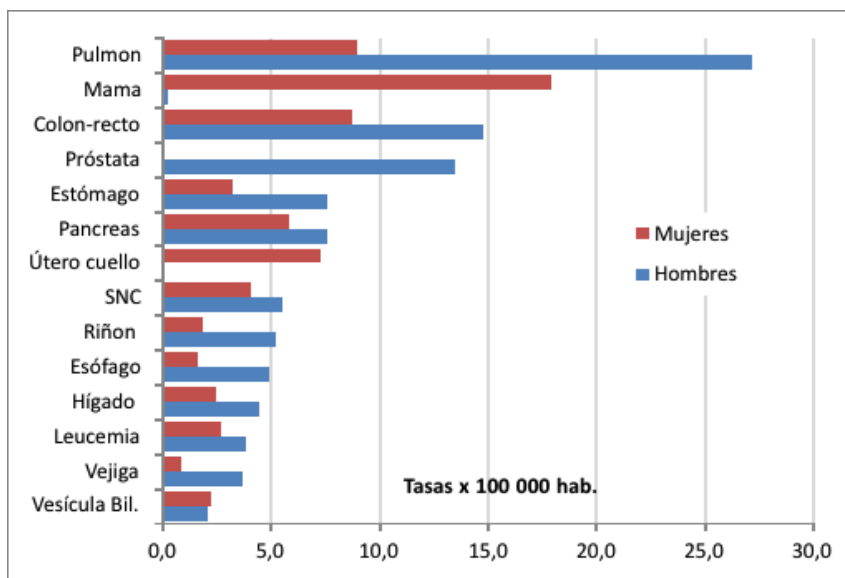
**Tabla 3: Distribución absoluta y relativa de los principales sitios tumorales registrados en la mortalidad por cáncer de ambos sexos. Argentina, 2012.**

Localización Tumoral	Hombres		Mujeres		Ambos sexos	
	N	%	N	%	N	%
Pulmon	6470	19,9	2755	9,4	9230	14,9
Colon-recto	3745	11,5	3207	11,0	6958	11,2
Mama	60	0,2	5530	18,9	5590	9,0
Pancreas	1848	5,7	2079	7,1	3933	6,4
Mal definidos	2063	6,3	1801		3866	6,2
Próstata	3783	11,6		0,0	3783	6,1
Estómago	1870	5,7	1073	3,7	2947	4,8
SNC	1269	3,9	1169	4,0	2440	3,9
Hígado y vías biliares	1087	3,3	858	2,9	1947	3,1
Útero cuello		0,0	1926	6,6	1926	3,1
Riñón y v. urinarias	1255	3,9	601	2,1	1858	3,0
Esófago	1220	3,7	620	2,1	1841	3,0
Leucemia	903	2,8	796	2,7	1700	2,7
Linfoma no Hodgkin	733	2,2	612	2,1	1345	2,2
<b>Total general</b>	<b>32583</b>	<b>100,0</b>	<b>29244</b>	<b>100,0</b>	<b>61866</b>	<b>100,0</b>

Fuente: SIVER/INC– Ministerio de Salud de la Nación, en base a registros de mortalidad de la DEIS. Argentina, 2014

En mujeres, la mayor mortalidad por cáncer se debe al cáncer de mama con una TEM de 18.0 por 100000 mujeres. El cáncer de pulmón y el colorrectal le siguen en segundo y tercer lugar de importancia.

**Gráfico 3: Tasas estandarizadas por edad según población mundial de mortalidad específica por cáncer para los principales sitios tumorales en hombres y mujeres por cada 100.000 habitantes de Argentina en 2012.**



Fuente: SIVER/INC– Ministerio de Salud de la Nación, en base a registros de mortalidad de la DEIS. Argentina, 2014

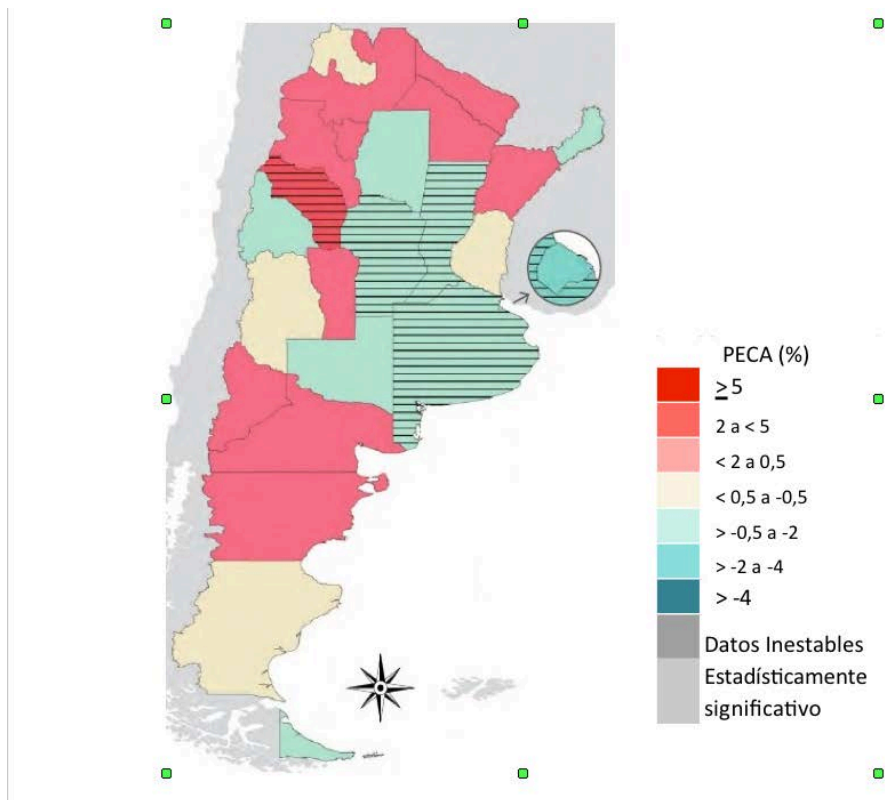
\* Cifras corregidas teniendo en cuenta la distribución por grupos etarios de las defunciones por cáncer de útero cuerpo, cuello y sitio no especificado. Fuente: SIVER/INC– Ministerio de Salud de la Nación, en base a registros de mortalidad de la DEIS. Argentina, 2013.

#### 4.15 Mortalidad por cáncer de mama

La mortalidad por cáncer de mama en la Argentina ha disminuido en forma sostenida y estadísticamente significativa desde el año 1996.

Si bien la mortalidad por este cáncer disminuyó a nivel nacional, aún persisten jurisdicciones con tendencias en aumento, aunque en la mayoría no han sido estadísticamente significativas. En las provincias con mayor concentración de mujeres, Córdoba, Buenos Aires y Santa Fe se registraron descensos estadísticamente significativos.

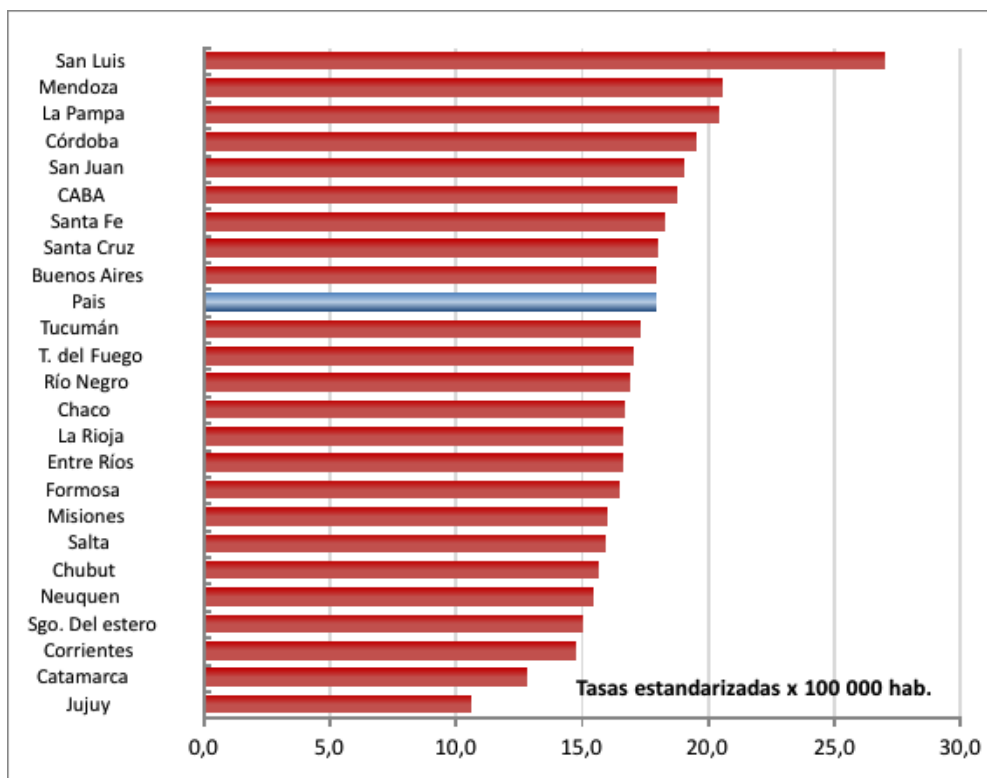
**Figura 4: Tendencias y Porcentajes Estimados de Cambio Anual (PECA) en la mortalidad específica por cáncer de mama femenina según jurisdicciones. Tasas estandarizadas por edad según población mundial por 100.000 habitantes. Argentina, 1980-2011.**



Fuente: SIVER/INC–Ministerio de Salud de la Nación en base a registros de mortalidad de la DEIS-Argentina, 2014.

En el año 2012 la tasa provincial de mortalidad por cáncer de mama más elevada se registró en San Luis (27,06 x 100000 mujeres). A nivel nacional la tasa de mortalidad bruta fue de 26.22 y la estandarizada por edad según población mundial de 17.9 por 100000 mujeres.

**Gráfico 9: Mortalidad por cáncer mama en mujeres según provincias. Tasas estandarizadas por edad según población mundial por 100000 habitantes. Argentina, 2012.**



Fuente: SIVER/INC–Ministerio de Salud de la Nación en base a registros de mortalidad de la DEIS-Argentina, 2014

El cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres. La posibilidad de sobrevivir ha ido aumentando hasta el 70-80% en los países desarrollados. Este aumento en la supervivencia se debe al diagnóstico temprano, el tratamiento adecuado y el cuidado integral del paciente. Por este motivo es muy importante la farmacovigilancia en cáncer de mama para prevenir efectos adversos graves, y notificar cualquier sospecha. (Ministerio de Salud de la Nación Argentina, 2012)

## Cáncer

### 4.16 ¿Qué es el cáncer?

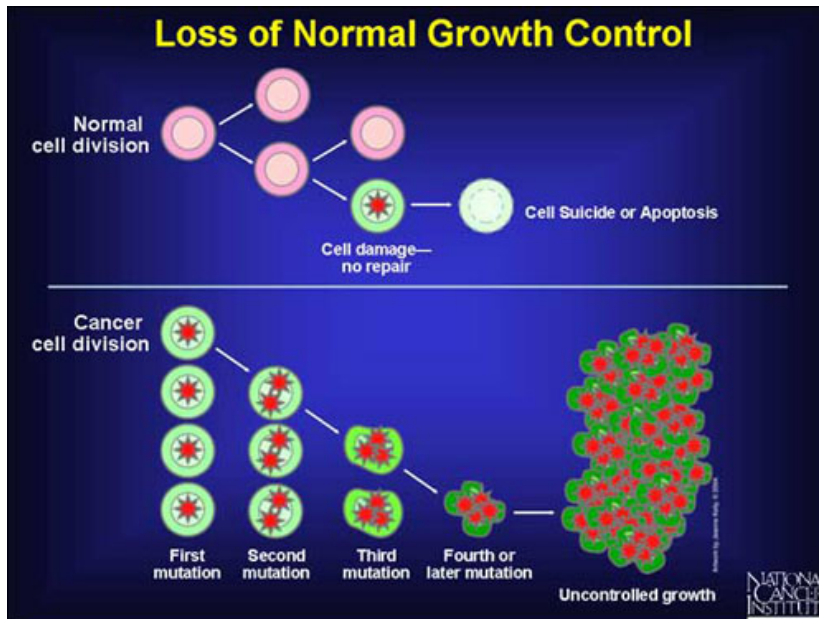
El cáncer es un término usado para enfermedades en las que células anormales se dividen sin control y que son capaces de invadir otros tejidos. Las células cancerosas pueden diseminarse a otras partes del cuerpo a través de los sistemas sanguíneo y linfático. El cáncer no es una sola enfermedad, sino muchas enfermedades. Hay más de 100 tipos diferentes de cáncer. La mayoría de los cánceres se nombran para el órgano o tipo de célula en la que empiezan. Por ejemplo, el cáncer que comienza en el colon se llama cáncer de colon; cáncer que se origina en los melanocitos de la piel se llama melanoma. (National Cancer Institute at the National Institute of Health, 2014)

Existen muchas clases de cáncer, pero todos comienzan debido al crecimiento sin control de células anormales. (American Cancer Society, 2014)

### 4.17 ¿Cómo se origina?

Todos los cánceres empiezan en las células. El cuerpo se compone de muchos tipos celulares. Las células crecen y se dividen de forma controlada para producir más células, ya que son necesarios para mantener el cuerpo saludable. Cuando las células envejecen o se dañan, mueren y son reemplazadas por células nuevas. Sin embargo, a veces este proceso ordenado falla. El material genético (ADN) de una célula puede llegar a ser dañado o cambiado, produciendo mutaciones que afectan el crecimiento normal de las células y la división. (National Cancer Institute at the National Institute of Health, 2014)

En una célula normal, cuando el ADN se afecta, la célula repara el daño o la célula muere. En las células cancerosas el ADN dañado no se repara, y la célula no muere como debería, continúa produciendo nuevas células que el cuerpo no necesita. Estas nuevas células tendrán el mismo ADN dañado que tuvo la primera célula. Por lo tanto, el cáncer se origina cuando las células en una parte del cuerpo comienzan a crecer sin control. En lugar de morir, las células cancerosas continúan creciendo y forman nuevas células anormales. Las células cancerosas pueden invadir (crecer hacia) otros tejidos, algo que las células normales no pueden hacer. El crecimiento sin control y la invasión a otros tejidos es lo que hace que una célula sea cancerígena. (American Cancer Society, 2014)



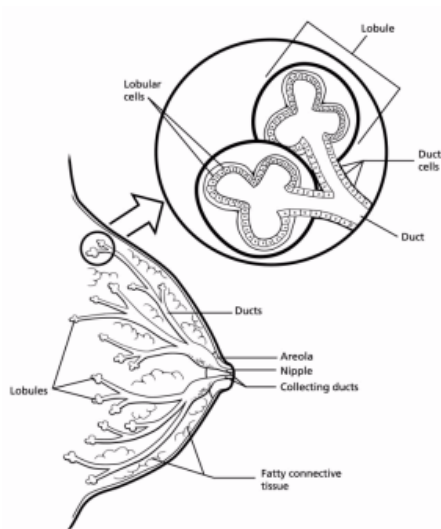
No todos los tumores son cancerosos; tumores pueden ser benignos o malignos. Los tumores benignos no son cancerosos. Los tumores benignos pueden causar problemas porque pueden crecer mucho y ocasionar presión en los órganos y tejidos sanos, pero no pueden crecer (invadir) hacia otros tejidos. Debido a que no pueden invadir otros tejidos, tampoco se pueden propagar a otras partes del cuerpo (metástasis). Estos tumores casi nunca ponen en peligro la vida. (American Cancer Society, 2014) Los tumores malignos son cancerosos. Las células en estos tumores pueden invadir los tejidos cercanos y diseminarse a otras partes del cuerpo. La propagación del cáncer de una parte del cuerpo a otra se denomina metástasis. Esto ocurre cuando las células cancerosas entran al torrente sanguíneo o a los vasos linfáticos de nuestro cuerpo. Los diferentes tipos de cáncer se pueden comportar de manera muy diferente. Es por eso que las personas con cáncer necesitan un tratamiento que sea específico a la clase particular de cáncer.

#### 4.18 ¿Qué es el cáncer de mama?

El cáncer de mama es un tumor maligno que se origina en las células de la mama, es decir que puede crecer (invadir) los tejidos o propagarse (metástasis) a áreas distantes del cuerpo de los alrededores.

La enfermedad se presenta casi exclusivamente en las mujeres, pero los hombres pueden hacerlo, también. (American Cancer Society, 2014)

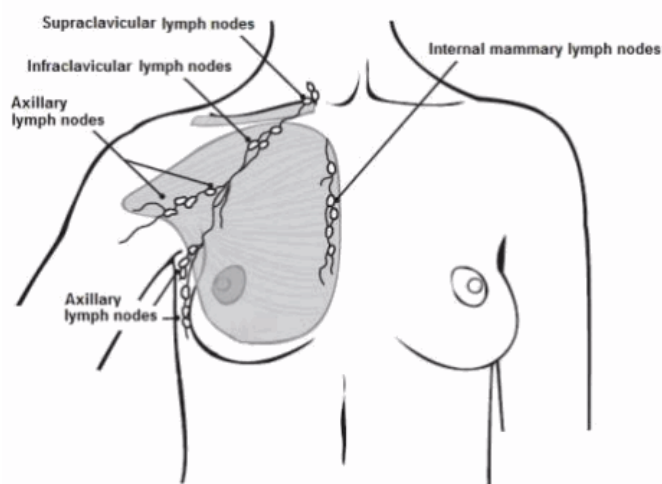
#### 4.19 Estructura normal de los senos



El seno femenino está compuesto principalmente de lobulillos (glándulas que producen leche), conductos (pequeños tubos que llevan la leche de los lobulillos al pezón) y estroma (tejido graso y el tejido conectivo que rodea a los conductos y los lobulillos, los vasos sanguíneos, y vasos linfáticos).

La mayoría de los cánceres del seno comienzan en las células que recubren los conductos (cáncer ductal). Algunos comienzan en las células que recubren los lobulillos (cáncer lobular), mientras que un pequeño número de inicio en otros tejidos. (American Cancer Society, 2014)

#### 4.20 El sistema (linfático) linfático de la mama



El sistema linfático es importante entender porque es una forma de que el cáncer de mama se pueda propagar. Consta de varias partes. Los ganglios linfáticos son pequeños grupos de células del sistema inmunológico (células que son importantes para combatir las infecciones) que están conectados por vasos linfáticos. Los



vasos linfáticos son similares a venas pequeñas, excepto que transportan un líquido claro llamado linfa (en lugar de sangre) fuera de la mama.

La linfa contiene fluido de los tejidos y los productos de desecho, así como células del sistema inmune. Las células del cáncer de seno pueden ingresar a los vasos linfáticos y comenzar a crecer en los ganglios linfáticos. La mayoría de los vasos linfáticos del seno conducen a los ganglios linfáticos de la axila (ganglios axilares). Algunos vasos linfáticos conducen a los ganglios linfáticos dentro del tórax (ganglios mamarios internos) y aquellos por encima o por debajo de la clavícula (supraclavicular o nodos infraclaviculares). Si las células cancerosas se han diseminado a los ganglios linfáticos, existe una mayor probabilidad de que las células pasen al torrente sanguíneo y se hayan propagado (por metástasis) a otras partes del cuerpo.

Mientras más ganglios linfáticos estén infectados, mayor es la probabilidad de que se pueda encontrar en otros órganos.

Debido a esto, la búsqueda de cáncer en uno o más ganglios linfáticos a menudo afecta el plan de tratamiento. Sin embargo, no todas las mujeres con células cancerosas en sus ganglios linfáticos desarrollan metástasis, y algunas mujeres pueden no tener células cancerosas en los ganglios linfáticos y más tarde desarrollar metástasis. (American Cancer Society, 2014)

#### **4.21 Tipos de cáncer de mama**

Hay varios tipos de cáncer de mama. Los más comunes son los carcinomas, es decir, un cáncer que comienza en la capa de revestimiento (células epiteliales) de la mama y pueden ser ductales (origina en los conductos mamarios) o lobulares (en las glándulas mamarias). A su vez, pueden ser carcinomas in situ o invasivo/infiltrante. El carcinoma in situ se limita a la capa de células donde comenzó, mientras que el infiltrante es aquel que ha crecido más allá de la capa de células donde se originó. (American Cancer Society, 2014)

- I. El *carcinoma ductal in situ* (CDIS /DCIS; también conocido como carcinoma intraductal) se considera no invasiva o cáncer de mama pre-invasiva, y significa que las células que se alineaban en los conductos cambiaron para parecerse a las células cancerosas. La diferencia entre el DCIS y cáncer invasivo es que las células no se han diseminado (invadido) a través de las paredes de los conductos hacia el tejido circundante del seno. DCIS es considerado un pre-cáncer debido a que algunos casos pueden llegar a convertirse en cáncer invasor.

*Carcinoma ductal in situ* (CDIS). Se encuentran células anormales en el revestimiento de un conducto de la mama.

### Carcinoma ductal in situ (CDIS)

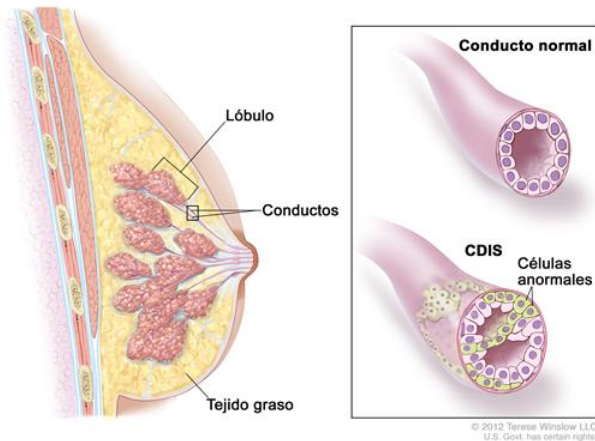


Figura: American Cancer Society, 2014

- II. El *carcinoma lobular in situ* (CLIS): No es un verdadero cáncer o pre-cáncer. En este caso, las células que se parecen a las células cancerosas crecen en los lóbulos de las glándulas productoras de leche de la mama, pero no crecen a través de la pared de los lobulillos, difiere de carcinoma ductal in situ, ya que no parece ser un cáncer invasivo si no se trata.

Carcinoma lobulillar in situ (CLIS). Se encuentran células anormales en los lobulillos de la mama.

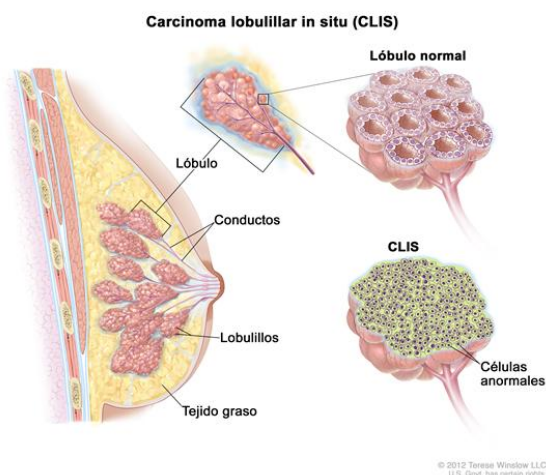


Figura: American Cancer Society, 2014

- III. El *carcinoma ductal invasivo* (o infiltrante, IDC) Este es el tipo más común de cáncer de mama. Se inicia en un conducto de leche de la mama, se rompe a través de la pared del conducto, y crece en el tejido adiposo de la mama. En este punto, puede ser capaz de propagarse (por metástasis) a otras partes del cuerpo a través del sistema linfático y

el torrente sanguíneo. Acerca de 8 de cada 10 cánceres de mama invasivos son carcinomas ductales infiltrantes.

- IV. El *carcinoma lobular invasivo* (CIT) comienza en las glándulas productoras de leche (lóbulos). Al igual que IDC, se puede propagar (por metástasis) a otras partes del cuerpo. Alrededor de 1 cáncer de mama invasivo en 10 es una CIT.

**ANEXO N° 3:** Bultos en los senos: tumores benignos. Tipos menos comunes de cáncer de mama. ¿Cuáles son los factores de riesgo para el cáncer de mama? Diagnóstico de cáncer de mama. Estudio células cancerosas. Estratificación. ¿Cómo se disemina el cáncer en el cuerpo? Estadios cáncer de mama.

#### **4.22 Cáncer de mama Receptor HER2 positivo**

Los cánceres HER2 positivo tienden a crecer y diseminarse más rápidamente que los cánceres de mama HER2 negativos. (BioOncology, 2014)

#### **4.23 Familia de receptores del factor de crecimiento (EGFR)**

El EGFR es un receptor del factor de crecimiento epidérmico que pertenece a la familia de receptores tirosina quinasa, y está representado por 4 miembros: HER1 o EGFR, HER2, HER3. (BioOncology, 2014)

Presentan una estructura de tres dominios: uno extracelular de unión al ligando, uno transmembrana y un dominio intracelular con actividad tirosina quinasa. (Breast Cancer, 2014)

Esta familia de receptores son críticos en la activación de vías de transducción de señal de subcelulares que controlan el crecimiento celular epitelial y la diferenciación y, la angiogénesis. (UpToDate online, 2014)

Los receptores son inactivos como monómeros, pero la unión del ligando (grupo de factores de crecimiento en especial el EGF y TGF alfa) al dominio extracelular induce la formación de homodímeros y heterodímeros. Esto resulta en la fosforilación (activación) de la tirosina quinasa que consecuentemente pondrá en marcha una vía de señales compleja e interrelacionada. Estas vías de señales que se activan están implicadas en el control de muchos procesos celulares como la apoptosis, migración, crecimiento, adhesión y diferenciación. EGFR, HER-2 y HER-4 tienen actividad quinasa intrínseca mientras que HER-3 carece de ella. Aunque los receptores comparten una gran homología en los dominios tirosina quinasa, los dominios extracelulares están mucho menos conservados. Estas diferencias proporcionan las distintas especificidades a cada receptor para reconocer y unir los ligandos.

A diferencia de los otros receptores, HER-2 no se activa por un ligando. Su activación ocurre mediante homodimerización, en el caso de sobreexpresión de HER 2 o mediante heterodimerización por activación del ligando de HER-1, HER-3 o HER-4. La dimerización con HER-2 es la preferida de los otros receptores. Los heterodímeros con HER-2 son altamente estables mostrando una tasa baja de disociación del ligando debido a una elevada afinidad por

el mismo. Además tienen una potente actividad señalizadora y son sinérgicos para la transformación celular. (BioOncology, 2014)

#### 4.24 Receptor HER 2

El gen HER2 produce las proteínas HER2. Las proteínas HER2 son receptores en las células mamarias. Por lo tanto, el gen HER2 codifica para una glicoproteína transmembrana de 185KD que funciona como receptor con actividad de tirosina quinasa intracelular. La proteína se encuentra en pequeñas cantidades sobre la superficie de las células normales del seno y en grandes cantidades sobre algunas células cancerosas del seno. (BioOncology, 2014)

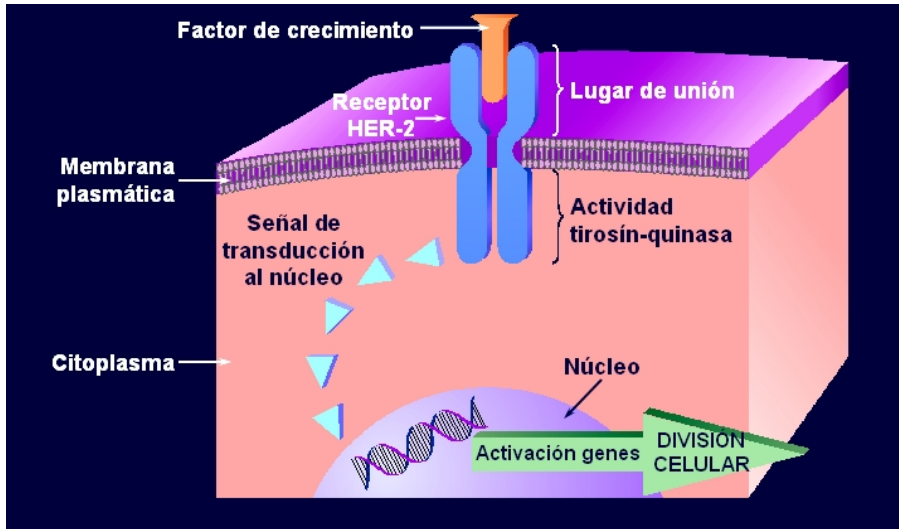


Figura: BioOncology, 2014

Normalmente, los receptores HER2 ayudan a controlar la manera en que una célula mamaria sana crece, se divide y se repara a sí misma. Pero alrededor del 20% de los casos de cáncer de mama, el gen HER2 no funciona correctamente y hace muchas copias de sí mismo (esto se conoce como amplificación del gen HER2). Todos estos genes HER2 extra les indican a las células mamarias que produzcan demasiados receptores HER2 (sobreexpresión de la proteína HER2). Esto hace que las células mamarias crezcan y se dividan de manera incontrolable.

Los casos de cáncer de mama con amplificación del gen HER2 o sobreexpresión de la proteína HER2 se denominan HER2 positivos en el informe patológico. Los casos de cáncer de mama de receptores HER2 positivos tienden a crecer más rápido y es más probable que se extiendan y se vuelvan a formar, en comparación con los casos de cáncer de mama HER2 negativos. (BioOncology, 2014)

#### 4.25 Ruta de señalización HER 2:

No se conocen ligandos para el HER 2, se cree que se activan por homodimerización o por los ligandos de los receptores a los cuales se heterodimeriza, lo que da lugar a la activación de su tirosina quinasa y la transfosforilación de los residuos de tirosina. La ruta de señalización más conocida y mejor caracterizada es la vía Ras/MAPK, que parece ser imprescindible para la proliferación celular. Otra vía importante es la del PI3K (fosfatidilinositol 3 quinasa), la cual genera señales de supervivencia celular y previene la apoptosis. Otras rutas de señalización

intracitoplasmáticas que son activadas por estos receptores incluyen a los transductores de señales y activadores de la transcripción (STATs), a la fosfolipasa C gamma 1 (PLC- $\gamma$ 1) y a c-Jun N Terminal quinasa (JNK), las cuales están involucradas en procesos de resistencia a apoptosis, migración celular y proliferación y transformación celular respectivamente.

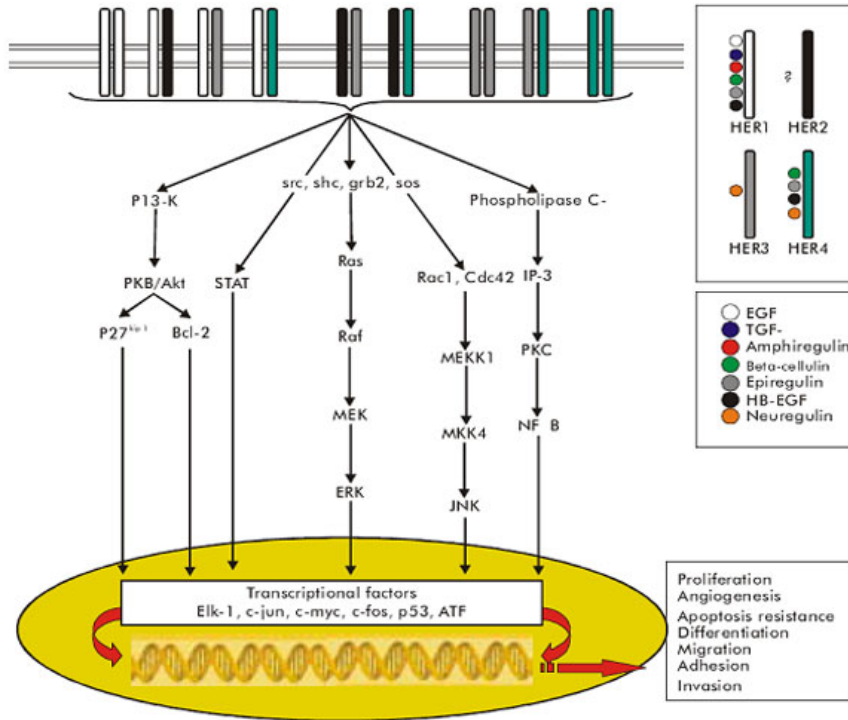


Figura 1. Ligandos y rutas de señalización del EGFR.

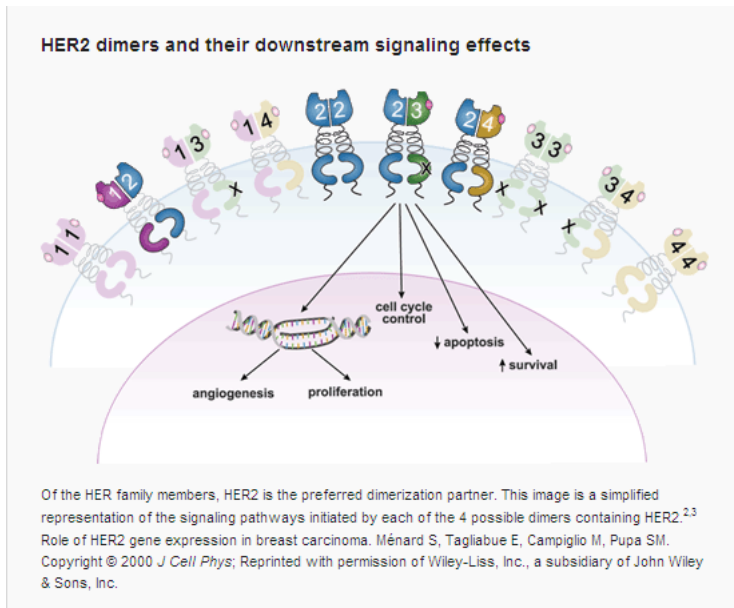
Figura: BioOncology, 2014

La señalización inapropiada puede ocurrir como resultado de la sobreexpresión del receptor o la desregulación de la activación del receptor, lo que puede conducir:

- ❖ El aumento de la proliferación celular / sin control
- ❖ La disminución de la apoptosis (muerte celular programada )
- ❖ Angiogénesis

(La Hera Sanchez, Tania y Gonzales Hernández, Obdulio Juan, 2010)

La desregulación de la señalización de HER2 en el cáncer implica un exceso de señales que estimulan las células cancerosas para crecer y propagarse. Es un exceso de señales, no hay una mutación en el propio receptor. (BioOncology, 2014)



Fuente: BioOncology, 2014

Ciertos medicamentos atacan a esta proteína, lo que detiene que ésta cause el crecimiento de las células del cáncer de seno. Estos medicamentos son:

- ❖ Trastuzumab (Herceptin).
- ❖ Pertuzumab (Perjeta®).
- ❖ Ado-trastuzumabemtansina (Kadcyla™).
- ❖ Lapatinib (Tykerb).

## Trastuzumab

### 4.26 Trastuzumab

Trastuzumab (Herceptin; Genentech, Inc., CA, USA) es un anticuerpo monoclonal murino humanizado de tipo IgG1, que se dirige específicamente al dominio extracelular de HER-2, uniéndose a los residuos 529 y 626. Un anticuerpo monoclonal humanizado es un anticuerpo derivado de un único clon de linfocitos B que reconoce de una manera muy específica el receptor. (National Cancer Institute at the National Institute of Health, 2014)

Es producido por células de mamífero (Ovario de hámster Chino) cultivada en suspensión y purificadas por cromatografía de afinidad e intercambio iónico incluyendo inactivación viral específica y procedimientos de eliminación. (Food and Drug Administration, 2014)

Desde su lanzamiento en 1998, Trastuzumab se ha convertido en una importante herramienta terapéutica en las pacientes con cáncer de mama que sobreexpresan HER-2.

La FDA aprobó Trastuzumab desde 1998 para el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER-2 positivo en primera y segunda línea tanto como fármaco único como en combinación con Paclitaxel, y más recientemente para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama.

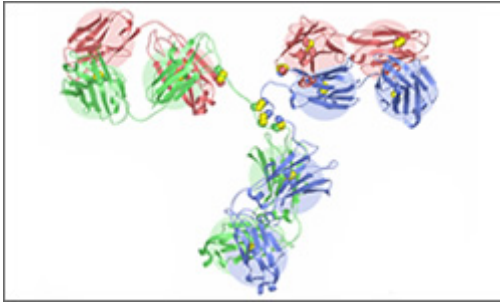
En el ensayo pivotal original fase III se observó que la adición de Trastuzumab a la quimioterapia (antraciclina y ciclofosfamida o taxano) se asoció con un mayor intervalo para la progresión de la enfermedad (media:7,4 frente a 4,6 meses;  $p<0,001$ ), con una mayor tasa de respuesta objetiva (50 frente a 32%;  $p<0,001$ ), con una mayor duración de la respuesta (media:9,1 frente a 6,1 meses;  $p<0,001$ ), con una menor tasa de muerte al año (22% frente a 33%;  $p<0,001$ ), con mayor supervivencia ( supervivencia media: 25,1 frente a 20,3 meses;  $p=0,01$ ) y con una reducción del 20% en el riesgo de muerte. (National Cancer Institute at the National Institute of Health, 2014)

El tratamiento con Trastuzumab por lo general se inicia con una dosis de carga de 4 mg / kg, seguido de 2 mg / kg semanal, aunque algunos datos apoyan la seguridad y la eficacia de cada tres semanas de dosificación (dosis de carga de 8 mg / kg seguido de 6 mg / kg IV cada tres semanas). La primera dosis se administra generalmente durante 90 a 120 minutos, con las infusiones posteriores reducirse a 30 a 45 minutos, si no se producen reacciones. (MedlinePlus, 2014)

Es importante destacar que se puede usar para tratar tanto el cáncer de seno en etapa inicial como en etapa avanzada. Cuando se usa para tratar el cáncer de seno en etapa inicial, este medicamento usualmente se suministra por un año. Para el cáncer de seno avanzado, el tratamiento no se suspende después de un año y puede durar por mucho tiempo. (National Cancer Institute at the National Institute of Health, 2014)

También se utiliza con otros medicamentos para tratar el cáncer de estómago HER2-positivo que no haya sido tratado y se ha diseminado a otras partes del cuerpo. Está en estudio para el tratamiento de otros tipos de cáncer. (Food and Drug Administration, 2014)

El Trastuzumab actúa al frenar el crecimiento de las células cancerosas. Debe ser inyectado por vía intravenosa (en una vena) por un médico o una enfermera en un hospital u otro centro médico.



Nombre genérico: Trastuzumab  
Nombre (s) Marca: Herceptin®  
IUPAC: anticuerpo humanizado anti-HER2  
La aprobación de la FDA: sí  
Fuente: WINSHIP Cancer Institute, 2014

#### 4.27 Mecanismo de acción Trastuzumab

Trastuzumab se une con una alta afinidad y especificidad al subdominio IV, una región juxtamembrana del dominio extracelular de HER2. La unión del Trastuzumab a HER2 inhibe la vía de señalización de HER2 independiente del ligando y previene la división proteolítica de su dominio extracelular, un mecanismo de activación de HER2. Además, Trastuzumab es un potente mediador de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células (ADCC). Se ha demostrado *in vitro*, que la ADCC mediada por Trastuzumab se ejerce preferentemente sobre células que sobreexpresan HER2 si se compara con células cancerosas que no sobreexpresan HER2. (A. Arnaiz-Villena, J. R. Regueiro, Carlos López Larrea, 1995)

Los mecanismos de acción de Trastuzumab son los siguientes:

- 1) Citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo: El proceso de toxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC: antibody Dependent Cellular Cytotoxicity), específico para antígeno, es mediado por células que poseen en su membrana receptores para la porción Fc de los anticuerpos. Existen tanto células linfoides como mieloides con este tipo de receptores en su membrana; y de hecho la ADCC puede ser llevada a cabo tanto por linfocitos T citotóxicos y linfocitos B como para células NK o monocitos y polimorfos nucleares (fundamentalmente eosinófilos). Las células citotóxicas pertenecientes a la serie linfóide (células T citotóxicas, NK, LAK) comparten mecanismos de lisis. El mecanismo más común es el basado en la formación, dependiente de  $Ca^{+2}$ , de canales de perforina en la membrana de la célula blanco. La perforina es una proteína formadora de canales que se encuentra dentro de los gránulos citoplasmáticos de las células citotóxicas que son liberados al medio durante el proceso de lisis. Estos gránulos contienen, además, otras proteínas, unas implicadas en los procesos de lisis; otras, posiblemente, implicadas en conferir protección a la propia célula citotóxica. Existen otros mecanismos de lisis no basados en la formación de canales de perforina e independiente de  $Ca^{+2}$ . Sin embargo, la naturaleza exacta de estos otros mecanismos no está muy clara. Parece existir un mecanismo de citotoxicidad basado en la liberación al medio de TNF alfa e IFN gamma similar al descrito para células linfoides que podría implicar la generación de radicales libres en el citoplasma de la célula blanco. Se han descrito, también, mecanismos basados en la generación de NO (óxido nítrico) en el interior de las células diana – el NO es tóxico para bacterias y células tumorales – o la formación de canales iónicos en las



membranas de las células blanco.(A. Arnaiz-Villena, J. R. Regueiro, Carlos López Larrea, 1995)

- 2) Mediación por el sistema inmunitario.
- 3) Prevención de la dimerización del receptor HER-2/neu.
- 4) Reducción o interrupción completa de la señalización vía abajo (downstream).
- 5) Inhibición directa del ciclo celular: Induce el inhibidor de la quinasa dependiente de la ciclina p27kip1 para enlentecer la fase G1.
- 6) Antiangiogénesis, mediante la reducción de los factores angiogénicos VEGF, TGF- $\alpha$  e IAP-1
- 7) Proapoptótico, mediante la inhibición de la señalización de Akt.

La acción de Trastuzumab se limita a los tumores con sobreexpresión de HER2 (aproximadamente un 20% de los cánceres de mama, que además son de peor pronóstico). A pesar de los buenos resultados del tratamiento con Trastuzumab hay un porcentaje importante de pacientes que no responden al fármaco. La resistencia puede derivar de la activación de una vía alternativa de señalización, anomalías en las vías de apoptosis o consecuencia de la hipoxia tumoral. En esta línea hay estudios que investigan la combinación de Trastuzumab con otros tratamientos antitumorales, para valorar si se puede vencer esta resistencia. Actualmente hay más de veinte ensayos en marcha (fases I, II, III) que evalúan la combinación de Trastuzumab con otros agentes, los más importantes: Lapatinib, Everolimus, Pertuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Lonafarnib, Sunitinib, Bortezomib. Los resultados de estos estudios nos aproximarán al papel definitivo que desempeñara cada agente en el cáncer de mama. (Ficha técnica de Trastuzumab, 2014)

Pharmacogenomic Information

Drug Link in Drugs@FDA	Therapeutic Area	HUGO Symbol	Referenced Subgroup	Labeling Sections with Pharmacogenomic Information
<a href="#">Trastuzumab</a>	Oncology	ERBB2	HER2 protein overexpression positive	Indications and Usage Warnings and Precautions Clinical Pharmacology Clinical Studies

Fuente: Food and Drug Administration, 2014

**4.28 Indicaciones terapéuticas**

Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 positivo:

- en monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado al tratamiento hormonal a menos que éste no esté indicado.

- En combinación con Paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclina.
- En combinación con Docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
- en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con Trastuzumab. (Ficha técnica de Trastuzumab, 2014)

#### **4.29 Vías de administración:**

Existen dos formas de administración: vía intravenosa y vía subcutánea

##### **Vía intravenosa (más comúnmente usada)**

###### **a) Posología**

###### *Pauta cada 3 semanas*

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6mg/kg de peso cada tres semanas después de la dosis de inicio.

###### *Pauta semanal*

La dosis de inicio recomendada de Herceptin es de 4 mg/kg de peso. La dosis semanal de mantenimiento recomendada de Herceptin es de 2 mg/kg de peso, comenzando una semana después de la dosis de inicio.

###### *Administración en combinación con Paclitaxel o Docetaxel*

El Docetaxel se administra al día siguiente tras la dosis de inicio de Herceptin e inmediatamente tras las dosis siguientes de Herceptin si la dosis precedente de Herceptin fue bien tolerada.

(Ficha técnica de Trastuzumab, 2014)

###### **b) Duración del tratamiento**

Los pacientes con CMM o CGM deben ser tratados con Herceptin hasta progresión de la enfermedad.

###### **c) Perdidas de dosis**

Si al paciente no se le administra alguna de las dosis de Herceptin y ha transcurrido una semana o menos, debe administrársele tan pronto como sea posible la dosis habitual de mantenimiento (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg). No hay que esperar al siguiente ciclo.

Por tanto, la dosis de mantenimiento (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg, respectivamente) debe seguir siendo administrada de acuerdo con la pauta previa.

Si al paciente no se le administra alguna de las dosis de Herceptin y ha transcurrido más de una semana, debe volver a administrársele la dosis inicial durante aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 8 mg/kg). Por tanto, la dosis de

mantenimiento de Herceptin (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg respectivamente) se debe administrar a partir de ese momento.

#### **d) Forma de administración**

La dosis de inicio de Herceptin se debe administrar como perfusión intravenosa durante 90 minutos. No administrar como pulso o bolo intravenoso.

Si la dosis de inicio es bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en perfusión de 30 minutos.

#### **e) Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al Trastuzumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes.
- Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno

(Ficha técnica de Trastuzumab, 2014)

### **4.30 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios formales de interacciones de medicamentos. Según los resultados del análisis farmacocinético poblacional no se han observado interacciones clínicamente significativas con la medicación concomitante usada en los ensayos clínicos.

#### **1. Fertilidad**

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Herceptin y durante al menos 7 meses después de finalizar el tratamiento. No hay datos disponibles de la fertilidad. (Ficha técnica de Trastuzumab, 2014)

#### **2. Embarazo**

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en macacos cangrejeros (*cynomolgus*) a dosis hasta 25 veces la dosis semanal de mantenimiento en humanos de 2 mg/kg de la formulación intravenosa de Herceptin sin que se haya revelado evidencia alguna de alteración de la fertilidad o daño al feto.

Se ha observado transferencia placentaria de Trastuzumab durante la fase temprana de gestación (días 20-50 de gestación) y tardía (días 120-150 de gestación).

No se conoce si Herceptin puede afectar la capacidad reproductiva. Dado que los estudios de reproducción animal no son siempre predictivos de la respuesta en humanos, se debe evitar Herceptin durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

En el periodo post-comercialización se han notificado casos de, retraso del crecimiento renal y/o insuficiencia renal en el feto asociado con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fetal, en mujeres embarazadas en tratamiento con Herceptin. Si se produjera un embarazo, se debe advertir a la paciente, acerca de la posibilidad de daño fetal. Si se trata a una mujer embarazada con Herceptin, es deseable realizar un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinario. (Ficha técnica de Trastuzumab, 2014)

#### **3. Lactancia**

Un estudio llevado a cabo en macacos cangrejeros (*cynomolgus*) a dosis 25 veces la dosis de

mantenimiento semanal en humanos de 2 mg/kg de la formulación intravenosa de Herceptin demostró que Trastuzumab se excreta en la leche. La presencia de Trastuzumab en el suero de monos pequeños no se ha asociado con ninguna reacción adversa en su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento al mes de edad. Se desconoce si Trastuzumab se secreta en la leche humana. Dado que la IgG humana se secreta en la leche humana, y el potencial de daño para el niño es desconocido, se debe evitar la lactancia durante la terapia y hasta los 7 meses tras finalizar dicha terapia. (Ficha técnica de Trastuzumab, 2014)

#### **4.31 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Herceptin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, los pacientes que presenten síntomas relacionados con la perfusión deben ser avisados para que no conduzcan o manejen maquinaria hasta que los síntomas remitan. (Ficha técnica de Trastuzumab, 2014)

#### **4.32 Reacciones adversas**

Entre las reacciones adversas más graves y/o frecuentes comunicadas hasta la fecha con el uso de Herceptin (formulaciones intravenosa y subcutánea) se encuentran disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la perfusión, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares. (Ficha técnica de Trastuzumab, 2014)

#### **Tabla de reacciones adversas**

Se definen las siguientes categorías de frecuencia:

- a) muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ),
- b) frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ),
- c) poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ),
- d) raras ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ )
- e) muy raras ( $<1/10.000$ ).
- f) "frecuencia no conocida": cuando la frecuencia no se puede estimar con los datos disponibles.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

En la Tabla se presentan las reacciones adversas notificadas en relación con el uso de Herceptin intravenoso, solo o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes y en la fase de post-comercialización.

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección	Muy frecuentes
	+Neumonía	Frecuentes
	Sepsis neutropénica	Frecuentes
	Cistitis	Frecuentes
	Herpes zoster	Frecuente
	Gripe	Frecuentes
	Nasofaringitis	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes
	Infección cutánea	Frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuentes
	Infección del tracto urinario	Frecuentes
	Erisipela	Frecuentes
	Celulitis	Frecuentes
Sepsis	Poco frecuentes	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Progresión de la neoplasia maligna	Frecuencia no conocida
	Progresión de la neoplasia	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	Muy frecuentes
	Anemia	Muy frecuentes
	Neutropenia	Muy frecuentes
	Disminución del recuento de células blancas/ /leucopenia	Muy frecuentes
	Trombocitopenia	Frecuentes
	Hipoprotrombinemia	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes
	*Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
	*Shock anafiláctico	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso/Pérdida de peso	Frecuentes
	Anorexia	Frecuentes
	Hiperpotasemia	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Frecuentes
	Depresión	Frecuentes
	Insomnio	Frecuentes
	Pensamiento anormal	Frecuentes

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	<sup>1</sup> Temblor	Muy frecuentes
	Vértigo	Muy frecuentes
	Cefalea	Muy frecuentes
	Neuropatía periférica	Frecuentes
	Parestesia	Frecuentes
	Hipertonía	Frecuentes
	Somnolencia	Frecuentes
	Disgeusia	Frecuentes
	Ataxia	Frecuentes
	Paresia	Raras
Edema cerebral	Frecuencia no conocida	
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Muy frecuentes
	Aumento del lagrimeo	Muy frecuentes
	Sequedad ocular	Frecuentes
	Papiloedema	Frecuencia no conocida
Hemorragia retinal	Frecuencia no conocida	
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	<sup>1</sup> Disminución de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	<sup>1</sup> Aumento de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	<sup>1</sup> Latido irregular del corazón	Muy frecuentes
	<sup>1</sup> Palpitaciones	Muy frecuentes
	<sup>1</sup> Aleteo cardiaco	Muy frecuentes
	Disminución de la fracción de eyección*	Muy frecuentes
	<sup>2</sup> Fallo cardiaco (congestivo)	Frecuentes
	<sup>2,1</sup> Taquiarritmia supraventricular	Frecuentes
	Cardiomiopatía	Frecuentes
	Derrame pericárdico	Poco frecuentes
	Shock cardiogénico	Frecuencia no conocida
	Pericarditis	Frecuencia no conocida
	Bradicardia	Frecuencia no conocida
	Ritmo de galope	Frecuencia no conocida
	Trastornos vasculares	Sofocos
<sup>2,1</sup> Hipotensión		Frecuentes
Vasodilatación		Frecuentes

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	~Sibilancia	Muy frecuentes
	~Disnea	Muy frecuentes
	Tos	Muy frecuentes
	Epistaxis	Muy frecuentes
	Rinorrea	Muy frecuentes
	Asma	Frecuentes
	Alteración pulmonar	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
	~Derrame pleural	Poco frecuentes
	Neumonitis	Raras
	~Fibrosis pulmonar	Frecuencia no conocida
	~Dificultad respiratoria	Frecuencia no conocida
	~Fallo respiratorio	Frecuencia no conocida
	~Infiltración pulmonar	Frecuencia no conocida
	+Edema pulmonar agudo	Frecuencia no conocida
	+Síndrome respiratorio agudo	Frecuencia no conocida
	~Broncoespasmos	Frecuencia no conocida
	~Hipoxia	Frecuencia no conocida
	~Descenso en la saturación de oxígeno	Frecuencia no conocida
	Edema laríngeo	Frecuencia no conocida
Ortopnea	Frecuencia no conocida	
Edema pulmonar	Frecuencia no conocida	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes
	Vómitos	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes
	Hinchazón labial	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes
	Estreñimiento	Muy frecuentes
	Pancreatitis	Frecuentes
	Hemorroides	Frecuentes
	Sequedad de boca	Frecuentes

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos hepatobiliares	Lesión traumática hepatocelular	Frecuentes
	Hepatitis	Frecuentes
	Dolor con la palpación del hígado	Frecuentes
	Ictericia	Raras
	Fallo hepático	Frecuencia no conocida
	Lesión hepatocelular	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuentes
	Rash	Muy frecuentes
	<sup>1</sup> Hinchazón de cara	Muy frecuentes
	Alopecia	Muy frecuentes
	Alteración de las uñas	Muy frecuentes
	Acné	Frecuentes
	Sequedad de piel	Frecuentes
	Equimosis	Frecuentes
	Hyperhidrosis	Frecuentes
	Erupción maculopapular	Frecuentes
	Purito	Frecuentes
	Onicoclasia	Frecuentes
	Dermatitis	Frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
Angioedema	Frecuencia no conocida	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuentes
	<sup>1</sup> Tensión muscular	Muy frecuentes
	Mialgia	Muy frecuentes
	Artritis	Frecuentes
	Dolor de espalda	Frecuentes
	Dolor óseo	Frecuentes
	Espasmos musculares	Frecuentes
	Dolor de cuello	Frecuentes
Dolor en una extremidad	Frecuentes	
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal	Frecuentes
	Glomerulonefritis membranosa	Frecuencia no conocida
	Glomerulonefropatía	Frecuencia no conocida
	Fallo renal	Frecuencia no conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Inflamación de la mama /mastitis	Frecuentes



Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuentes
	Dolor torácico	Muy frecuentes
	Escalofrío	Muy frecuentes
	Fatiga	Muy frecuentes
	Síntomas gripales	Muy frecuentes
	Reacción relacionada con la perfusión	Muy frecuentes
	Dolor	Muy frecuentes
	Fiebre	Muy frecuentes
	Inflamación de la mucosa	Muy frecuentes
	Edema periférico	Frecuentes
	Malestar	Frecuentes
Edema	Frecuentes	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Contusión	Frecuentes

<sup>†</sup>Indica reacciones adversas que han sido comunicados asociados a un desenlace de muerte.

<sup>‡</sup>Indica reacciones adversas que han sido comunicados mayoritariamente asociados con reacciones relacionadas con la perfusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.

\*Observado con la quimioterapia combinada seguida de antraciclinas y combinado con taxanos.

Fuente: Ficha técnica de Trastuzumab, 2014

#### 4.33 Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### 1. Disfunción cardíaca

Insuficiencia cardíaca congestiva NYHA clase II-IV, es una reacción adversa frecuente asociada al uso de Herceptin y se ha asociado a fallecimientos. Se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S3 o disminución de la fracción de eyección del ventrículo en los pacientes tratados con Herceptin.

##### 2. Reacciones a la perfusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Cuando hay metástasis se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con Herceptin presentarán alguna reacción relacionada con la perfusión. Sin embargo, la mayoría de estas reacciones son de intensidad leve a moderada y tienden a ocurrir al inicio del tratamiento, es decir en la primera, segunda o tercera perfusión, reduciéndose su frecuencia en las perfusiones posteriores. Estas reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, rash, náuseas, vómitos y cefalea.

La tasa de reacciones relacionadas a la perfusión de todos los niveles varía entre los ensayos dependiendo de la indicación, metodología de la recogida de datos, y si Trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia o como monoterapia.

Las reacciones anafilácticas graves que requieren intervención inmediata adicional, pueden ocurrir durante la primera o segunda perfusión de Herceptin y han sido asociadas con un desenlace de muerte.

Se han observado reacciones anafilactoides en casos aislados.

### 3. Hematotoxicidad

Muy frecuentemente ocurre neutropenia febril. Las reacciones adversas frecuentes incluyen anemia, leucopenia, trombocitopenia y neutropenia. No se conoce la frecuencia de aparición de la hipoprotrombinemia. El riesgo de neutropenia puede verse ligeramente incrementado cuando Trastuzumab se administra con Docetaxel seguido de un tratamiento con antraciclina.

### 4. Reacciones pulmonares

Rara vez ocurren reacciones adversas pulmonares graves con el uso de Herceptin y se han asociado a un desenlace de muerte. Entre estas se incluyen pero no se limitan: infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. (Ficha técnica de Trastuzumab, 2014)

## 4.34 Eficacia clínica y seguridad

### Dosificación semanal para cáncer de mama metastásico

Los resultados de eficacia provenientes de los estudios en monoterapia y en combinación se resumen en la Tabla 4

Tabla 4: Resultados de eficacia de los ensayos de tratamiento de monoterapia y de combinación

Parámetro	Monoterapia	Tratamiento de combinación			
	Herceptin <sup>1</sup> N=172	Herceptin más paclitaxel <sup>2</sup> N=68	Paclitaxel <sup>2</sup> N=77	Herceptin más docetaxel <sup>3</sup> N=92	Docetaxel <sup>3</sup> N=94
Tasa de respuesta (95 %CI)	18 % (13 - 25)	49 % (36 - 61)	17 % (9 - 27)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Duración de la respuesta (Mediana, meses) (95 %CI)	9.1 (5,6-10,3)	8.3 (7,3-8,8)	4.6 (3,7-7,4)	11.7 (9,3-15,0)	5.7 (4,6-7,6)
TTP (Mediana, meses) (95 %CI)	3,2 (2,6-3,5)	7,1 (6,2-12,0)	3,0 (2,0-4,4)	11,7 (9,2-13,5)	6,1 (5,4-7,2)
Supervivencia (Mediana, meses) (95 %CI)	16,4 (12,3-ne)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	31,2 (27,3-40,8)	22,74 (19,1-30,8)

TTP= time to progression (tiempo hasta progresión); "ne" indica que no pudo ser estimado o que no se ha alcanzado aún.

1. Estudio H0649g: subgrupo de pacientes IHC3+
2. Estudio H0648g: subgrupo de pacientes IHC3+
3. Estudio M77001: grupo completo de análisis (por intención de tratamiento) resultados a 24 meses

Fuente: Ficha técnica de Trastuzumab, 2014

### Dosificación cada tres semanas

Los resultados de eficacia procedente de los estudios en monoterapia (no comparativos) y en combinación se resumen en la Tabla 5:

Tabla 5: Resultados de eficacia de los ensayos no comparativos de tratamiento de monoterapia y de combinación

Parámetros	Monoterapia		Tratamiento de combinación	
	Herceptin <sup>1</sup> N=105	Herceptin <sup>2</sup> N=72	Herceptin mas paclitaxel <sup>3</sup> N=32	Herceptin mas docetaxel <sup>4</sup> N=110
Tasa de respuesta (95 %CI)	24 % (15 - 35)	27 % (14 - 43)	59 % (41-76)	73 % (63-81)
Mediana de la duración de la respuesta (meses) (rango)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
Mediana TTP (meses) (95 %CI)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11-16)
Mediana Supervivencia (meses) (95 %CI)	ne	Ne	ne	47,3 (32-ne)

TTP= time to progression (tiempo hasta progresión); "ne" indica que no pudo ser estimado o que no se ha alcanzado aún.

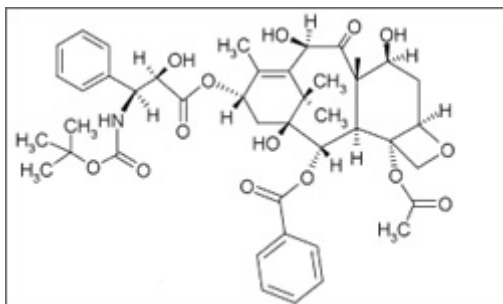
1. Estudio WO16229 dosis de inicio 8 mg/kg seguida de 6 mg/kg pauta cada 3 semanas
2. Estudio MO16982 dosis de inicio 6 mg/kg semanal x 3; seguida de 6 mg/kg pauta cada 3 semanas
3. Estudio BO15935
4. Estudio MO16419

#### 4.35 Lista de excipientes

- ❖ Hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20): vía subcutánea
- ❖ L-histidina
- ❖ L-histidina hidrocloremonohidrato
- ❖  $\alpha,\alpha$ -trehalosadihidrato
- ❖ L-metionina: vía subcutánea
- ❖ Polisorbato 20
- ❖ Agua para preparaciones inyectables

**ANEXO N° 4:** Incompatibilidades. Período de validez. Precauciones especiales de conservación. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

## Docetaxel



Nombre Genérico: Docetaxel

Nombre (s) Marca: Taxotere®

IUPAC: (2R, 3S) -N-carboxi-3-fenilisoserina, éster de N-terc-butilo, 13-éster con 5, 20-epoxi-1, 2, 4, 7, 10, 13-hexahydroxy impuesto-11- en-9-ona 4-acetato de 2-benzoato, trihidrato

Aprobación de la FDA: sí

(WINSHIP Cancer Institute, 2015)

### 4.36 Descripción

El Docetaxel es una de las drogas de tipo taxano que fueron desarrollados originalmente del tejo. Se prepara por hemisíntesis de un producto natural extraído de las agujas del árbol tejo (*Taxus baccata*). También es conocido por su nombre comercial, Taxotere. (Cancer Research UK, 2014)

### 4.37 Composición

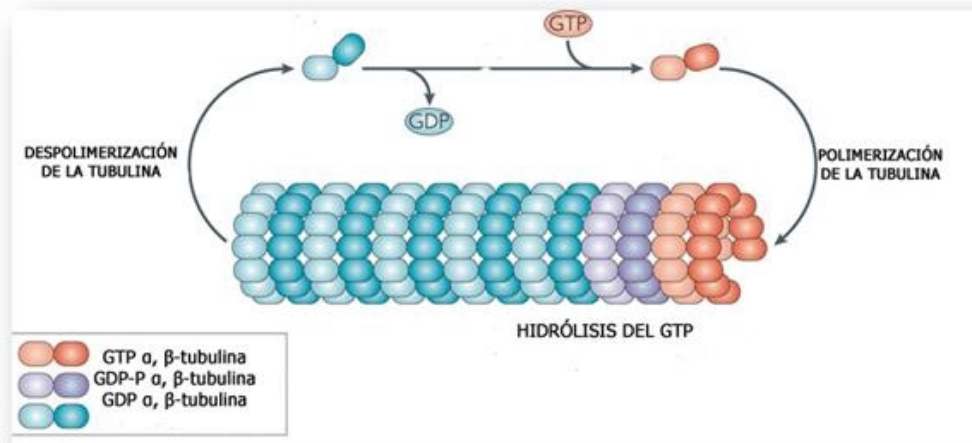
- Inyectable 20 mg: cada vial contiene: Docetaxel (anhidro) 20 mg, en 0.5 ml de Polisorbato 80. La solución viscosa contiene 40 mg/ml de Docetaxel.
- Inyectable 80 mg: cada vial contiene: Docetaxel (anhidro) 80 mg, en 2.0 ml de Polisorbato 80. La solución viscosa contiene 40 mg/ml de Docetaxel.

### 4.38 Mecanismo de acción

Docetaxel es un antineoplásico que actúa como agente antimicrotúbulo, actúa disociando la red de microtúbulos a nivel celular esencial en la mitosis.

Este efecto se debe a que actúa como estabilizador de microtúbulos, estimula el ensamblaje de la tubulina en microtúbulos estables inhibiendo su despolimerización. Esto produce una disminución de la tubulina libre y además la unión de Docetaxel a los microtúbulos no altera el número de protofilamentos. La hiperestabilización produce un conjunto de microtúbulos sin función normal y esto produce la inhibición de la mitosis (Ficha técnica Docetaxel, 2008).

En otras palabras, impide que las células cancerosas se separen en 2 células nuevas, por lo que bloquea el crecimiento del cáncer.



Fuente: Dr. José Manuel López Tricas. *Docetaxel*. 2012

#### 4.39 Indicaciones

Está indicado en el tratamiento de cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico y en el tratamiento de cáncer de próstata metastásico.

##### a) Cáncer de mama

Docetaxel utilizado en monoterapia, está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado tras el fracaso de la terapia citotóxica. La quimioterapia administrada previamente debe haber incluido una antraciclina o un agente alquilante.

##### b) Cáncer de pulmón no microcítico

Docetaxel está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico o localmente avanzado tras el fracaso de la quimioterapia previa. Docetaxel en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, no resecable, que no han sido tratados previamente con quimioterapia para esta enfermedad.

##### c) Cáncer de próstata

Docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas.

(Ficha técnica, 2015)

#### 4.40 Posología

##### a) **Dosificación recomendada**

La posología recomendada con Docetaxel en monoterapia es de 100 mg/m<sup>2</sup>, administrada en infusión de 1 hora, cada 3 semanas.

Los pacientes deberán ser vigilados estrechamente, especialmente durante la primera y segunda infusión de Docetaxel, debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad.

La premedicación con un corticoide oral, como dexametasona 16 mg por día (8 mg BID) durante 3 días, comenzando 1 día antes de la administración de Docetaxel, si no está contraindicada, puede reducir la incidencia y severidad de la retención de fluidos, así como la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad.

El uso de Docetaxel debería estar reservado a unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica y debería ser administrado únicamente bajo la supervisión de un oncólogo calificado.

#### b) Ajustes de dosis durante el tratamiento

No se debe administrar Docetaxel hasta que el recuento de neutrófilos sea al menos de 1.500 células/mm<sup>3</sup>. En pacientes que muestren neutropenia febril, recuento de neutrófilos < 500 células/mm<sup>3</sup> durante más de 1 semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas, o neuropatía periférica severa, durante la terapia con Docetaxel, deberá reducirse la posología de 100 mg/m<sup>2</sup> a 75 mg/m<sup>2</sup>. Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con 75 mg/m<sup>2</sup>, la posología deberá reducirse a 55 mg/m<sup>2</sup> ó el tratamiento deberá ser interrumpido.

#### c) Esquema De Docetaxel + Trastuzumab

##### Ciclo 1:

Fármaco	Dosis (mg/kg)	Días	Administración
Trastuzumab	4 mg/kg	1 Dosis única	Infusión de 1,5 h <sup>(1,2)</sup>
Docetaxel	100 mg/m <sup>2</sup>	2	Infusión de 1 h en SF o SG5% -no PVC- <sup>(3)</sup> (concentración máxima= 0,74 mg/ml)
Trastuzumab	2 mg/kg	8,15	Infusión de 30 min si bien tolerada dosis de carga <sup>(1,2)</sup>

##### Ciclo 2 y siguientes:

Fármaco	Dosis (mg/kg)	Días	Administración
Trastuzumab	2 mg/kg/sem	1, 8, 15	Infusión de 30 min si bien tolerada dosis de carga <sup>(1,2)</sup>
Docetaxel	100 mg/m <sup>2</sup>	1	Infusión de 1 h en SF o SG5% -no PVC- <sup>(3)</sup> (concentración máxima= 0,74 mg/ml)

Fuente: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 2015

Repetir cada 21 días. Se recomienda administrar la primera infusión de Docetaxel al día siguiente de iniciar el tratamiento con Trastuzumab. Si buena tolerancia, en ciclos posteriores administrar inmediatamente después de Trastuzumab. Algunos médicos administran como dosis de carga 8 mg/kg iniciando las dosis de mantenimiento (6 mg/kg) a las tres semanas, esta dosis de mantenimiento se repetirá cada 21 días.

Duración del tratamiento con Trastuzumab: Hasta enfermedad estable o progresión metastásica.

Duración del tratamiento con Docetaxel: 6 ciclos o hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 2015)

#### **4.41 Efectos adversos**

A continuación se describen las reacciones adversas utilizando el Criterio de Toxicidad Común (NCI Common Toxicity Criteria; grado 3 = G3; grado 3-4 = G3/4; grado 4 = G4), los términos COSTART y MedDRA. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia para Docetaxel solo, son: neutropenia (que fue reversible y no acumulativa; la mediana de los días hasta el punto más bajo fue de 7 días y la mediana de la duración de la neutropenia grave ( $< 500$  células/mm<sup>3</sup>) fue de 7 días), anemia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea y astenia. La gravedad de las reacciones adversas de Docetaxel puede aumentar cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

Tabla de reacciones adversas en cáncer de mama para TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones (G3/4: 5,7%; incluyendo sepsis y neumonía, mortal en el 1,7%)	Infección asociada a neutropenia G4 (G3/4: 4,6%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 76,4%); Anemia (G3/4: 8,9%); Neutropenia febril	Trombocitopenia (G4: 0,2%)	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 5,3%)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 4,1%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 4%); Disgeusia (grave: 0,07%)		
Trastornos cardiacos		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Fallo cardiaco
Trastornos vasculares		Hipotensión; Hipertensión; Hemorragia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (grave: 2,7%)		
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis (G3/4: 5,3%); Diarrea (G3/4: 4%); Náuseas (G3/4: 4%); Vómitos (G3/4: 3%)	Estreñimiento (grave: 0,2%); Dolor abdominal (grave: 1%); Hemorragia gastrointestinal (grave: 0,3%)	Esofagitis (grave: 0,4%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Reacciones cutáneas (G3/4: 5,9%); Alteraciones de las uñas (grave: 2,6%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (grave: 1,4%)	Artralgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Retención de líquidos (grave: 6,5%); Astenia (grave: 11,2%); Dolor	Reacción en la zona de perfusión; Dolor torácico no cardiaco (grave: 0,4%)	
Exploraciones complementarias		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (< 5%); Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (< 4%); Aumento de AST G3/4 (< 3%); Aumento de ALT G3/4 (< 2%)	



#### **4.42 Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en cáncer de mama para TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia**

En cánceres de mama, la premedicación con un corticoide oral, como dexametasona 16 mg por día (8 mg dos veces al día) durante 3 días, comenzando un día antes de la administración de Docetaxel, si no está contraindicada, puede reducir la incidencia y severidad de la retención de líquidos, así como la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad.

##### **a) Hematología**

La neutropenia es la reacción adversa más frecuente de Docetaxel. El nivel más bajo de neutrófilos ocurre a una mediana de 7 días, aunque este intervalo puede ser más corto en pacientes fuertemente pretratados.

Debe realizarse una monitorización frecuente de los recuentos sanguíneos completos a todos los pacientes que reciban Docetaxel. Los pacientes serán tratados de nuevo con Docetaxel cuando la recuperación de los niveles de neutrófilos sea  $\geq 1.500$  células/mm<sup>3</sup> (ver sección 4.2).

En caso de neutropenia grave ( $< 500$  células/mm<sup>3</sup> durante 7 días o más) durante un ciclo de la terapia con Docetaxel, se recomienda una reducción de la dosis en ciclos posteriores o el uso de medidas sintomáticas apropiadas.

##### **b) Reacciones de hipersensibilidad**

Los pacientes deberán ser vigilados muy de cerca, especialmente durante la primera y segunda perfusión.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer pocos minutos después de iniciarse la perfusión de Docetaxel, por lo que deberá disponerse de los medios para el tratamiento de la hipotensión y del broncoespasmo. Si aparecen reacciones de hipersensibilidad, los síntomas menores, como sofocos o reacciones cutáneas localizadas, no requieren la interrupción del tratamiento. Sin embargo, las reacciones graves como hipotensión grave, broncoespasmo o rash/eritema generalizado, requieren la interrupción inmediata del tratamiento con Docetaxel y un tratamiento apropiado. Los pacientes que desarrollen reacciones graves de hipersensibilidad no deberán volver a ser tratados con Docetaxel.

##### **c) Reacciones cutáneas**

Se ha observado eritema cutáneo localizado en las extremidades (palmas de las manos y plantas de los pies) con edema seguido de descamación. Se han notificado síntomas graves tales como erupciones seguidas de descamación que han conducido a la interrupción o supresión del tratamiento con Docetaxel.

##### **d) Retención de líquidos**

Los pacientes con retención de líquidos grave, como derrame pleural, derrame pericárdico y ascitis, deben ser estrechamente monitorizados.

**e) Pacientes con insuficiencia hepática**

En pacientes tratados con 100 mg/m<sup>2</sup> de Docetaxel en monoterapia, que presenten niveles de transaminasas séricas (GOT y/o GPT) mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal, junto con niveles de fosfatasa alcalina sérica mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal, existe un riesgo mayor de desarrollar reacciones adversas graves tales como muertes tóxicas incluyendo sepsis y hemorragia gastrointestinal que puede ser mortal, neutropenia febril, infecciones, trombocitopenia, estomatitis y astenia. Por tanto la dosis recomendada de Docetaxel en aquellos pacientes con elevados niveles de marcadores de la función hepática es de 75 mg/m<sup>2</sup> y se controlarán los niveles de dichos marcadores al comienzo del tratamiento y antes de cada ciclo.

En pacientes con niveles séricos de bilirrubina mayores al límite superior del rango normal y/o GOT y GPT superior a 3,5 veces el límite superior del rango normal junto con niveles séricos de fosfatasa alcalina superiores a 6 veces el límite superior del rango normal, no se puede recomendar una reducción de la dosis y el Docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado.

**f) Pacientes con insuficiencia renal**

No se dispone de datos en pacientes con la función renal gravemente alterada tratados con Docetaxel.

**g) Sistema nervioso**

El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave requiere una reducción de la dosis.

**h) Otras**

Tanto hombres como mujeres deberán tomar medidas anticonceptivas durante el tratamiento y, en el caso de los hombres, también al menos durante 6 meses después de su finalización.

**4.43 Precauciones adicionales de empleo en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama**

**a) Neutropenia comprometida**

Debe considerarse el uso de G-CFS y una reducción de la dosis en los pacientes que presenten neutropenia comprometida (neutropenia prolongada, neutropenia febril o infección).

**b) Reacciones gastrointestinales**

Síntomas tempranos como dolor y sensibilidad abdominal, fiebre, diarrea, con o sin neutropenia pueden ser manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave y deben ser valoradas y tratadas de forma inmediata.

#### c) Fallo cardiaco congestivo

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar síntomas de fallo cardiaco congestivo durante la terapia y durante el periodo de seguimiento.

#### 4.44 Combinación con Trastuzumab

Para la combinación con Trastuzumab, se presentan reacciones adversas (de todos los grados) notificadas en  $\geq 10\%$ . Se produjo una mayor incidencia de reacciones adversas graves (40% frente a 31%) y de reacciones adversas de grado 4 (34% frente a 23%) en el grupo tratado con la asociación con Trastuzumab, en comparación con la monoterapia de Docetaxel.

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> en combinación con trastuzumab

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); Neutropenia febril (incluida neutropenia asociada a fiebre y uso de antibióticos) o sepsis neutropénica	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia; Cefalea; Disgeusia; Hipoestesia	
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo; conjuntivitis	
Trastornos cardiacos		Fallo cardiaco
Trastornos vasculares	Linfedema	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis; Dolor faringolaríngeo; Nasofaringitis; Disnea; Tos; Rinorrea	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas; Diarrea; Vómitos; Estreñimiento; Estomatitis; Dispepsia; Dolor abdominal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Eritema; Rash; Alteraciones de las uñas	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia; Artralgia; Dolor en extremidades; Dolor óseo; Dolor de espalda	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia; Edema periférico; Pirexia; Fatiga; Inflamación de las mucosas; Dolor; Síntomas catarrales; Dolor torácico; Escalofríos	Letargo
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	

#### **4.45 Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en cáncer de mama para TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> en combinación con Trastuzumab**

##### **a) Trastornos cardiacos**

Se ha notificado fallo cardiaco sintomático en el 2,2% de los pacientes que recibieron Docetaxel con Trastuzumab, comparado con el 0% de los pacientes a los que se les ha dado Docetaxel en monoterapia.

En el grupo tratado con Docetaxel en asociación con Trastuzumab, el 64% había recibido una antraciclina como terapia adyuvante, comparada con el 55% en el grupo tratado con Docetaxel en monoterapia.

##### **b) Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Muy frecuente: La toxicidad hematológica aumentó en los pacientes que recibieron Trastuzumab y Docetaxel, en comparación con Docetaxel en monoterapia (neutropenia grado 3/4, 32% frente al 22%, según el criterio NCI-CTC). Se debe tener en cuenta que esto está probablemente infravalorado, ya que se sabe que una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> de Docetaxel produce neutropenia en el 97% de los pacientes, 76% de grado 4, según los recuentos sanguíneos en el punto más bajo. También aumentó la incidencia de neutropenia febril/sepsis neutropénica en los pacientes tratados con Trastuzumab y Docetaxel (23% frente a 17% en pacientes tratados sólo con Docetaxel).

#### **4.46 Advertencias**

Precauciones para su utilización: en el 5.3% de las pacientes tratadas con Docetaxel, han aparecido reacciones graves de hipersensibilidad caracterizadas por hipotensión o broncoespasmo o rash cutáneo/eritema generalizado. La neutropenia es la reacción adversa más frecuente por Docetaxel.

Otros efectos adversos pueden ser reacciones cutáneas, retención de fluidos, alteración hepática, sistema nervioso y otras. Esta sintomatología puede requerir reducción de la dosis a administrar de 100 a 75 mg/m<sup>2</sup>. De persistir estas reacciones se debe reducir hasta 55 mg/m<sup>2</sup>. No se recomienda una mayor reducción de la dosis.

#### **4.47 Eficacia y seguridad clínica**

##### **TAXOTERE en combinación con Trastuzumab**

Docetaxel en combinación con Trastuzumab se estudió para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que no han recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica.

Se asignaron aleatoriamente 186 pacientes para recibir Docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) con o sin Trastuzumab: el 60% de los pacientes recibieron quimioterapia previa en adyuvancia basada en una antraciclina.

Docetaxel más Trastuzumab fue eficaz tanto en los pacientes que habían como en los que no habían recibido previamente antraciclina en adyuvancia.

El principal método de ensayo utilizado para determinar la positividad de HER2 en este ensayo pivotal fue inmunohistoquímica (IHC). Una minoría de los pacientes fueron analizados utilizando fluorescencia de hibridación in-situ (FISH). En este ensayo, el 87% de los pacientes presentaba enfermedad que era IHC 3+ y el 95% de los pacientes introducidos presentaban enfermedad que era IHC 3+ y/o FISH positivo.

En la siguiente tabla se presentan los resultados de eficacia:

Parámetro	Docetaxel con trastuzumab <sup>1</sup> n = 92	Docetaxel <sup>1</sup> n = 94
Tasa de respuesta (IC 95%)	61% (50-71)	34% (25-45)
Mediana de la duración de la respuesta (meses) (IC 95%)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Mediana del TTP (meses) (IC 95%)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Mediana de la supervivencia (meses) (IC 95%)	30,5 <sup>2</sup> (26,8-ne)	22,1 <sup>2</sup> (17,6-28,9)

TTP = tiempo hasta la progresión; "ne" indica que no se pudo estimar o que no se pudo alcanzar.

<sup>1</sup>Set completo de análisis (intención de tratamiento)

<sup>2</sup>Mediana de la supervivencia estimada

#### 4.48 Efectos farmacodinámicos

El Docetaxel mostró ser citotóxico, *in vitro*, frente a varias líneas celulares de tumores murinos y humanos y frente a células tumorales humanas recién extirpadas, en ensayos por clonación. El Docetaxel alcanza altas concentraciones intracelulares con un prolongado tiempo de permanencia celular. Además el Docetaxel se mostró activo en algunas pero no en todas las líneas celulares que expresan la p-glicoproteína codificada por el gen de resistencia a diversas drogas.

*In vivo*, Docetaxel es un agente no catalogable y tiene un amplio espectro de actividad antitumoral experimental frente a injertos tumorales murinos y humanos

#### 4.49 Propiedades farmacocinéticas

##### a) Absorción

La farmacocinética del Docetaxel ha sido evaluada en pacientes con cáncer, tras la administración de 20-115 mg/m<sup>2</sup>, en estudios de fase I. El perfil cinético del Docetaxel es dosis-independiente y se basa en un modelo farmacocinético tricompartmental, con semividas para las fases de 4 min, 36 min y 11,1 horas, respectivamente. La última fase se debe en parte a la salida relativamente lenta del Docetaxel desde el compartimento periférico.

##### b) Distribución

Tras la administración de una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> en perfusión de 1 hora, se obtiene un pico medio de nivel plasmático de 3,7 mcg/ml con una AUC correspondiente de 4,6 mcg.h/ml. Los valores medios para el aclaramiento corporal total y el volumen de distribución en estadio estacionario fueron de 21 l/h/m<sup>2</sup> y 113 l, respectivamente. La variación interindividual del aclaramiento corporal total fue aproximadamente del 50%. Docetaxel se une a proteínas plasmáticas en más de un 95%.

### **c) Eliminación**

Un estudio con <sup>14</sup>C-docetaxel se ha realizado en tres pacientes con cáncer. El Docetaxel se eliminó tanto en orina como en heces, después de un metabolismo oxidativo del grupo éster terc-butilo mediado por el citocromo P450; en siete días, la excreción urinaria y fecal fue de aproximadamente el 6% y el 75% de la radiactividad administrada, respectivamente. En torno al 80% de la radiactividad recuperada en las heces se excretó durante las primeras 48 horas en forma de metabolitos inactivos, uno principal y 3 secundarios, con cantidades muy bajas de medicamento inalterado.

#### **4.50 Lista de excipientes**

Vial de concentrado:

- Polisorbato 80
- ácido cítrico.
- Vial de disolvente:
- etanol 95%
- agua para preparaciones inyectables.

#### **4.51 Advertencia sobre excipientes**

Este medicamento contiene 95,1 mg/ml de etanol tras la reconstitución con el disolvente, que se corresponde con una cantidad de 1,6 g por dosis. Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo. El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

**ANEXO N°4:** Planta de tejo. Incompatibilidades. Período de validez. Precauciones especiales de conservación. Período de eficacia y almacenamiento. Precauciones especiales de eliminación.

## **V. HIPOTESIS**

Las pacientes que reciben Docetaxel solo, Trastuzumab solo y Trastuzumab + Docetaxel presentan medias de RAM/paciente totales y graves diferentes entre sí, siendo más relevante la asociación con Trastuzumab con niveles de significación. Los factores asociados a la aparición de RAM son edad e insuficiencia hepática y renal. Los re ingresos hospitalarios por RAM son del orden del 5-8%.

## **VI. Materiales y métodos**

Es un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal de una población de pacientes femeninas con diagnóstico de cáncer de mama años atendidas (diagnosticadas y en tratamiento) en un Hospital Universitario de la provincia de Bs As, Pilar, del periodo 2005-2014.

Se estudiaron tres grupos de pacientes: las que recibieron Docetaxel, las que recibieron Docetaxel + Trastuzumab y las que recibieron solo Trastuzumab con otros esquemas. Se incluyeron todas las pacientes atendidas en el hospital del estudio durante el periodo 2004-2014, los criterios de inclusión fueron: todas las pacientes con cáncer de mama femeninas, diagnosticadas y tratadas durante todo su esquema quimioterapéutico en el hospital del estudio.

Los datos demográficos de la población del estudio fueron extraídos de las historias clínicas electrónicas de las pacientes.

Se relevó todo aquel dato de interés clínico mencionado posterior a la recepción de Trastuzumab y/o Docetaxel en cada paciente.

Se usó el algoritmo de Naranjo para el análisis de la causalidad de cada evento clínico. Se consideró toxicidad grave a todo aquel evento clínico negativo según la escala de la OMS: siendo los efectos graves o leves. Los graves son los que ponen en riesgo la vida dejando secuelas permanentes y los leves los que desaparecen reversiblemente con o sin intervención clínica y que no tienen relevancia en el desarrollo de la vida normal.

La historia clínica fue revisada desde el inicio de atención al paciente hasta el alta definitiva o fallecimiento. Se estudiaron todos los pacientes que se encontraban internados o que fueron atendidos en hospital de día o en el ámbito ambulatorio de la muestra obtenida.

Se evaluó en cada paciente el tipo de daño atribuido al fármaco con la escala de daño recomendada por la OMS, Además, se estudió la intervención sanitaria realizada para disminuir la toxicidad. Ejemplo: suspensión del tratamiento, ajuste de dosis, ajuste de pauta, administración de antagonistas, empleo de pruebas diagnósticas (electrocardiograma por cardiotoxicidad), entre otras.

Los datos fueron recolectados en una plantilla de Excel, Windows 7

Se realizó el análisis estadístico con el Software SPSS ® 19, ILLINOIS (USA). Se analizaron variables de laboratorio: hemograma, hepatograma, ionograma y función renal; y variables demográficas: edad, rango, diagnósticos según ICD-10, tipo de tratamiento, estadio de la enfermedad.

Los datos fueron relevados por el autor de esta tesis, luego de un periodo de entrenamiento en la lectura de la historia clínica y en Farmacovigilancia con la utilización del algoritmo de Naranjo. Los datos fueron validados por un farmacéutico senior de la Unidad de Farmacovigilancia del Hospital del estudio.

Todos los datos encontrados fueron cargados en la Base Vigiflow de la Unidad de Monitoreo de Upsala, ANMAT.

Las dosis de Trastuzumab y de Docetaxel fueron administradas una vez preparadas bajo cabinas de flujo laminar vertical en el Servicio de Farmacia del hospital del estudio.

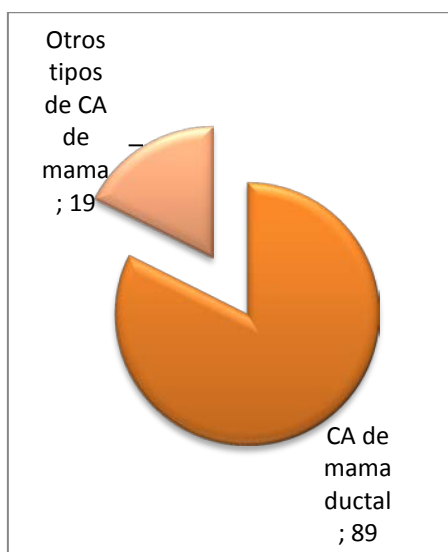


## VII. Resultados

Se estudiaron un total de 108 pacientes, el porcentaje distribuido por sexo fue: 100% mujeres. La media de edad de la muestra total fue de 54,85 años y el rango de 41-75 con un desvío estándar de 9,42.

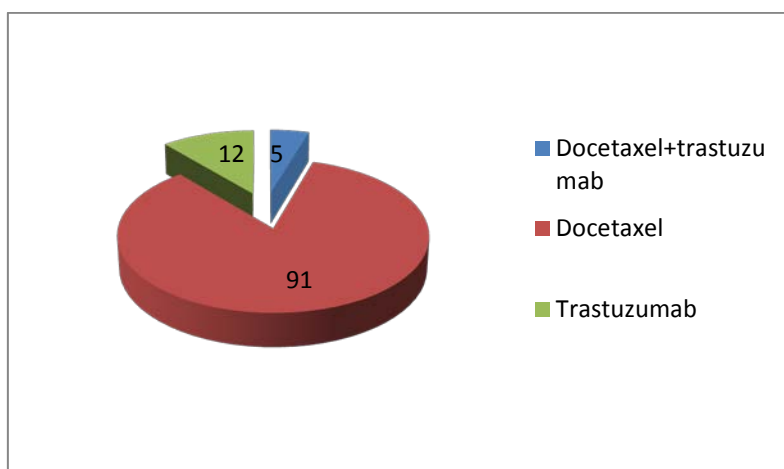
El diagnóstico principal según ICD9 "Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud 9na. Revisión" fue: carcinoma ductal invasivo en 89 casos, y los 19 casos restantes fueron carcinomas lobulares invasivos (otros tipos)

**Gráfico 1:** Tipificación del cáncer de mama.



Se analizaron 4089 episodios en las HC electrónica.

**Gráfico N°2:** Distribución por tipo de esquema estudiado



La totalidad de las pacientes recibió su esquema en el hospital estudiado. Del total de pacientes estudiados, 91 recibió Docetaxel, 12 recibió Trastuzumab y 5 pacientes recibieron los dos medicamentos.

La media de edad de las pacientes tratadas con Trastuzumab fue 54,3 años desvío estándar 9,54, rango: 33-76. De esta sub muestra todos los pacientes recibieron Trastuzumab a dosis recomendadas. Siendo la dosis de carga de 4 mg / kg, seguido de 2 mg / kg en forma semanal.

**Tabla resumen (la tabla contiene los valores en números absolutos, no en porcentajes)**

	Con Docetaxel	Con Trastuzumab	Con Docetaxel + Trastuzumab	Total
<b>Número de pacientes</b>	91	12	5	108
<b>Numero de RAM</b>	426	93	55	568
<b>Media de RAM/paciente</b>	4,68	7,75	9,8	
<b>Numero de RAM graves</b>	369	56	40	
<b>Numero de RAM no graves</b>	57	37	9	

**Tabla N°3.1:** Porcentaje por género de pacientes tratadas con Trastuzumab

SEXO	NÚMERO	PORCENTAJE (%)
Hombres	0	0
Mujeres	12	100
Total	12	100

**Tabla N°3.2:** Porcentaje por género de pacientes tratadas con Docetaxel

SEXO	NÚMERO	PORCENTAJE (%)
Hombres	0	0
Mujeres	91	100
Total	91	100

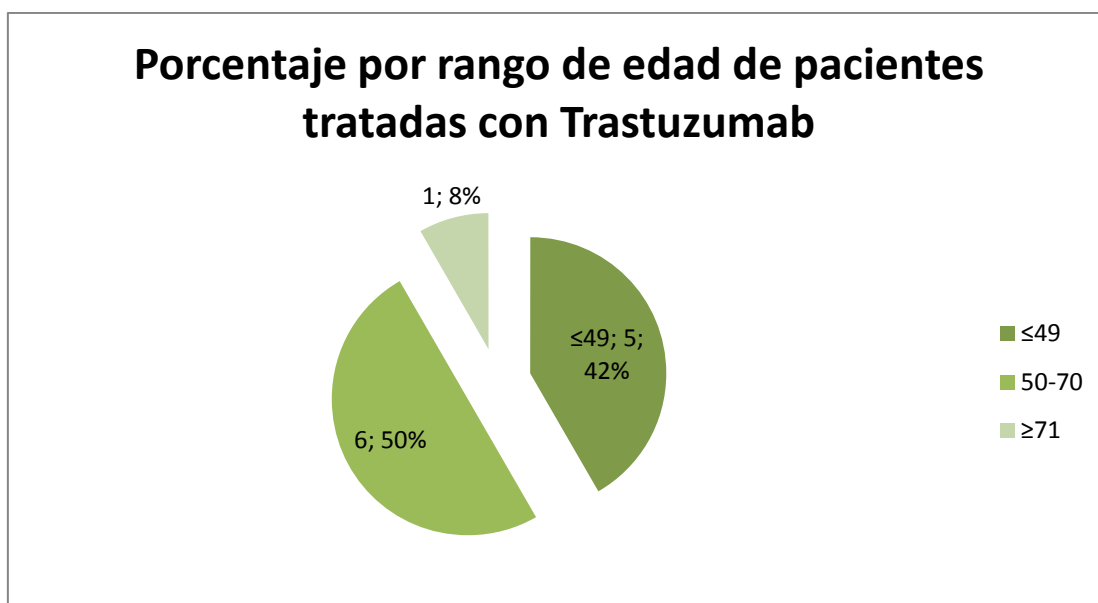
**Tabla N° 1.3:** Porcentaje por genero de pacientes tratadas con Docetaxel + Trastuzumab

SEXO	NÚMERO	PORCENTAJE (%)
Hombres	0	0
Mujeres	5	100
Total	5	100

**Tabla N° 3.1:** Porcentaje por rango de edad de pacientes tratadas con Trastuzumab

EDADES (AÑOS)	NÚMERO	PORCENTAJE (%)
≤49	5	41,66
50-70	6	50
≥71	1	8,33
	12	100

**Gráfico N° 3.1:** Porcentaje por rango de edad de pacientes tratadas con Trastuzumab



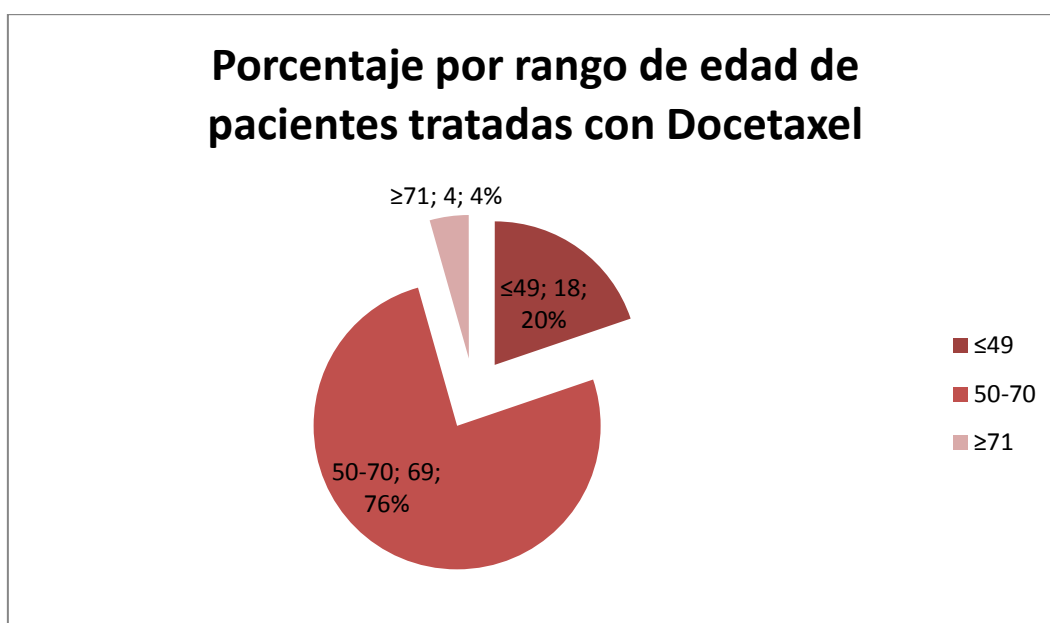
En los resultados expresados en el Gráfico N° 3.1 podemos evidenciar que existe mayor porcentaje de RAM en pacientes entre 50-70 años 50%, un 42% en pacientes menores a 49 años y un 8% pacientes mayores a 71 años.

Una sola paciente de los 12 no tolero la medicación y fue suspendida

**Tabla Nº 3.2:** Porcentaje por rango de edad de pacientes tratadas con Docetaxel durante el período de investigación

EDADES (AÑOS)	NÚMERO	PORCENTAJE (%)
≤49	18	19,78
50-70	69	79,82
≥71	4	4,39
	91	100

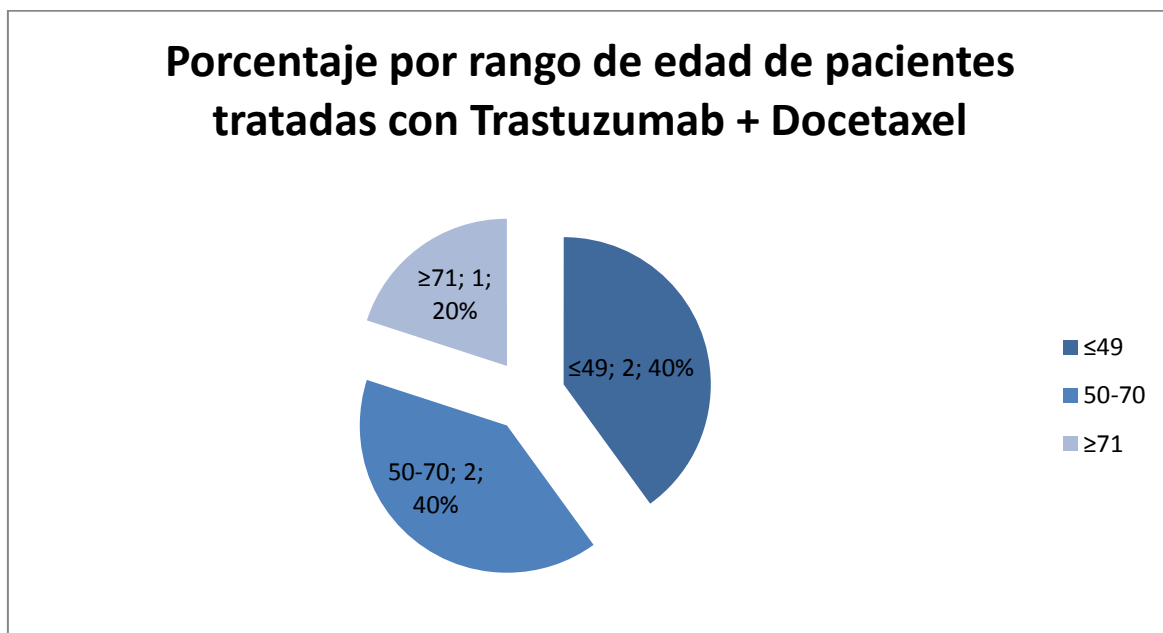
**Gráfico Nº 3.2:** Porcentaje por rango de edad de pacientes tratadas con Docetaxel durante el período de investigación



**Tabla Nº 3.3:** Porcentaje por rango de edad de pacientes tratadas con Trastuzumab + Docetaxel

EDADES (AÑOS)	NÚMERO	PORCENTAJE (%)
≤49	2	40%
50-70	2	40%
≥71	1	20%
	5	100

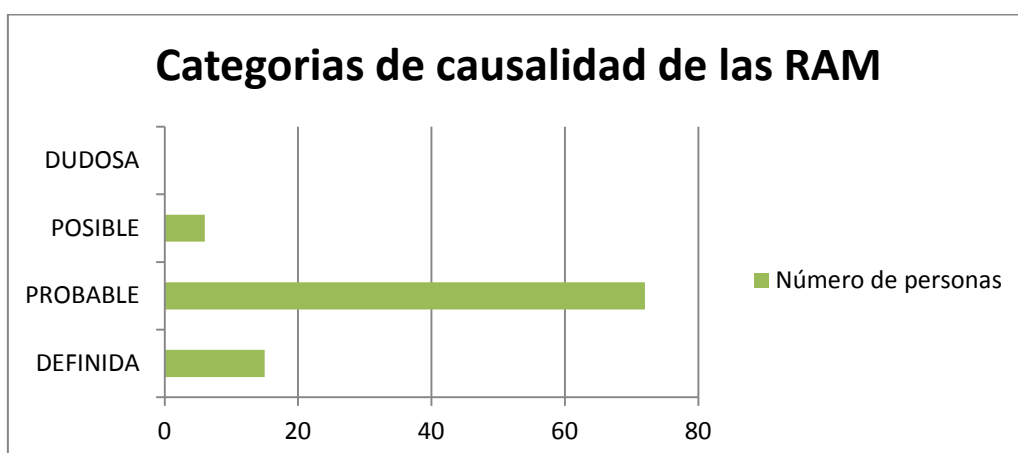
**Gráfico Nº 3.3:** Porcentaje por rango de edad de pacientes tratadas con Trastuzumab + Docetaxel



**Tabla Nº 4.1:** Porcentaje por categoría de causalidad de las RAM de pacientes tratadas con Trastuzumab

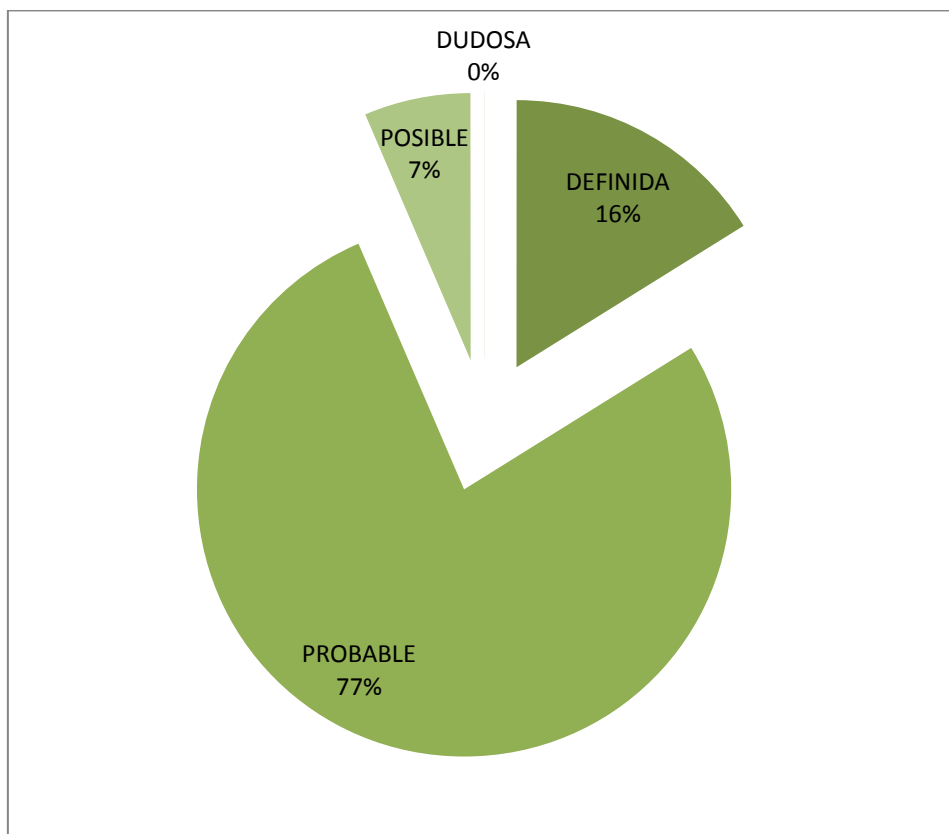
CATEGORÍA DEL CAUSAL	NÚMERO	PORCENTAJE (%)
DEFINIDA	15	16.13
PROBABLE	72	77.42
POSIBLE	6	6.45
DUDOSA	0	0
TOTAL	93	100

**Gráfico Nº 4.1.1:** Numero de las RAM por categoría de causalidad de pacientes tratadas con Trastuzumab.



En los resultados expresados en el Gráfico N° 4.1.1 podemos evidenciar que de las 93 RAM que se encontraron, 72 fueron probables, 15 fueron definidas, 6 fueron posibles y no hubo RAM dudosa, se usó el Algoritmo de Naranja para la categorización. Más del 70% fueron probables.

**Gráfico N° 4.1.2:** Porcentaje por categoría de causalidad de las RAM de pacientes tratadas con Trastuzumab

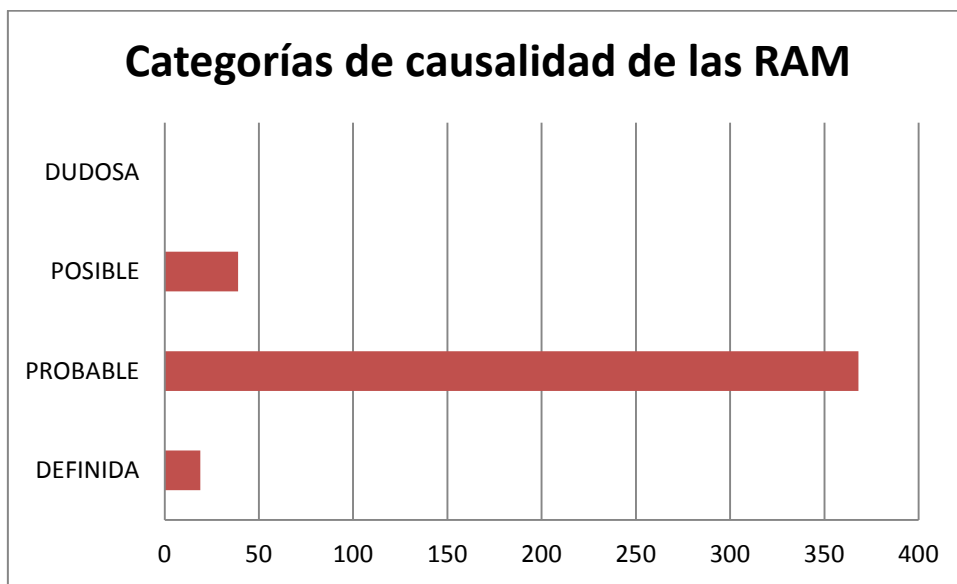


En los resultados expresados en el Gráfico N° 4.1.2 podemos apreciar entre las categorías de causalidad que ha tenido mayor incidencia es la Probable con un 77%, la de definida un 16%, la de la posible un 7% y no hemos tenido evidencia principalmente clínica para aseverar causalidades Dudosas.

**Tabla N° 4.2:** Porcentaje por categoría de causalidad de las RAM de pacientes tratadas con Docetaxel

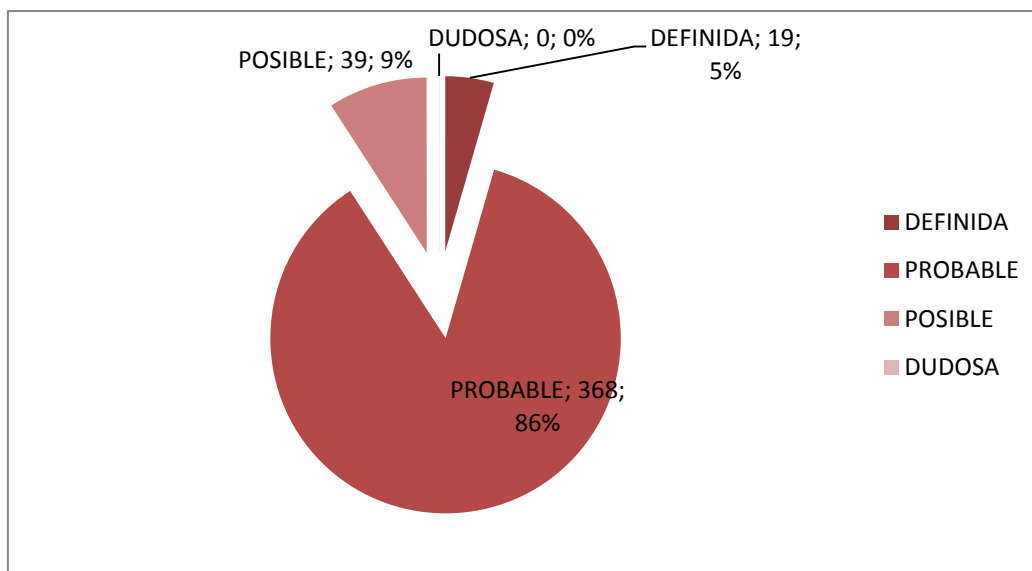
CATEGORÍA DEL CAUSAL	NÚMERO	PORCENTAJE (%)
DEFINIDA	19	4.46
PROBABLE	368	86.38
POSIBLE	39	9.15
DUDOSA	0	0
TOTAL	426	100

**Gráfico N° 4.2.1:** Numero de las RAM por categoría de causalidad de pacientes tratadas con Trastuzumab.



En los resultados expresados en el Gráfico N° 4.2.1 podemos evidenciar que de las 426 RAM que se encontraron, 368 fueron probables, 19 fueron definidas, 39 fueron posibles y ninguna fue dudosa, se usó el Algoritmo de Naranjo para la categorización. Más del 80% de las RAM fueron probables.

**Gráfico N°4.2.2:** Porcentaje por categoría de causalidad de las RAM de pacientes tratadas con Docetaxel



En los resultados expresados en el Gráfico N° 4.2.2 podemos evidenciar que existe mayor porcentaje de RAM probables 86,38%, un 9,15% de RAM posible, un 4,46% de RAM definida y ninguna en RAM dudosa.

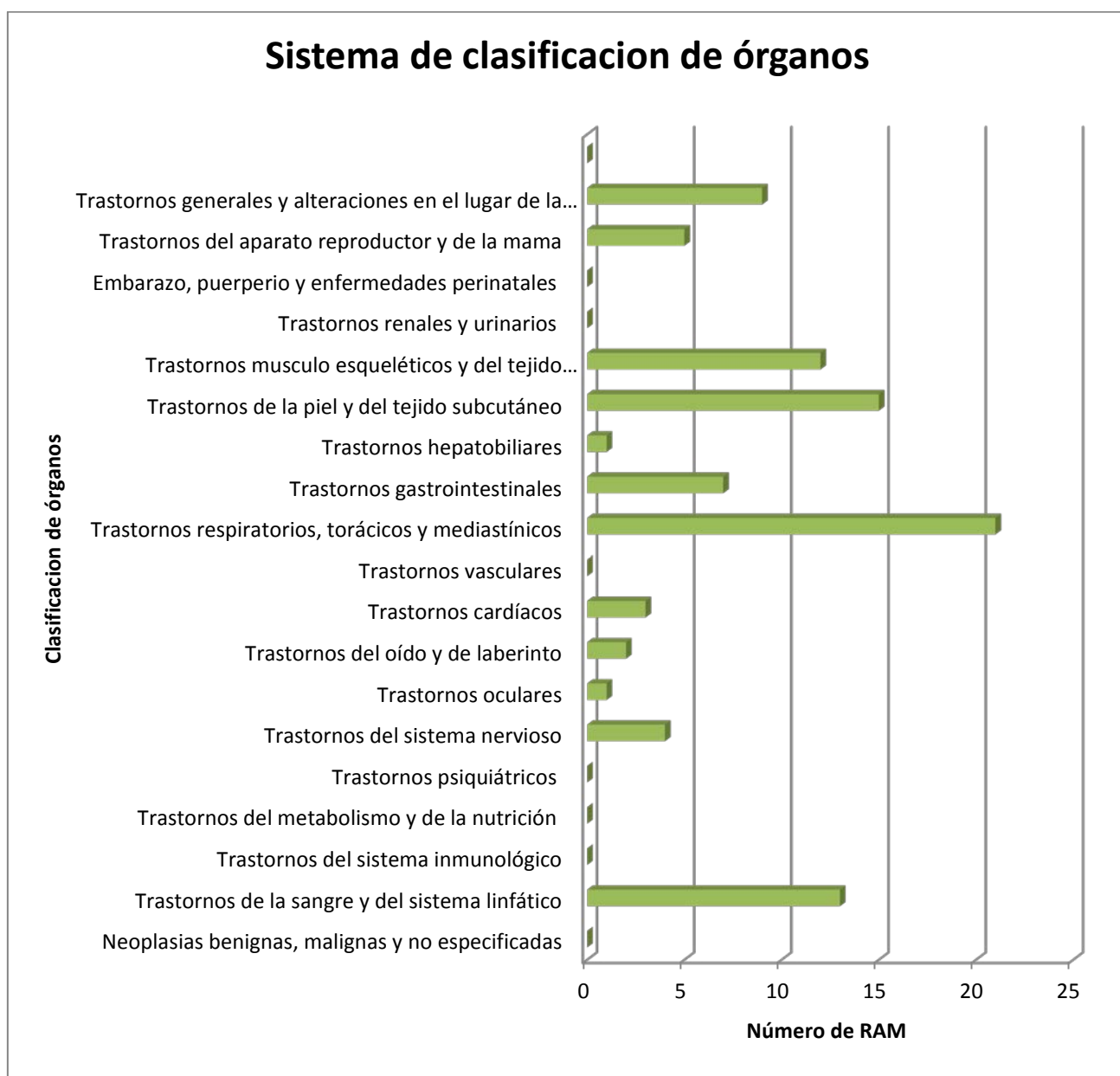
**Tabla N° 5.1:** Porcentaje de aparición de las RAM según la clasificación anatómica terapéutica (ATC) tratadas con Trastuzumab

Clasificación ATC	RAM	PORCENTAJE (%)
<b>Infecciones e infestaciones</b>	0	0.00
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas</b>	0	0.00
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	13	13.98
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	0	0.00
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	0	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	0	0.00
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	4	4.30
<b>Trastornos oculares</b>	1	1.08
<b>Trastornos del oído y de laberinto</b>	2	2.15
<b>Trastornos cardíacos</b>	3	3.23



<b>Trastornos vasculares</b>	0	0.00
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	21	22.58
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	7	7.53
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	1	1.08
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	15	16.13
<b>Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conectivo</b>	12	12.90
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	0	0.00
<b>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</b>	0	0.00
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	5	5.38
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	9	9.68
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	0	0.00
<b>total</b>	93	100.00

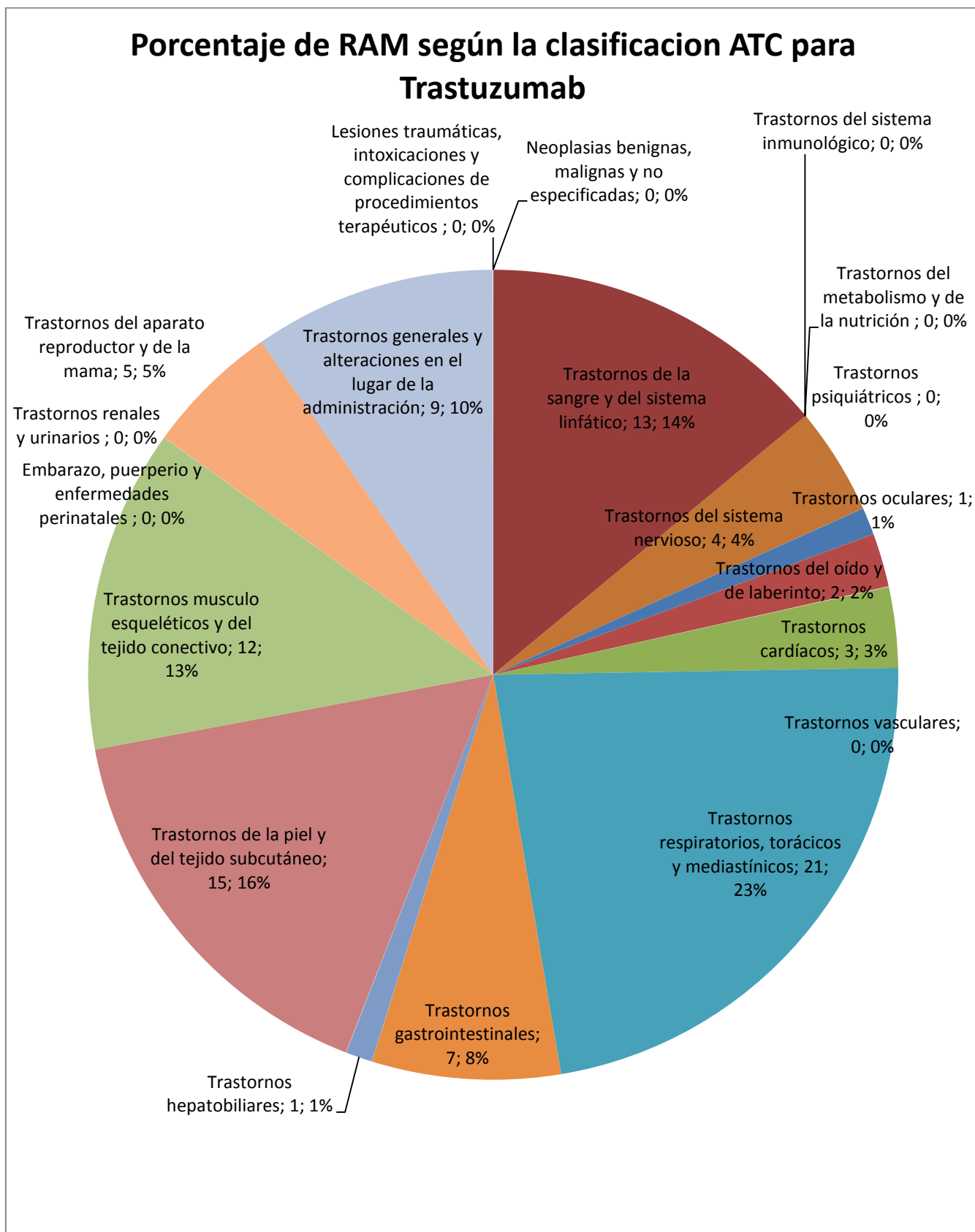
**Gráfico No. 5.1.1:** RAM según clasificación anatómica terapéutica ATC de Trastuzumab



En los resultados expresados en el Gráfico Nº 5.1.1 se puede observar que existen mayores inconvenientes RAM en “Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos” con 21 RAMs, “Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo” con 15 RAMs y “Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conectivo” 12 RAMs.

Luego “Trastornos de la sangre y del sistema linfático” con 13 RAMs, “Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración” con 9 RAMs, “Trastornos gastrointestinales” con 7 RAMs, “Trastornos del aparato reproductor y de la mama” con 5 RAMs y por último “Trastornos del sistema nervioso” con 4 RAMs. Los demás órganos o sistemas afectados fueron entre 0-3 RAM.

**Gráfico Nº. 5.1.2:** Porcentaje de RAM según la clasificación anatómica terapéutica ATC representadas en un gráfico de torta



En los resultados expresados en el gráfico N° 5.1.2 podemos observar que existen mayores inconvenientes RAM en “Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos” con 22.58% RAMs, “Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo” con 16.13% RAMs y “Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo” 12.90% RAMs, “Trastornos de la sangre y del sistema linfático” con 13.98% RAMs, esto coincide con la ficha técnica, siendo levemente superior en este estudio, en donde estas RAM están caracterizadas como del orden del 10%.

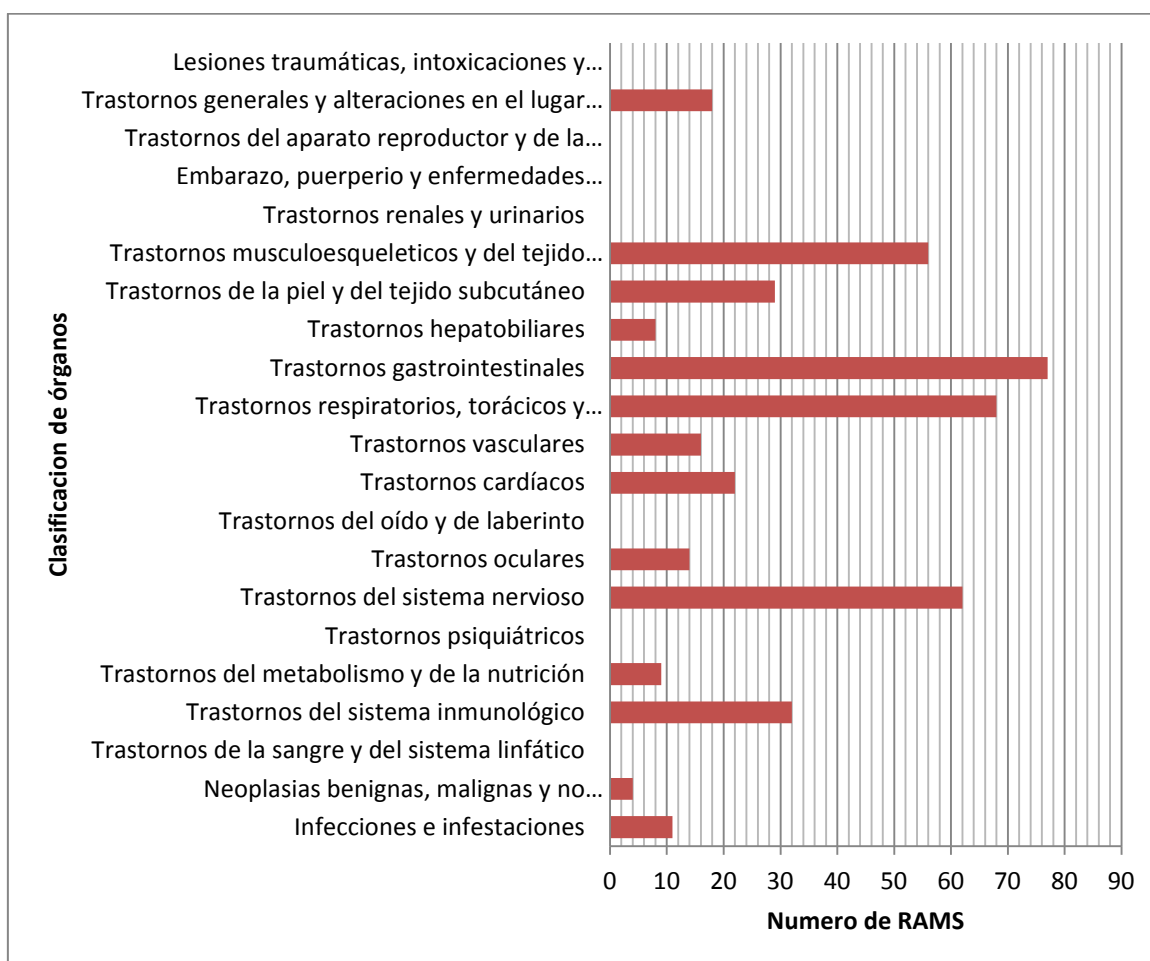
Luego, “Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración” con 9.68% RAMs, “Trastornos gastrointestinales” con 7.53% RAMs, “Trastornos del aparato reproductor y de la mama” con 5.38% RAMs y por último “Trastornos del sistema nervioso” con 4.30% RAMs. Los demás órganos o sistemas afectados fueron entre 0-3% RAM.

**Tabla N° 5.2:** Porcentaje de aparición de las RAM según la clasificación anatómica terapéutica (ATC) tratadas con Docetaxel

<b>Clasificación ATC</b>	<b>RAM</b>	<b>PORCENTAJE (%)</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	11	2,58
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas</b>	4	0,94
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	0	0,00
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	32	7,51
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	9	2,11
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	0	0,00
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	62	14,55
<b>Trastornos oculares</b>	14	3,29
<b>Trastornos del oído y de laberinto</b>	0	0,00
<b>Trastornos cardíacos</b>	22	5,16

<b>Trastornos vasculares</b>	16	3,76
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	68	15,96
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	77	18,08
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	8	1,88
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	29	6,81
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	56	13,15
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	0	0,00
<b>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</b>	0	0,00
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	0	0,00
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	18	4,23
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	0	0,00

**Gráfico No. 5.2.1:** RAM según clasificación anatómica terapéutica ATC de Docetaxel

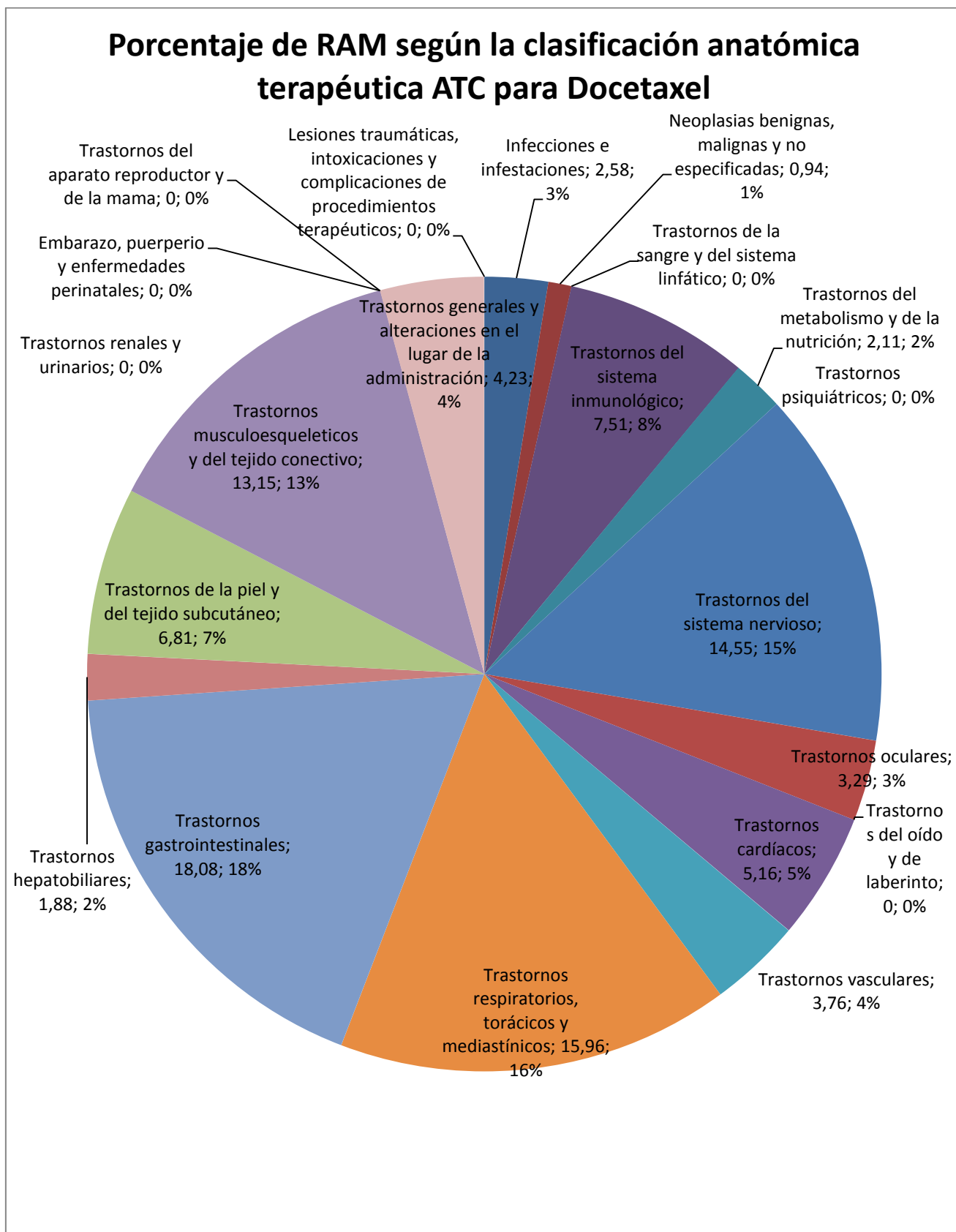


En los resultados expresados en el Gráfico N° 5.2.1 se puede observar que existen mayores inconvenientes RAM en “Trastornos Gastrointestinales” con 77 RAM, en “Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos” con un total de 68 RAM y en “Trastornos del sistema nervioso” con un total de 62 RAM.

Luego, “Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo” con un total de 56 RAM, “Trastornos del sistema inmunológico” 32 RAM, “Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo” 29 RAM, “Trastornos cardíacos” con 22 RAM, “Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración” con 18 RAM, “Trastornos vasculares” con 16 RAM, “Trastornos oculares” de 14 RAM, “Infecciones e infestaciones” de 11 RAM, “Trastornos del metabolismo y de la nutrición” de 9 RAM, “Trastornos hepatobiliares” de 8 RAM, “Neoplasias benignas, malignas y no especificadas” de 4 RAM.

Todas estas RAM están caracterizadas en la ficha técnica del orden de los porcentajes que muestra este estudio pero superiores los efectos cardiacos que en la ficha están caracterizados como poco frecuentes y en este estudio del 5%, al igual que las RAM del SNC en este estudio de más del 10%. Los demás órganos o sistemas afectados no tuvieron RAM.

**Gráfico Nº. 5.2.2:** Porcentaje de RAM según la clasificación anatómica terapéutica ATC representadas en un gráfico de torta del Docetaxel.



En los resultados expresados en el Gráfico N° 5.2.2 se puede observar que existen mayores inconvenientes RAM en “Trastornos Gastrointestinales” con un 18,08%, en “Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos” con un 15,96% y en “Trastornos del sistema nervioso” con un 14,55%.

Luego, “Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo” con un 13,15%, “Trastornos del sistema inmunológico” 7,51%, “Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo” 6,81%, “Trastornos cardíacos” con 5,16%, “Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración” con 4,23%, “Trastornos vasculares” con 3,76%, “Trastornos oculares” de 3,29%, “Infecciones e infestaciones” de 2,58%, “Trastornos del metabolismo y de la nutrición” de 2,11%, “Trastornos hepatobiliares” de 1,88%, “Neoplasias benignas, malignas y no especificadas” de 0,94%. Los demás órganos o sistemas afectados no tuvieron RAM.

**Tabla N° 6.1:** RAM graves y no graves de pacientes tratadas con Trastuzumab

Reacciones Graves	Reacciones no graves
➤ Leucopenia	➤ Astenia
➤ Disminución de la fracción de eyección	➤ diarreas
➤ Hematotoxicidad	➤ hiporexia
➤ Parálisis facial	➤ odinofagia
➤ Sordera (hipoacusia)	➤ artralgia
➤ Pancreatitis	➤ fiebre
➤ Pérdida de conocimiento	➤ Dolor
	➤ Tos
	➤ Vértigo
	➤ rinorragia (Epistaxis)
	➤ Alteración en uñas
	➤ Queratitis o queratitis acnítica
	➤ Rinorrea
	➤ dolor torácico
	➤ calambres
	➤ linfedema miembro superior
	➤ nauseas
	➤ dificultad respiratoria
	➤ lesión en piernas
	➤ edema de manos
	➤ Disnea
	➤ Afonía
	➤ erisipela
	➤ lesiones papulosas en cara
	➤ artropatía gotosa



- disnea
- vómitos
- mareo
- movimientos involuntarios (paresia)
- disfonía
- erupción maculopapular
- mialgias
- dispepsia
- amenorrea
- urticaria

**Tabla N° 7.1:** Porcentaje de RAM graves y no graves de pacientes tratadas con Trastuzumab

	RAM	Porcentaje
Graves	18	19%
No graves	75	81%
	93	100%

**Gráfico 7.1:** Porcentaje de RAM graves y no graves de pacientes tratadas con Trastuzumab

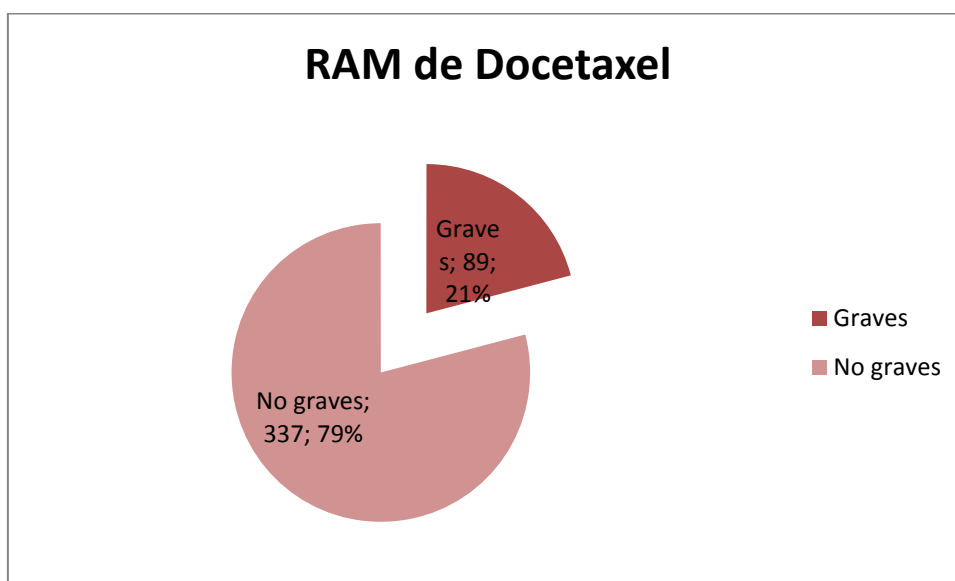


Como se evidencia en el gráfico 7.1 la mayoría de las reacciones adversas no fueron graves en pacientes tratadas con Trastuzumab.

**Tabla Nº 6.2:** Porcentaje de RAM graves y no graves de pacientes tratadas con Docetaxel

	RAM	Porcentaje
Graves	89	20.8920188
No graves	337	79.1079812
	426	100

**Gráfico 6.2:** Porcentaje de RAM graves y no graves de pacientes tratadas con Docetaxel

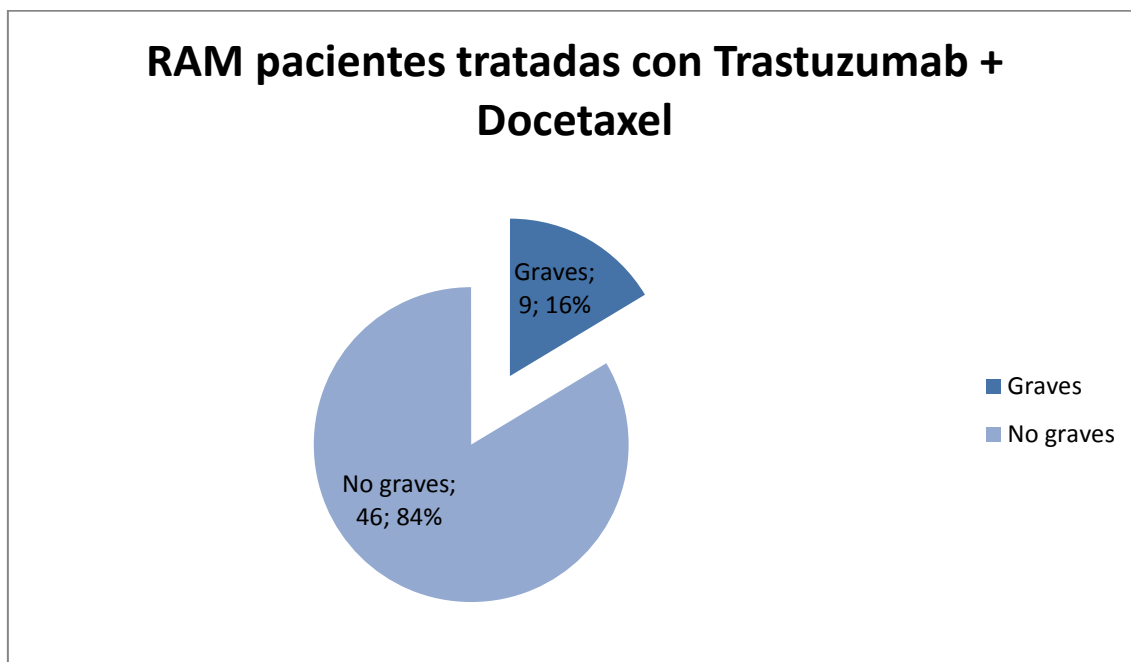


Como se evidencia en el gráfico 6.2 la mayoría de las reacciones adversas no fueron graves en pacientes tratadas con Docetaxel.

**Tabla Nº 6.3:** RAM graves y no graves de pacientes tratadas con Trastuzumab + Docetaxel

	RAM	Porcentaje
<b>Graves</b>	9	16,36
<b>No graves</b>	46	83,64
	55	100

**Gráfico 6.3:** Porcentaje de RAM graves y no graves de pacientes tratadas con Docetaxel + Trastuzumab



Como se evidencia en el gráfico 6.3 la mayoría de las reacciones adversas no fueron graves en pacientes tratadas con Docetaxel + Trastuzumab.

**Tabla No. 7.1:** Número de síntomas de las RAMs presentadas por el uso de Trastuzumab

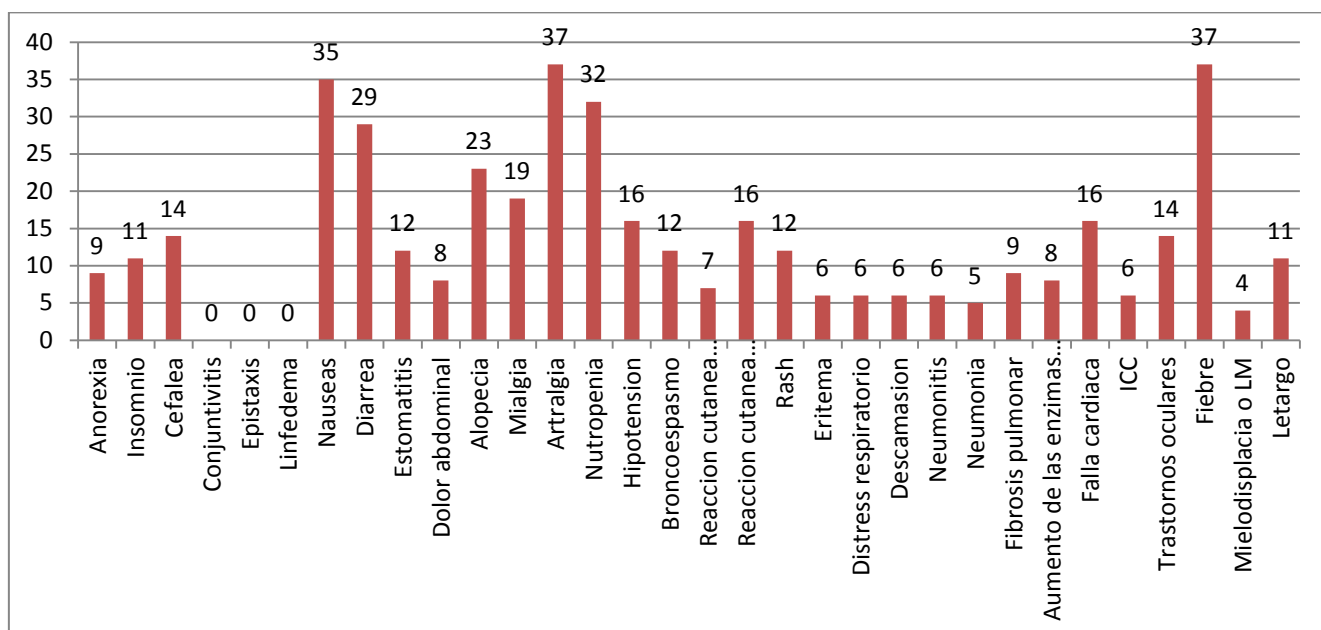
RAM	N	%
astenia	10	10.75
Leucopenia	7	7.53
diarreas	5	5.38
hiporexia	5	5.38
odinofagia	4	4.3
artralgia	4	4.3
fiebre	3	3.23
Dolor	3	3.23
tos	3	3.23
vértigo	3	3.23
rinorragia (Epistaxis)	3	3.23
hematotoxicidad	3	3.23
Alteración en uñas	2	2.15
Queratitis o queratitis acnítica	2	2.15
disminución Fracción de Eyección	2	2.15

Rinorrea	2	2.15
dolor torácico	2	2.15
calambres	2	2.15
linfedema miembro superior	2	2.15
nauseas	2	2.15
dificultad respiratoria	2	2.15
parálisis facial	2	2.15
lesión en piernas	1	1.08
edema de manos	1	1.08
Disnea	1	1.08
afonía	1	1.08
erisipela	1	1.08
lesiones papulosas en cara	1	1.08
artropatía gotosa	1	1.08
disnea	1	1.08
vómitos	1	1.08
mareo	1	1.08
movimientos involuntarios (paresia)	1	1.08
sordera (hipoacusia)	1	1.08
disfonía	1	1.08
Erupción maculopapular	1	1.08
mialgias	1	1.08
dispepsia	1	1.08
pancreatitis aguda	1	1.08
amenorrea	1	1.08
pérdida de conocimiento	1	1.08
urticaria	1	1.08
	93	



<b>Diarrea</b>	29	6.8
<b>Estomatitis</b>	12	2.8
<b>Dolor abdominal</b>	8	1.9
<b>Alopecia</b>	23	5.4
<b>Mialgia</b>	19	4.5
<b>Artralgia</b>	37	8.7
<b>Neutropenia</b>	32	7.5
<b>Hipotensión</b>	16	3.8
<b>Broncoespasmo</b>	12	2.8
<b>Reacción cutánea generalizada</b>	7	1.6
<b>Reacción cutánea localizada</b>	16	3.8
<b>Rash</b>	12	2.8
<b>Eritema</b>	6	1.4
<b>Distress respiratorio</b>	6	1.4
<b>Descamación</b>	6	1.4
<b>Neumonitis</b>	6	1.4
<b>Neumonía</b>	5	1.2
<b>Fibrosis pulmonar</b>	9	2.1
<b>Aumento de las enzimas hepáticas</b>	8	1.9
<b>Falla cardiaca</b>	16	3.8
<b>ICC</b>	6	1.4
<b>Trastornos oculares</b>	14	3.3
<b>Fiebre</b>	37	8.7
<b>Mielodisplasia o LM</b>	4	0.9
<b>Letargo</b>	11	2.6
	426	100

**Gráfico No 7.2:** Número de síntomas de las RAM s presentadas por el uso de Docetaxel



En los resultados expresados en el gráfico N° 7.2.1 podemos apreciar como las mayores complicaciones médicas son la fiebre (n=37), artralgia (n=37), náuseas (n=35), y neutropenia (n=32).

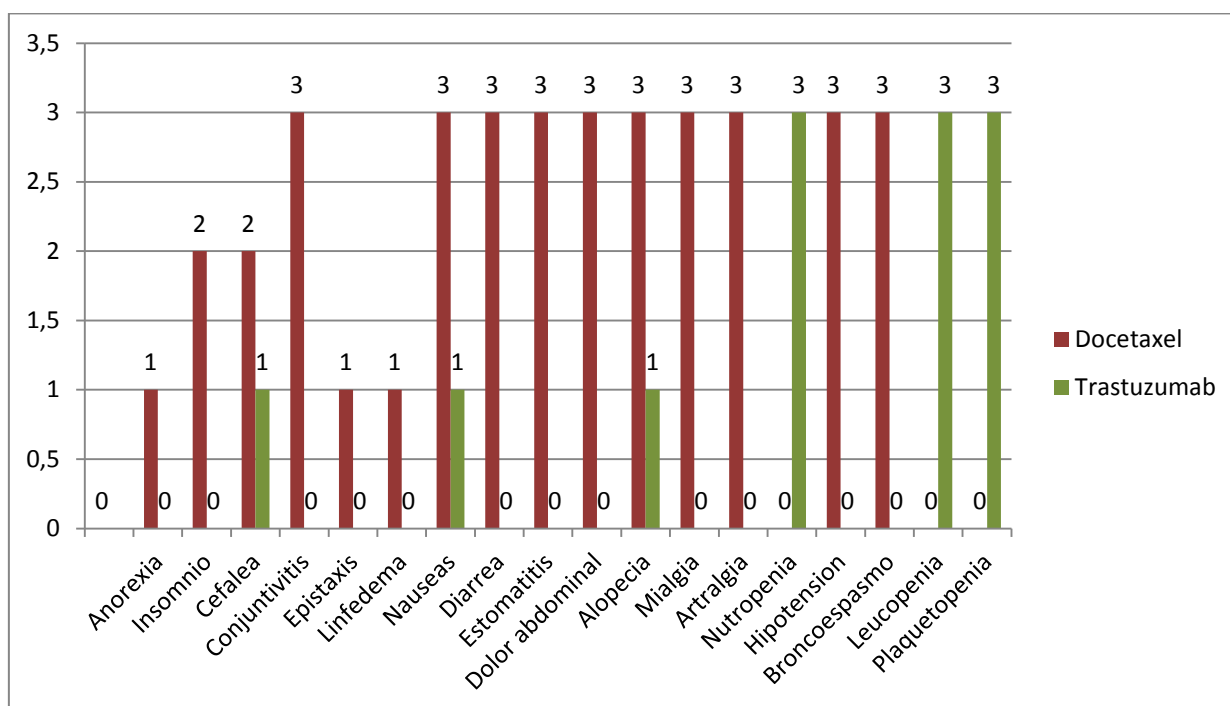
Luego, se encuentran diarrea (n=29), alopecia (n=23), mialgia (n=19), falla cardiaca (n=16), reacción cutánea localizada (n=16), hipotensión (n=16), cefalea (n=14), trastornos oculares (n=14), estomatitis (n=12), broncoespasmo (n=12), rash (n=12), letargo (n=11) e insomnio (n=11).

**Tabla N° 7.3:** Número de síntomas de las RAMs presentadas por el uso de Trastuzumab + Docetaxel (tablas anteriores imputadas a cada fármaco) todas se hallan en las tablas anteriores, aquí se consideran de manera separada

RAM	Docetaxel	Trastuzumab
	<b>N</b>	
<b>Anorexia</b>	1	0
<b>Insomnio</b>	2	0
<b>Cefalea</b>	2	1
<b>Conjuntivitis</b>	3	0
<b>Epistaxis</b>	1	0

Linfedema	1	0
Nauseas	3	1
Diarrea	3	0
Estomatitis	3	0
Dolor abdominal	3	0
Alopecia	3	1
Mialgia	3	0
Artralgia	3	0
Neutropenia	0	3
Hipotensión	3	0
Broncoespasmo	3	0
Leucopenia	0	3
Plaquetopenia	0	3
	37	12

**Gráfico N° 7.3:** Número de síntomas de las RAM s presentadas por el uso de Docetaxel + Trastuzumab, considerados de manera separada.





Podemos ver que las pacientes que han recibido los dos fármacos, mostraron las RAM agudas del Docetaxel y las RAM crónicas del Trastuzumab siendo las RAM detectadas comparables a la ficha técnica donde figura el estudio hecho sobre pacientes con el doble esquema, donde la depleción de plaquetas, neutrófilos y leucocitos es una RAM frecuente

En este subgrupo de pacientes la media de RAM por paciente ha aumentado de modo relevante, siendo una media de 4,68% de RAM solo con Docetaxel, y 7,75 solo Trastuzumab, y una media final de 9,8 RAM para pacientes con los dos esquemas. En relación a esto último el test ANOVA mostro niveles de significación para Docetaxel vs Trastuzumab y también para Docetaxel+Trastuzumab versus los dos esquemas separados (p=0,02, p=0,05, p=0,05.)

Esta no es una afirmación concluyente ya que las pacientes que recibieron Trastuzumab han recibido un esquema diferente antes, pero se analizaron las pacientes con otros esquemas y la media de RAM para esos otros esquemas fue de 4,12, siendo no significativa la diferencia para estas pacientes y si para las pacientes con el doble esquema.

**Tabla N°8:** Impacto debido a RAM en el sistema sanitario

Tipo de RAM	Re- Hospitalizaciones	Re consultas por emergencias	Re Consultas por ambulatorio	Otros
<b>Graves</b>	15 (13,8%)	320	164	Trasplante de corazón (1)
<b>No graves</b>	1 (0,92%)	49	65	Ninguna observación relevante

**Tabla N°9:** Una regresión logística mostro los siguientes resultados

Variable independiente	OR	IC	Valor de p	Significación
<b>Presencia de insuficiencia renal</b>	1,9	1,21-2,61	0,05	s

<b>Presencia de insuficiencia hepática</b>	0,76	0,55 -2,33	0,2	Ns
<b>Presencia de otras patologías</b>	0,87	0,34-2,53	0,9	Ns
<b>Edad entre 33 y 50 años</b>	0,91	0,55-2,34	0,1	Ns
<b>Entre 50 y 65 años</b>	2,4	1,82-4,61	0.05	s
<b>Mayor a 70 años</b>	5,1	3,71-8,29	0,001	s
<b>Presencia de neutropenia febril y mucositis</b>	3,11	1,68-6,17	0,04	s

Habría una asociación significativa entre pacientes mayores a 50 años en la aparición de RAM, y presencia de insuficiencia renal, esto estaría asociado a la menor capacidad filtrante de los medicamentos, las RAM estarían asociadas también a presencia de neutropenia febril y mucositis no así a otras enfermedades.

El impacto en el sistema sanitario mostrado en la tabla N°8 es relevante, se habla de que un 1% de las pacientes con Cáncer de mama sufrirá toxicidad cardiaca irreversible como lo denota el caso del trasplante cardiaco asociado.

Los datos fueron validados por un segundo observador, encontrándose una concordancia con Kappa de Cohen de 7,65 (IC 95% 6,1-8,59) siendo una concordancia muy aceptable para este tipo de estudio cualitativo con un número extenso de episodios revisados en la historia clínica de cada paciente.

La mortalidad global en esta población de pacientes estudiadas fue 14,81% (18 casos), levemente superior a la mortalidad reportada por el Ministerio de Salud de la Nación en el año 2012 con un 12%.

#### **Comparación con 2do observador**

Los datos recogidos en esta tesis fueron validados por un segundo observador entrenado, encontrándose una concordancia con Kappa de Coen de 7,65 (IC 95% 6,1-8,59) siendo una concordancia muy aceptable para este tipo de estudio cualitativo.

## VIII. DISCUSION

Los resultados hallados concuerdan con la literatura publicada sobre el tema, con las fichas técnicas con los ensayos clínicos publicados hasta el momento. La toxicidad grave y no grave de las drogas en pacientes diferentes es comparable en categoría, sistema ATC de órgano afectado en general, hay una leve diferencia en relación a lo publicado en la frecuencia de toxicidad cardiaca asociada a Docetaxel, figura en reacciones poco frecuentes (<5%) y en el presente estudio muestra un 5% de las pacientes afectadas. En relación a la comparación de reacciones asociadas a la propia transfusión de los fármacos, se asocian a Trastuzumab mayor porcentaje de reacciones de este tipo que en Docetaxel, es comparable a lo publicado en la ficha técnica de cada producto, aun así nuestra población tratada con Trastuzumab es pobre en número de pacientes dado el específico uso de este anticuerpo monoclonal.

Como hallazgo de importancia los pacientes en los que se asocian las dos drogas mostraron una media de RAM/paciente mayor en la asociación de los dos fármacos que solos: 4,68 para Docetaxel solo, 7,75 para Trastuzumab solo y 9,8 para el esquema combinado, esta comparación no es del todo precisa por el número de casos analizados con los dos esquemas pero no deja de ser un hallazgo valioso, reportado también en la literatura. Por tanto la toxicidad general en la combinación es mayor, y se relaciona con la mayor toxicidad a Trastuzumab. En los pacientes que recibieron el esquema combinado se ven las RAM infusionales de Docetaxel y las RAM a largo plazo de Trastuzumab.

La toxicidad de Docetaxel, salvo la toxicidad cardiaca son esperables y reportadas en las fichas técnicas, y en una buena proporción son RAMs asociadas a la infusión

Las RAM graves en términos de porcentajes no difieren de modo significativo en los casos de los esquemas separados y juntos (19% para Trastuzumab, 21% con Docetaxel y 16% con el esquema combinado), esta diferencia tiene que ver con el número de las pacientes analizadas y otros factores confundidores no estudiados en esta investigación.

Los hallazgos acerca de los órganos afectados en relación a toxicidad cardiaca son un llamado de atención para monitorizar mejor estos esquemas y su toxicidad a largo plazo.

La implicancia en los re ingresos o re hospitalizaciones debidas a RAM en estos pacientes es relevante y mayor al encontrado por Bates en su investigación (14% vs 8%)

Las variables asociadas a la aparición de RAM son la edad, la insuficiencia renal y no la toxicidad hepática, como se planteó en la hipótesis de este trabajo. También se asoció la presencia de mucositis y neutropenia febril como es esperable debido a que la mucositis es un síntoma bastante estable y no prevenible relacionado a la enfermedad basal del paciente.

La mortalidad asociada al cáncer de mama en este estudio es comparable a lo publicado por la autoridad sanitaria nacional en el año 2012.

## IX. CONCLUSION

La frecuencia de RAM a los dos medicamentos es comparable por órgano sistema afectado y tipo de RAM a lo publicado por las fichas técnicas (<5% para reacciones mayores y menos del 10% para reacciones menores o no graves)

La media de RAM/paciente es menor en los esquemas solos que en el combinado siendo las imputadas a Docetaxel menores que a Trastuzumab y estas dos menores a las del esquema combinado) con niveles de significación (4,68 vs 7,75 vs 9,8)

Las RAM más frecuentes con Docetaxel y con Trastuzumab son comparables a la ficha técnica en esta población de pacientes, reacciones infusionales, diarrea, neutropenia, leucopenia para Docetaxel y leucopenia, artralgia para Trastuzumab.

El impacto de las RAM sobre el sistema sanitario es relevante desde el punto de vista de los ingresos hospitalarios por RAM en estos pacientes comparable a lo que menciona la literatura: 5-15% de los ingresos totales se deben a RAM (Bates, et al 1997), en este estudio las RAM graves motivaron un 13,8 de ingresos hospitalarios y un 0,92 lo motivaron las RAM no graves, es decir mayor a lo relatado por la literatura (Bates, et al).

Las variables asociadas a la aparición de RAM son deterioro de la función renal, edad superior a 50 años, presencia de neutropenia febril y mucositis, no se halló asociación a deterioro hepático y a otras variables.

La hipótesis planteada se cumple en relación a la media de RAM por paciente y a la asociación de las RAM con la insuficiencia renal, no así con hepática. La toxicidad grave es mayor con Trastuzumab que con Docetaxel aunque sin niveles de significación, las re hospitalizaciones son mayores al 10% en este estudio.

**Debilidades y futuros estudios:** el número de casos, habría que aumentarlo para analizar más factores confundidores como por ejemplo presencia de metástasis, índice de autonomía en la vida diaria, estadio de la enfermedad. Hacer un estudio controlado randomizado con los tres esquemas para analizar más precisamente la toxicidad aguda y crónica, grave y leve.

## **X. GLOSARIO**

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

ATC: Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química

CMM: Cáncer de mama metastásico

GOT: transaminasa glutámico oxalacética

GPT: transaminasa glutámico-pirúvica

IARC: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer.

ICD9: The International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification

OMS: Organización Mundial de la Salud

RAM: Reacción adversa asociada a medicamento

## **XI. Anexos**

### **ANEXO N° 1**

#### **Gestión de las notificaciones**

Para gestionar toda la información de un centro es importante disponer del recurso humano con las herramientas tecnológicas que permitan la devolución (retroalimentación) continua, oportuna y valiosa a los notificadores, para incentivar las actividades de notificación, y, además, para que sirvan de apoyo en procesos de análisis e investigaciones.

La gestión de las notificaciones implica que el centro de Farmacovigilancia, cuando recibe los formularios de notificación u otros formatos utilizados para la notificación local, cumple las siguientes actividades:

- ❖ Evalúa todas las notificaciones realizadas por profesionales de la salud. Cuando ellas provengan de profesionales que no sean médicos, conviene recabar información complementaria del prescriptor o médico responsable del paciente. Cuando la notificación procede de un paciente o de otra persona que haya consumido el fármaco, es importante contactarse con el profesional médico interviniente, si lo hubiere, para obtener mayores precisiones.
- ❖ Verifica que la notificación contenga la información mínima para ser considerada válida.
- ❖ Realiza el máximo esfuerzo para obtener la información completa y necesaria según las características del evento adverso.
- ❖ Efectúa el seguimiento de las notificaciones incompletas, sobre todo cuando se refieren a eventos adversos serios o inesperados, a fin de obtener información complementaria del notificador inicial o de otras fuentes documentales, por ejemplo la epicrisis, los resultados de pruebas de laboratorio, entre otros.
- ❖ Establece procedimientos para estimular la notificación entre los profesionales de la salud, sobre todo la referida a reacciones adversas inesperadas o serias y a las que involucran medicamentos de reciente comercialización y poblaciones especiales.

#### **Formas de envío de notificaciones**

Las notificaciones se enviarán por correo electrónico, fax, vía telefónica, o depositándolos en buzones distribuidos en la institución.

Se deben establecer procedimientos para promover la notificación entre los profesionales de la salud, tales como:

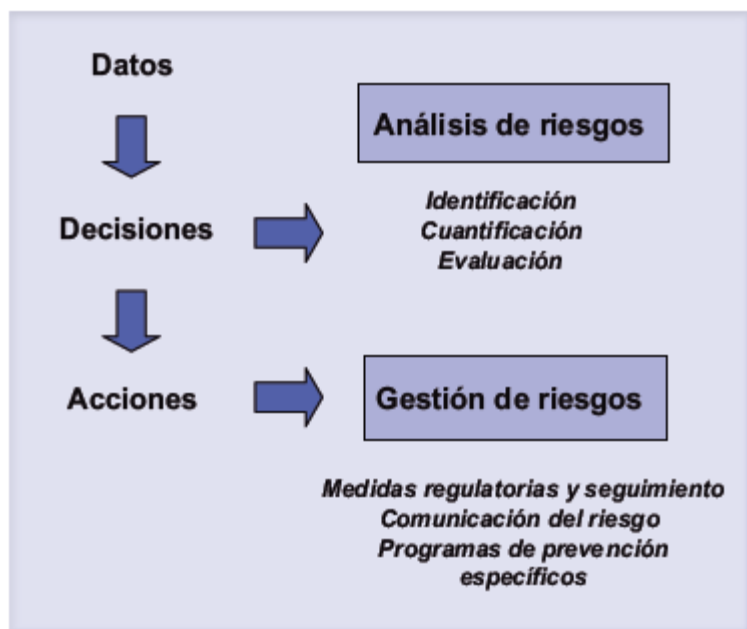
- ❖ Facilitar el acceso a los formularios de notificación y a otros medios de notificación, tales como el correo electrónico.
- ❖ Acusar recibo de cada notificación de sospecha de reacción adversa mediante correo electrónico o llamada telefónica para agradecer al notificador.
- ❖ Brindar retroalimentación a los notificadores en forma de artículos en revistas, boletines de reacciones adversas u hojas informativas.

- ❖ Estimular la participación del personal de los centros en reuniones científicas o cursos educativos, tanto de pregrado como de posgrado.
- ❖ Integrar la Farmacovigilancia en el desarrollo de la farmacia clínica y la farmacología clínica de la institución.

### **Análisis y gestión de riesgos**

La Farmacovigilancia está centrada principalmente en la identificación de señales de alerta o seguridad. También se ocupa de analizar y gerenciar los riesgos de los medicamentos una vez que han salido a la venta. Pueden así definirse dos fases: el análisis de riesgos y la gestión de riesgos. Después del ingreso de datos en la base, se realizará el análisis de riesgos que se resume en las siguientes etapas: identificación de los riesgos y generación de señales, cuantificación de los riesgos, evaluación de los riesgos, gestión de los riesgos, difusión.

**Figura 1. Esquema de gestión y manejo de riesgos**



*Fuente:* Francisco J. de Abajo Iglesias, División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Agencia Española para los Medicamentos y Productos de la Salud, Presentación realizada en la XI Conferencia Internacional de Autoridades Reguladoras (ICDRA), 16–19 de febrero de 2004, Madrid.

La identificación del riesgo se basa esencialmente en la generación de señales y en la evaluación de la causalidad de informes de casos y series de casos individuales. Una señal es la información que se comunica sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, cuando se desconoce esa relación o no está bien documentada.

Una señal de seguridad o alerta refiere a la inquietud acerca de un exceso de eventos adversos comparados con los que podrían esperarse o asociarse al uso de un producto. Las señales por lo general indican la necesidad de emprender investigaciones que permitan



concluir o descartar que el medicamento sea el causante del evento. Después que se identifica una señal, se evaluará si implica un riesgo potencial para la seguridad y si deben adoptarse otras acciones.

### **Manejo de datos**

La explotación de datos extraídos (*data mining*) consiste en la extracción no trivial de información contenida implícitamente en los datos y previamente desconocida, que pueda resultar útil para algún proceso o finalidad. Para el sistema de Farmacovigilancia no son los datos en sí lo más relevante sino la información que se encierra en sus relaciones, fluctuaciones e interdependencias. En los diversos pasos de la identificación y la evaluación de riesgos, el examen sistemático de las notificaciones de eventos adversos mediante el uso de técnicas de explotación de datos extraídos puede brindar información adicional sobre la existencia de eventos adversos notificados en relación con un medicamento. La explotación de datos extraídos contribuirá a aumentar las estrategias de detección de señales existentes, y resultará especialmente útil para evaluar patrones, tendencias en el tiempo y eventos asociados a interacciones farmacológicas.

Es responsabilidad de los responsables de Farmacovigilancia evaluar periódicamente la información contenida en la base de datos con el fin de detectar señales:

1. Las señales halladas se analizarán en reuniones del centro, donde también se evaluará la pertinencia de proponerlas como tema de discusión con la autoridad regulatoria.
2. Cuando se considere que la señal detectada constituye un problema inminente de seguridad, el hecho debe ponerse de inmediato en conocimiento.

### **Cuantificación y evaluación de los riesgos**

Después de la identificación de un posible nuevo riesgo asociado a un medicamento, el siguiente paso será cuantificar la fuerza de la asociación entre la reacción adversa y el medicamento. Si bien la notificación espontánea suele ofrecer una aproximación razonable al problema de la relación de causalidad entre el medicamento y la reacción adversa, no permite cuantificar la fuerza de la asociación ni estimar la incidencia con la que aparece. La utilización de datos sobre el consumo de medicamentos permitirá realizar una aproximación del denominador, expresándolo en meses o años de tratamiento a partir de la dosis diaria media, o bien en número de prescripciones, y, teniendo en cuenta el número de casos, obtener una aproximación para calcular el riesgo.

El tercer paso del análisis es juzgar si el riesgo identificado y cuantificado es aceptable para los pacientes, y en qué condiciones. Además de los datos sobre el riesgo del medicamento debe considerarse su beneficio potencial, y los riesgos y beneficios de las alternativas terapéuticas, cuando ellas existan. En definitiva, procurar establecer si la relación beneficio/riesgo del medicamento sigue siendo favorable. Resulta difícil cuantificar esta relación, entre otras

razones, porque el beneficio y el riesgo no suelen expresarse en las mismas unidades, por ejemplo, muertes prevenidas por el tratamiento frente a muertes inducidas por reacciones adversas. Pero incluso en esta situación particular, es muy probable que la cantidad de muertes no refleje enteramente el beneficio del medicamento, de la calidad de vida, ni tampoco todos sus riesgos. Otra dificultad es que no está claramente definido el límite entre lo aceptable y lo inaceptable, más allá de lo que atañe a las circunstancias propias de cada individuo. La evaluación de la relación entre el beneficio y el riesgo es un proceso que requiere datos, a los que hay que añadir un elemento de valor.

### **Gestión de los riesgos**

El manejo del riesgo es un proceso iterativo de evaluación de la relación entre el beneficio y el riesgo de un medicamento. Consiste en el desarrollo y aplicación de instrumentos para minimizar el riesgo preservando los beneficios. Estos instrumentos posibilitan la reevaluación continua del equilibrio entre el beneficio y el riesgo y permiten hacer los ajustes que correspondan para minimizar los riesgos, con la consiguiente mejora del equilibrio entre el beneficio y el riesgo.

Concluida la fase de análisis del riesgo, se estará en condiciones de llevar a cabo eficazmente las acciones oportunas de gestión de los riesgos. Desde el punto de vista específico de la Farmacovigilancia, son tres las acciones pertinentes:

- adopción de medidas administrativas de reducción del riesgo.
- comunicación a los profesionales de la salud y a los pacientes de la existencia del riesgo, las medidas adoptadas y las recomendaciones al respecto.
- establecimiento de estrategias específicas de prevención.

Las actividades relacionadas con la gestión del riesgo incluyen:

- la elaboración, aprobación y envío de la información, tanto intrainstitucional como destinada a los profesionales y al público en general;
- la gestión de respuesta a las solicitudes de información por parte de los notificadores y del público en general;
- la comunicación de restricciones urgentes a medicamentos por motivos de seguridad.

### **Prevención de riesgos**

Se deben diseñar estrategias de prevención, ya que una cantidad importante de acontecimientos adversos proviene de errores en las prácticas de utilización y de reacciones adversas específicas que muchas veces podrían haberse evitado. La prevención de riesgos se realizará en forma sistemática y periódica. Los profesionales de la salud (médicos, enfermeros, farmacéuticos) y los pacientes tienen responsabilidades compartidas. La comunicación entre ellos cumple un papel clave en la prevención sistemática. También pueden desarrollarse programas de seguimiento sobre determinados medicamentos o grupos de riesgo (por ejemplo.

embarazadas, niños, ancianos). Con respecto a las reacciones adversas no evitables, el objetivo debe ser su detección precoz, principal medida de prevención que reducirá la magnitud del daño. La información, tanto a los profesionales de la salud como a los pacientes, constituye sin duda la mejor estrategia. Se deben establecer mecanismos de integración de las actividades de vigilancia sanitaria en materia de promoción y publicidad, en relación con la información sobre las reacciones adversas, las advertencias y las contraindicaciones.

### **Evaluación del sistema de Farmacovigilancia**

La evaluación debe formar parte del sistema de Farmacovigilancia. El centro evaluará periódicamente el funcionamiento del sistema, si y en qué grado:

- Las notificaciones se completan, en cuanto a tiempo y precisión;
- Las respuestas han sido rápidas;
- La gestión de los casos ha sido apropiada;
- La acción ha resultado adecuada para evitar errores.

Idealmente, deben determinarse ciertos criterios de evaluación del sistema, por ejemplo:

- Distribución de las notificaciones por categoría y especialidad de los profesionales de salud.
- Calidad de las notificaciones: información completa, precisión de la descripción, valor de la contribución para la toma de decisiones.
- Proporción de notificaciones que describen reacciones serias o desconocidas.
- Oportunidad de la notificación.
- Índices de notificación, por ejemplo, cantidad de casos notificados por unidad de población o por la cantidad de profesionales de la salud.
- Evaluación del efecto de las reacciones adversas sobre la morbilidad, la mortalidad y los costos en salud (ponderada generalmente por los ingresos hospitalarios debidos a reacciones relacionadas con medicamentos).

### **Funciones y responsabilidades**

La Farmacovigilancia es un trabajo cooperativo y una responsabilidad compartida entre todos los agentes y entidades relacionados con el uso del medicamento: las autoridades sanitarias, los laboratorios farmacéuticos, los hospitales y universidades, las asociaciones médicas y farmacéuticas, las organizaciones no gubernamentales, los profesionales de la salud y los pacientes.

Los centros locales o efectores periféricos pueden ser independientes u originados espontáneamente, pero deben informar al efecto central. Entre sus funciones se incluyen:

- implantar, desarrollar y potenciar en su ámbito territorial el sistema de notificación espontánea y otros programas, de conformidad con las buenas prácticas de Farmacovigilancia;
- recibir, evaluar y procesar las sospechas de reacciones adversas producidas en su ámbito;
- notificar las sospechas de reacciones adversas serias a la autoridad regulatoria, para que esa información se registre en la base de datos del sistema nacional de Farmacovigilancia;
- distribuir formularios de notificación de sospechas de reacciones adversas (ficha amarilla) y de problemas relacionados con los medicamentos a los profesionales de la salud;
- documentar y validar información sobre notificaciones de sospechas de reacciones adversas hasta donde sea posible, verificando su autenticidad y coherencia con los documentos originales accesibles;
- mantener la fiabilidad de los datos relativos a notificaciones de sospechas de reacciones adversas usando la terminología más similar a la empleada por el notificador;
- resguardar la confidencialidad de los datos personales del paciente y del notificador;
- dar respuesta o devolución en tiempo y forma a las notificaciones de los profesionales que notificaron, y estimular su participación;
- archivar y custodiar en forma segura todas las notificaciones de sospechas de reacciones adversas recogidas;
- desarrollar métodos para obtener señales o alertas precoces;
- contribuir al progreso científico mejorando los métodos de Farmacovigilancia y el conocimiento y la comprensión de la naturaleza y mecanismos de las reacciones adversas a los medicamentos;
- responder a las peticiones de información relacionadas con reacciones adversas formuladas por profesionales de la salud en su ámbito, y mantener un registro, tanto de las solicitudes como de las respuestas ofrecidas;
- contestar las solicitudes de información de la autoridad regulatoria;
- promover las actividades de capacitación de profesionales de la salud en Farmacovigilancia y participar en ellas;
- participar en las reuniones del sistema nacional de Farmacovigilancia;

- establecer un sistema de garantía de calidad interno que asegure cumplir con las buenas prácticas de Farmacovigilancia.

La efectividad de un sistema de Farmacovigilancia depende directamente de la participación activa de los profesionales de la salud, los más idóneos para notificar las sospechas de reacciones adversas observadas en los pacientes durante la práctica diaria. Todos los profesionales de la salud (médicos, farmacéuticos, enfermeras, y otros) deberían informar las reacciones adversas como parte de su responsabilidad profesional, aunque tengan dudas acerca de la asociación precisa con la medicación. Originalmente, solo a los médicos se les pedía que notificaran los eventos adversos, dada su capacidad de conocer por diagnóstico diferencial si los síntomas se debían a medicamentos o a enfermedad. Sin embargo, diversos estudios demostraron que para detectar una gama más amplia de reacciones adversas es necesario que estén involucrados todos los agentes de la salud. Deben participar todos los sectores involucrados en la atención: internación, consultorios, hospital de día, emergencia, vacunatorio.

Un aspecto importante de la Farmacovigilancia es la formación, tanto de grado como de posgrado, de los profesionales de la salud. Las actividades formativas adecuadas pueden mejorar el conocimiento y comprensión de las reacciones adversas a los medicamentos, y motivar su notificación. Se estimulará en la enseñanza de grado temas de Farmacovigilancia y se ofrecerán pasantías o rotaciones en el centro.

Con respecto a los profesionales involucrados en el centro, se elaborará un organigrama de los puestos de trabajo en el que se definan las obligaciones y tareas del personal y los equipos de trabajo que se designen. Tanto farmacéuticos, como médicos estarán encargados de relevar y evaluar las notificaciones de sospechas de eventos adversos, pero solamente los farmacéuticos analizarán las notificaciones sobre desvíos de calidad.

## **ANEXO N°2**

### **Terapias biológicas:**

Son productos utilizados en el tratamiento de enfermedades que se elaboran por biotecnología, a partir de células cultivadas en bancos celulares, diseñadas de forma que actúan de manera específica sobre una diana terapéutica considerada importante en el proceso que origina la enfermedad.

Las terapias biológicas tienen en común su utilización en enfermedades crónicas que conllevan un gran impacto en calidad de vida y un coste socio-económico importante.

Estos fármacos tienen unas indicaciones muy concretas, y se administran en Hospital de Día, o en régimen ambulatorio, siendo siempre de dispensación hospitalaria. En ambos casos, las consultas de especialistas y las de farmacia hospitalaria realizan un seguimiento estrecho del paciente con el fin de garantizar la efectividad, así como de asegurar la adherencia al tratamiento, y la vigilancia y control en la aparición de reacciones adversas.

Las terapias biológicas suponen en 24% del gasto farmacéutico de los grandes hospitales. (Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, 2015)

## ANEXO N° 3

### **Bultos en los senos: tumores benignos**

La mayoría de los tumores de seno no son cancerosos (benignos):

- ❖ Fibrosis y quistes: Muchas de éstas resultan ser causada por la fibrosis y / o quistes, cambios benignos en el tejido mamario que suceden en muchas mujeres en algún momento de sus vidas, llamados cambios fibroquísticos. La fibrosis es la formación de tejido cicatricial (fibroso), y los quistes son sacos llenos de líquido.
- ❖ Fibroadenomas y papilomas intraductales: Son crecimientos anormales, pero que no son cancerosos y no se diseminan fuera de la mama a otros órganos. No son potencialmente mortales. (American Cancer Society, 2014)

### **Tipos menos comunes de cáncer de mama:**

- *Cáncer de mama inflamatorio (IBC)*: Este tipo poco común de cáncer de mama invasivo cuenta alrededor de 1% a 3% de todos los cánceres de mama. Por lo general, no hay una sola protuberancia o tumor. Este cáncer hace que la piel de la mama se vea roja y se sienta caliente, también puede dar una apariencia gruesa, sin hueso que se parece mucho a una cáscara de naranja. Los médicos saben ahora que estos cambios no son causados por la inflamación o infección, sino que las células cancerosas bloquean los vasos linfáticos en la piel. El seno afectado puede llegar a ser más grande, firme, sensible o irritada. En sus primeras etapas, el cáncer de mama inflamatorio se confunde a menudo con una infección en la mama (mastitis) y se trata como una infección con antibióticos. Si los síntomas son causados por el cáncer, no van a mejorar, y en una biopsia se van a encontrar las células cancerosas. Debido a que no hay una masa real, puede que no se vea en una mamografía, lo que puede hacer que sea aún más difícil de encontrar de manera temprana. Este tipo de cáncer de mama tiende a tener una mayor probabilidad de propagación y un peor pronóstico (pronóstico) que ductal invasivo típica o cáncer lobular.
- *Cáncer de mama triple negativo*: Este término se utiliza para describir los cánceres de mama (carcinomas ductales invasivos generalmente) cuyas células carecen de receptores de estrógeno y progesterona, y no tienen un exceso de la proteína HER2 en sus superficies. Los cánceres de mama triple negativo tienden a crecer y diseminarse más rápidamente que la mayoría de otros tipos de cáncer de mama. Debido a que las células tumorales carecen de estos ciertos receptores, ningún tratamiento hormonal es eficaces.
- *Enfermedad de Paget del pezón*: Este tipo de cáncer de mama comienza en los conductos de la mama y se extiende a la piel del pezón y luego a la areola, el círculo oscuro alrededor del pezón. Es raro, lo que representa sólo el 1% de todos los casos de cáncer de mama. La piel del pezón y la areola con frecuencia aparece una costra, escamosa, y rojo, con áreas de hemorragia o supuración. La mujer puede experimentar

ardor o picazón. Enfermedad de Paget casi siempre se asocia con cualquiera carcinoma ductal in situ (DCIS) o carcinoma ductal infiltrante.

- *Tumor filoides*: Este tumor de mama muy raro desarrolla en el estroma (tejido conectivo) de la mama, en contraste con los carcinomas, que se desarrollan en los conductos o lóbulos. Estos tumores son usualmente benignos, pero en raras ocasiones pueden ser malignos.
- *Angiosarcoma*: El término sarcoma se refiere a cánceres que empiezan en los tejidos conectivos, como el tejido muscular, tejido graso, o vasos sanguíneos. Los sarcomas de la mama son poco frecuentes. Este tipo de cáncer comienza en las células que revisten los vasos sanguíneos o los vasos linfáticos. Esto ocurre raramente en los senos. Cuando lo hace, por lo general se desarrolla como una complicación de la radioterapia previa. Esta es una complicación extremadamente rara de la terapia de radiación del seno que puede desarrollarse alrededor de 5 a 10 años después de la radiación. Estos cánceres tienden a crecer y propagarse rápidamente. (American Cancer Society, 2014)

### **¿Cuáles son los factores de riesgo para el cáncer de mama?**

Un factor de riesgo es cualquier cosa que afecte las probabilidades de contraer una enfermedad, como el cáncer. Los diferentes tipos de cáncer tienen diferentes factores de riesgo. Tener un factor de riesgo, o incluso varios, no significa que se padecerá la enfermedad. (American Cancer Society, 2014)

#### **Factores de riesgo no modificables**

- 1) Género: El simple hecho de ser mujer es el principal factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama. Los hombres pueden desarrollar cáncer de mama, pero esta enfermedad es aproximadamente 100 veces más común entre las mujeres que los hombres. Esto es probablemente porque los hombres tienen menos de las hormonas femeninas estrógeno y progesterona, que pueden promover el crecimiento de células de cáncer de mama
- 2) Edad: El riesgo de desarrollar cáncer de mama aumenta con la edad. Aproximadamente 1 de cada 8 cánceres de mama invasivos se encuentran en las mujeres menores de 45, mientras que cerca de 2 de 3 cánceres de mama invasivos se encuentran en mujeres de 55 años o mayores.
- 3) Factores genéticos: Alrededor del 5% y el 10% de los casos de cáncer de mama se cree que es hereditaria, lo que significa que son consecuencia directa de los defectos genéticos (llamados mutaciones) heredados de un padre.
  - a) BRCA1 y BRCA2: La causa más común de cáncer de mama hereditario es una mutación hereditaria en los genes BRCA1 y BRCA2. En las células normales, estos genes ayudan a prevenir el cáncer produciendo proteínas que mantienen a las células



- crezcan de manera anormal. Si la persona hereda una copia mutada del gen, ya sea de un padre, hay un alto riesgo de desarrollar cáncer de mama
- b) Cambios en otros genes: otras mutaciones de genes también pueden conducir a cánceres de mama hereditarios. Estas mutaciones genéticas son mucho más raras y muchas veces no aumentan el riesgo de cáncer de mama tanto como los genes BRCA. No son causas frecuentes de cáncer de mama hereditario:
- ATM: el gen ATM ayuda normalmente a reparar el ADN dañado.
  - TP53: El gen TP53 da instrucciones para hacer una proteína llamada p53 que ayuda a detener el crecimiento de células anormales.
  - CHEK2: gen CHEK2
  - PTEN: el gen PTEN normalmente ayuda a regular el crecimiento celular.
  - CDH1:
  - STK11:
- 4) Antecedentes familiares: Hay mayor probabilidad de cáncer de mama en mujeres cuyos parientes consanguíneos cercanos tienen esta enfermedad. Tener un familiar de primer grado (madre, hermana o hija) con cáncer de mama se duplica aproximadamente el riesgo de una mujer. Tener 2 familiares de primer grado aumenta su riesgo alrededor de 3 veces. El riesgo exacto no se conoce, pero las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama en un padre o un hermano también tienen un mayor riesgo de cáncer de mama. De todas formas, la mayoría (más del 85%) de las mujeres que desarrollan cáncer de mama no tienen antecedentes familiares de esta enfermedad.
- 5) Antecedentes personales: Una mujer con cáncer en un seno tiene un mayor riesgo (3 o 4 veces más) de desarrollar un nuevo cáncer en el otro seno o en otra parte del mismo seno,
- 6) Raza y origen étnico: Las mujeres blancas son ligeramente más propensas a desarrollar cáncer de mama que las mujeres afroamericanas, pero las mujeres afroamericanas son más propensas a morir de este cáncer. Sin embargo, en las mujeres menores de 45 años de edad, el cáncer de mama es más común en las mujeres afroamericanas. Las mujeres asiáticas, hispanas y nativas americanas tienen un riesgo menor de desarrollar y morir por cáncer de mama.
- 7) Densidad del tejido mamario: los senos están compuestos por tejido graso, tejido fibroso, y el tejido glandular. Las mujeres con senos densos tienen un mayor riesgo de cáncer de mama que las mujeres con senos menos densos. Desafortunadamente, el tejido denso del seno también puede hacer que las mamografías sean menos precisas. Un número grande de factores pueden afectar la densidad de mama, tales como la edad, el estado menopáusico, el uso de drogas (como la terapia hormonal para la menopausia), el embarazo y la genética.
- 8) Condiciones benignas del seno: Las mujeres diagnosticadas con ciertas condiciones benignas del seno pueden tener un mayor riesgo de cáncer de mama.

- 9) Lesiones no proliferativas: estas condiciones no están asociados con el crecimiento excesivo del tejido mamario. Ellos no parecen afectar el riesgo de cáncer de mama, o si lo hacen, es a un grado muy pequeño. Ellos incluyen:
- La fibrosis y / o quistes simples
  - hiperplasia leve
  - Adenosis (no esclerosante)
  - Ductal ectasia
  - tumor phyllodes (benigno)
  - Un único papiloma
  - La necrosis grasa
  - periductal fibrosis
  - escamosas y metaplasia apocrina
  - calcificaciones relacionadas epitelial
  - Otros tumores benignos (lipomas, hamartomas, hemangioma, neurofibroma, adenomyoepithelioma.
  - La mastitis (infección de la mama) no es una lesión, pero es una condición que puede ocurrir que no aumenta el riesgo de cáncer de mama.
- 10) Lesiones proliferativas sin atipia: Estas condiciones muestran un crecimiento excesivo de las células en los conductos o lobulillos del tejido mamario. Ellos parecen aumentar el riesgo de una mujer de cáncer de mama ligeramente (1 ½ a 2 veces el valor normal). Ellos incluyen:
- hiperplasia ductal usual (sin atipia)
  - El fibroadenoma
  - Adenosis esclerosante
  - Varios papilomas (llamados papilomatosis)
  - cicatriz radial
- 11) Lesiones proliferativas con atipia: en estas condiciones, hay un crecimiento excesivo de las células en los conductos o lobulillos del tejido mamario, con algunas de las células ya no aparece normal. Tienen un efecto más fuerte sobre el riesgo de cáncer de mama, elevándolo 3 ½ a 5 veces superior a la normal. Estos tipos de lesiones incluyen:
- hiperplasia ductal atípica (ADH)
  - hiperplasia lobular atípica (ALH)

Las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de seno y con hiperplasia o hiperplasia atípica tienen un riesgo aún mayor de desarrollar un cáncer de mama.

- 12) Carcinoma lobular in situ: no parece ser un cáncer invasivo si no se trata.
- 13) Carcinoma ductal in situ: Las mujeres con esta condición tienen un aumento del riesgo de 7 a 11 veces mayor de desarrollar cáncer invasivo en cualquiera de los senos.
- 14) Periodos menstruales: Las mujeres que han tenido más ciclos menstruales ya que empezaron a menstruar temprano (antes de los 12 años) y / o llegan a la menopausia

tarde (después de los 55 años) tienen un riesgo ligeramente mayor de cáncer de mama. El aumento en el riesgo puede ser debido a una exposición de por vida ya que las hormonas estrógeno y progesterona.

- 15) Radiación en el pecho: Tanto mujeres, como los niños o adultos jóvenes que tuvieron la radioterapia en el área del pecho como el tratamiento de otro cáncer tienen un riesgo significativamente mayor de cáncer de mama. El riesgo de desarrollar cáncer de mama a partir de la radiación en el pecho es más alta si se le dio la radiación durante la adolescencia, cuando los senos aún estaban desarrollando.
- 16) Exposición al dietilestilbestrol: Desde la década de 1940 hasta la década de 1960 se les dio a algunas mujeres embarazadas el medicamento dietilestilbestrol (DES), ya que se pensaba que éste disminuía las probabilidades de aborto involuntario (perder el bebé). Estas mujeres tienen un riesgo ligeramente mayor de desarrollar cáncer de mama. Las mujeres cuyas madres tomaron DES durante el embarazo también pueden tener un riesgo ligeramente mayor de cáncer de mama. (American Cancer Society, 2014)

#### **Factores de riesgo modificables: relacionados con el estilo de vida**

- 1) Hijos: Mujeres que no han tenido hijos o que tuvieron su primer hijo después de los 30 años tienen un riesgo de cáncer de mama poco más alto. Tener muchos embarazos y quedar embarazadas a una edad temprana reducen el riesgo de cáncer de mama. El embarazo reduce el número total de ciclos menstruales en la vida, que puede ser la razón para este efecto.
- 2) Control de la natalidad
  - Anticonceptivos orales: Los estudios han encontrado que las mujeres que usan anticonceptivos orales (píldoras anticonceptivas) tienen un riesgo ligeramente mayor de cáncer de mama que las mujeres que nunca los han usado. Este riesgo parece volver a la normalidad con el tiempo una vez que se detienen las pastillas.
  - Acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA, Depo-Provera ®) es una forma inyectable de progesterona que se da una vez cada 3 meses, como control de la natalidad. Unos pocos estudios han analizado el efecto del DMPA sobre el riesgo de cáncer de mama. Actualmente, las mujeres que usan DMPA parecen tener un aumento en el riesgo, pero el riesgo no parece aumentar si este fármaco se utilizó hace más de 5 años.
- 3) La terapia hormonal después de la menopausia: La terapia hormonal con estrógeno (a menudo combinado con progesterona) se ha utilizado durante muchos años para ayudar a aliviar los síntomas de la menopausia y para ayudar a prevenir la osteoporosis (disminución de los huesos). Hay 2 tipos principales de terapia hormonal. Para las mujeres que aún tienen útero (matriz), los doctores generalmente recetan estrógeno y progesterona (conocida como terapia hormonal combinada o HT). La progesterona es necesaria porque el estrógeno solo puede aumentar el riesgo de

- cáncer de útero. Para las mujeres que ya no tienen útero (aquellos que han tenido una histerectomía), el estrógeno por sí solo puede ser prescrito. Esto se conoce comúnmente como terapia de reemplazo de estrógeno (ERT) o sólo la terapia de estrógeno (ET).
- La terapia hormonal combinada: uso de la terapia hormonal combinada después de la menopausia aumenta el riesgo de contraer cáncer de mama. También puede aumentar las probabilidades de morir de cáncer de mama. Este aumento en el riesgo puede ser visto con tan poco como 2 años de uso. TH combinada también aumenta la probabilidad de que el cáncer se puede encontrar en una etapa más avanzada.
  - La terapia con estrógeno (ET): El uso de estrógeno solo después de la menopausia no parece aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de mama. De hecho, algunos estudios han sugerido que las mujeres que han tenido previamente extirpado el útero y que toman estrógenos en realidad tienen un menor riesgo de cáncer de mama.
- 4) La lactancia: Algunos estudios sugieren que la lactancia materna puede disminuir ligeramente el riesgo de cáncer de mama, especialmente si se continúa durante 1 ½ a 2 años. Una explicación de este posible efecto puede ser que la lactancia materna reduce el número total de una mujer de ciclos menstruales en la vida (similar a iniciar los períodos menstruales a una edad mayor, o pasar por la menopausia temprana).
  - 5) Alcohol: El uso de alcohol está claramente relacionado con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. El riesgo aumenta con la cantidad de alcohol consumido. En comparación con los no bebedores, las mujeres que consumen 1 bebida alcohólica al día tienen un muy pequeño aumento del riesgo. Los que tienen entre 2 y 5 bebidas al día tienen alrededor de 1 ½ veces el riesgo de las mujeres que no beben alcohol.
  - 6) Sobrepeso: Tener sobrepeso u obesidad después de la menopausia aumenta el riesgo de cáncer de mama. Antes de la menopausia los ovarios producen la mayor parte de su estrógeno, y el tejido graso produce una pequeña cantidad de estrógeno. Después de la menopausia (cuando los ovarios dejan de producir estrógeno), la mayor parte del estrógeno de una mujer proviene del tejido graso. Tener más tejido adiposo después de la menopausia puede aumentar su probabilidad de contraer cáncer de mama en un aumento de los niveles de estrógeno. Además, las mujeres que tienen sobrepeso tienden a tener niveles más altos de insulina en sangre. Los niveles más altos de insulina también se han relacionado con algunos tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de mama.
  - 7) Actividad física: Existe una evidencia creciente de que la actividad física en la forma de ejercicio reduce el riesgo de cáncer de mama. En un estudio de la Iniciativa de Salud de las Mujeres, tan sólo 01.25 a 02.05 horas a la semana de caminata rápida reduce el riesgo de una mujer en un 18%. Caminar 10 horas a la semana redujo el riesgo un poco más. (American Cancer Society, 2014)

## Factores poco claros

- 1) Estudios de las dietas y la vitamina ingeridas: Muchos han buscado una relación entre lo que las mujeres comen y el riesgo de cáncer de mama, pero hasta ahora los resultados han sido contradictorios. Algunos estudios han indicado que la dieta puede jugar un papel, mientras que otros no encontraron ninguna evidencia de que la dieta influye en el riesgo de cáncer de mama. Los estudios han analizado la cantidad de grasa en la dieta, la ingesta de frutas y verduras y la ingesta de carne. No se encontró ninguna relación clara con el riesgo de cáncer de mama.
- 2) Tabaco: No encontró ninguna relación entre el tabaquismo y el cáncer de mama.
- 3) Trabajos nocturnos: Estudios han sugerido que las mujeres que trabajan de noche, por ejemplo, las enfermeras en un turno de noche-pueden tener un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Este es un hallazgo bastante reciente, y más estudios están mirando a esta cuestión. Algunos investigadores creen que el efecto puede ser debido a los cambios en los niveles de melatonina, también se están estudiando una hormona cuya producción se ve afectada por la exposición del cuerpo a la luz, pero otras hormonas. (American Cancer Society, 2014)

## Factores controversiales

- 1) Antitranspirantes: hay poca o ninguna razón para creer que los antitranspirantes aumentan el riesgo de cáncer de mama.
- 2) Sostén: No hay una buena base científica o clínica de esta afirmación. Las mujeres que no usan sostenes tienen más probabilidades de ser más delgada o tener senos menos densos, lo que probablemente contribuirá a cualquier diferencia percibida en el riesgo con regularidad.
- 3) Abortos: Ni los abortos inducidos, ni abortos espontáneos (abortos) tienen un efecto general sobre el riesgo de cáncer de mama.
- 4) Implantes mamarios: Estudios han encontrado que los implantes mamarios no aumentan el riesgo de cáncer de mama, aunque los implantes mamarios de silicona puede causar que se formen cicatrices en el seno. Los implantes sólo dificultan la observación del tejido mamario en las mamografías estándar. (American Cancer Society, 2014)

## Diagnóstico Cáncer de mama

Para detectar (encontrar) y diagnosticar el cáncer de mama, se utilizan pruebas que examinan las mamas:

- 1) Examen físico y antecedentes : examen del cuerpo para revisar los signos generales de salud, incluso verificar si hay signos de enfermedad, como masas o cualquier otra cosa que parezca anormal. También se anotan los antecedentes de los hábitos de salud del paciente y los antecedentes médicos de sus enfermedades y tratamientos anteriores.

- 2) Examen clínico de la mama (ECM): examen de la mama realizado por un médico u otro profesional de la salud. El médico palpará cuidadosamente las mamas y el área debajo de los brazos para detectar masas o cualquier otra cosa que parezca poco habitual.
- 3) Mamograma: radiografía de la mama. Mamografía. La mama se presiona entre dos placas. Se usan rayos-X para tomar imágenes del tejido de la mama.
- 4) Ecografía: procedimiento para el que se hacen rebotar ondas de sonido de alta energía (ultrasonido) en los tejidos u órganos internos para producir ecos. Los ecos forman una imagen de los tejidos corporales llamada ecograma. La imagen se puede imprimir para observar más tarde.
- 5) IRM (imágenes por resonancia magnética): procedimiento para el que se usa un imán, ondas de radio y una computadora para crear imágenes detalladas de áreas internas del cuerpo. Este procedimiento también se llama imágenes por resonancia magnética nuclear (IRMN).
- 6) Estudios químicos de la sangre: procedimiento por el que se examina una muestra de sangre para medir las cantidades de ciertas sustancias que los órganos y tejidos del cuerpo liberan en esta. Una cantidad no habitual (mayor o menor que la normal) de una sustancia puede ser signo de enfermedad en el órgano o el tejido que la elabora.
- 7) Biopsia: extracción de células o tejidos en las que un patólogo las observa al microscopio y verifique si hay signos de cáncer. Si se encuentra un bulto en la mama, el médico puede necesitar extraer una pequeña cantidad del bulto. Los cuatro tipos de biopsias son los siguientes:
- 8) Biopsia por escisión: extracción completa de una masa de tejido.
- 9) Biopsia por incisión: extracción de una parte de una masa o de una muestra de tejido.
- 10) Biopsia central: extracción de tejido con una aguja ancha.
- 11) Biopsia por aspiración con aguja fina (AAF): extracción de tejido o líquido con una aguja fina. (American Cancer Society, 2014)

### **Estudio células cancerosas**

Si se encuentra cáncer, se llevan a cabo pruebas para estudiar las células cancerosas.

Las decisiones sobre cuál es el mejor tratamiento se toman de acuerdo con el resultado de estas pruebas. Las pruebas proveen información sobre los siguientes aspectos:

- ❖ La rapidez con que puede crecer el cáncer.
- ❖ La probabilidad de que el cáncer se disemine por todo el cuerpo.
- ❖ La eficacia de ciertos tratamientos.
- ❖ La probabilidad de que el cáncer recidiva (vuelva).

Las pruebas incluyen los siguientes procedimientos:

- 1) Prueba de receptores de estrógeno y progesterona : prueba que se usa para medir la cantidad de receptores de estrógeno y progesterona (hormonas) en el tejido canceroso. Si se encuentra más receptores de estrógeno y progesterona de lo normal, el cáncer puede crecer más rápido. Los resultados de las pruebas indican si el tratamiento que impide la acción de estrógeno y progesterona, puede detener el crecimiento del cáncer.

- 2) Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2/neu): prueba de laboratorio para medir cuántos genes HER2/neu hay y cuánta proteína HER2/neu se elabora en una muestra de tejido. Si hay más genes HER2/neu o concentraciones más elevadas de proteína HER2/neu que lo normal, el cáncer puede crecer más rápido y es más probable que se disemine hasta otras partes del cuerpo. El cáncer se puede tratar con medicamentos dirigidos a la proteína HER2/neu como el Trastuzumab y el Lapatinib.
- 3) **Pruebas multigénicas**: pruebas en las que se estudian muestras de tejidos para observar la actividad de varios genes a la vez. Estas pruebas pueden ayudar a predecir si el cáncer se diseminará hasta otras partes del cuerpo o si recidivará (volverá).
- 4) **Oncotype DX**: esta prueba ayuda a predecir si el cáncer de mama en estadio I o el cáncer de mama en estadio II que tienen receptores de estrógeno positivos y ganglios linfáticos negativos se diseminarán hasta otras partes del cuerpo. Si el riesgo de diseminación del cáncer es alto, se puede administrar quimioterapia para reducir el riesgo.
- 5) **MammaPrint**: esta prueba ayuda a predecir si un cáncer de mama en estadio I o en estadio II con ganglios negativos, se diseminará hasta otras partes del cuerpo. Si el riesgo de diseminación es alto, se puede administrar quimioterapia para reducir el riesgo.

Ciertos factores afectan el pronóstico (probabilidad de recuperación) y las opciones de tratamiento.

El pronóstico (probabilidad de recuperación) y las opciones de tratamiento dependen de los siguientes aspectos:

- ❖ Estadio del cáncer (el tamaño del tumor y si está solo en la mama o si se diseminó hasta los ganglios linfáticos u otras partes del cuerpo).
- ❖ Tipo de cáncer de mama.
- ❖ Concentraciones de receptores de estrógeno y progesterona en el tejido tumoral.
- ❖ Concentraciones de receptores del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2/neu) en el tejido tumoral.
- ❖ Si el tejido del tumor es triple negativo (células que no tienen receptores de estrógeno, receptores de progesterona o concentraciones altas del HER2/neu).
- ❖ Rapidez con que crece el tumor.
- ❖ Probabilidad de que el tumor recidiva (vuelva).
- ❖ Edad de una mujer, el estado general de salud y el estado menopáusico (si la mujer todavía tiene períodos menstruales).
- ❖ Si el cáncer recién se diagnosticó o si recidivó (volvió).

(American Cancer Society, 2014)

## **Estadificación**

Después de que se diagnostica el cáncer de mama, se realizan pruebas para determinar si las células cancerosas se diseminaron dentro de esta o hasta otras partes del cuerpo.

El proceso que se usa para determinar si el cáncer se diseminó dentro de la mama o hasta otras partes del cuerpo se llama estadificación. La información que se obtiene en el proceso de estadificación determina el estadio de la enfermedad. Es importante conocer el estadio a fin de planificar el tratamiento. Para el proceso de estadificación, se pueden utilizar las siguientes pruebas y procedimientos:

- 1) Biopsia de ganglio linfático centinela: extracción del ganglio linfático centinela durante una cirugía. El ganglio linfático centinela es el primer ganglio linfático que recibe el drenaje linfático de un tumor y es el primer ganglio linfático donde es posible que el cáncer se disemine desde el tumor. Se inyecta una sustancia radiactiva o un tinte azul cerca del tumor. La sustancia o el tinte fluye a través de los conductos linfáticos hasta los ganglios linfáticos. Se extrae el primer ganglio que recibe la sustancia o el tinte. Un patólogo observa el tejido al microscopio para verificar si hay células cancerosas. Cuando no se detectan células cancerosas, puede no ser necesario extraer más ganglios linfáticos.
- 2) Radiografía del tórax: radiografía de los órganos y huesos del interior del pecho. Un rayo X es un tipo de haz de energía que puede atravesar el cuerpo y plasmarse en una película que muestra una imagen de áreas internas del cuerpo.
- 3) Exploración por TC (exploración por TAC): procedimiento mediante el que se toma una serie de imágenes detalladas del interior del cuerpo, desde ángulos diferentes. Las imágenes son creadas por una computadora conectada a una máquina de rayos X. Se inyecta un tinte en una vena o se ingiere, a fin de que los órganos o los tejidos se destaquen de forma más clara. Este procedimiento también se llama tomografía computada, tomografía computarizada o tomografía axial computarizada.
- 4) Exploración ósea : procedimiento que se utiliza para verificar si hay células en los huesos que se multiplican rápidamente, como las células cancerosas. Se inyecta una cantidad muy pequeña de material radiactivo en una vena y este recorre todo el torrente sanguíneo. Cuando el material radiactivo se acumula en los huesos, se puede detectar con un escáner.
- 5) Exploración con TEP (exploración con tomografía por emisión de positrones): procedimiento para encontrar células de tumores malignos en el cuerpo. Se inyecta en una vena una cantidad pequeña glucosa (azúcar) radiactiva. El explorador por TEP rota alrededor del cuerpo y toma una imagen de los lugares del cuerpo que absorben la glucosa. Las células de tumores malignos tienen aspecto más brillante en la imagen porque son más activas y absorben más glucosa que las células normales. (American Cancer Society, 2014)

**¿Cómo se disemina el cáncer en el cuerpo?**



El cáncer se puede diseminar de tres maneras, a través del tejido, el sistema linfático y la sangre:

- 1) Tejido. El cáncer se disemina desde donde comenzó y se extiende hacia las áreas cercanas.
- 2) Sistema linfático. El cáncer se disemina desde donde comenzó hasta entrar en el sistema linfático. El cáncer se desplaza a través de los vasos linfáticos a otras partes del cuerpo.
- 3) Sangre. El cáncer se disemina desde donde comenzó y entra en la sangre. El cáncer se desplaza a través de los vasos sanguíneos a otras partes del cuerpo.

Cuando el cáncer se disemina a otra parte del cuerpo, se llama metástasis. Las células cancerosas se desprenden de donde se originaron (tumor primario) y se desplazan a través del sistema linfático o la sangre.

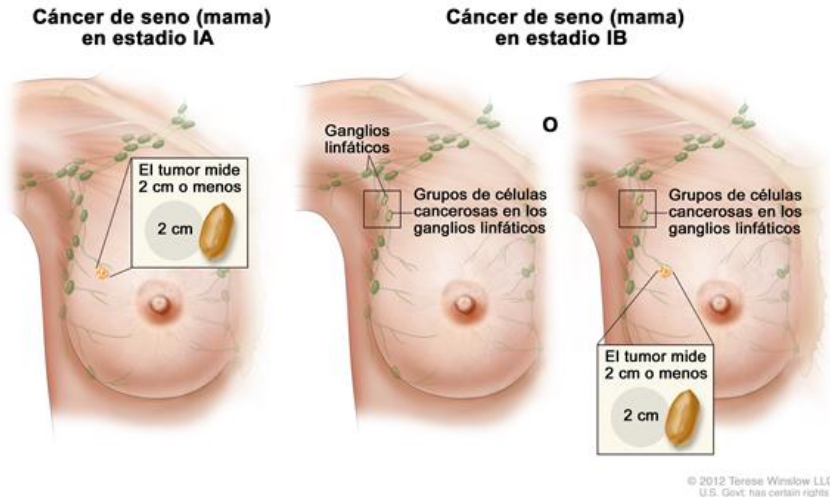
- ❖ Sistema linfático. El cáncer penetra el sistema linfático, se desplaza a través de los vasos linfáticos, y forma un tumor (tumor metastásico) en otra parte del cuerpo.
- ❖ Sangre. El cáncer penetra la sangre, se desplaza a través de los vasos sanguíneos, y forma un tumor (tumor metastásico) en otra parte del cuerpo.

El tumor metastásico es el mismo tipo de cáncer que el tumor primario. Por ejemplo, si el cáncer de mama se disemina a los huesos, las células cancerosas en los huesos son, en realidad, células de cáncer de mama. La enfermedad es cáncer de mama metastásico, no cáncer de hueso. (American Cancer Society, 2014)

### **Estadios Cáncer de mama**

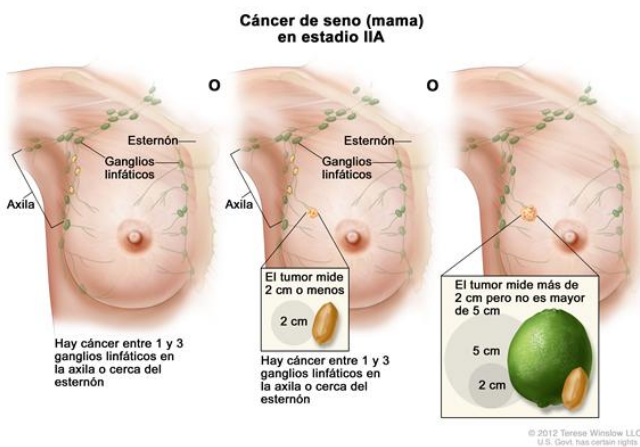
Esta sección describe los estadios del cáncer de mama. Los estadios del cáncer de mama se basan en los resultados de las pruebas que se le hacen al tumor y los ganglios linfáticos que se extirpan durante la cirugía y otras pruebas.

- ❖ Estadio 0: Carcinoma in situ: ductal, lobulillar y la enfermedad de Paget del pezón.
- ❖ Estadio I. En el estadio I, el cáncer ya se formó. Se divide, a su vez en los estadios IA e IB.
  - a) Estadio IA, el tumor mide dos centímetros o menos, y no se diseminó fuera de la mama.
  - b) Estadio IB se encuentran pequeños racimos de células de cáncer de mama (mayores de 0,2 milímetros, pero no mayores de dos milímetros) en los ganglios linfáticos y se presenta una de las siguientes situaciones: No se encuentra un tumor en la mama; o el tumor mide dos centímetros o menos.

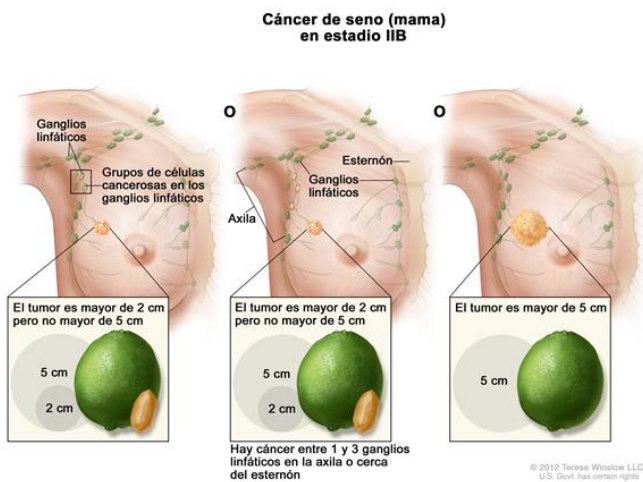


❖ Estadio II: El estadio II se divide en los estadios IIA and IIB.

a) Estadio IIA. No hay un tumores en la mama, pero se encuentra cáncer en 1 a 3 ganglios linfáticos de la axila, o en los ganglios linfáticos cerca del esternón (dibujo de la izquierda); O el tumor mide 2 cm o menos, y se encuentra cáncer en 1 a 3 ganglios linfáticos de la axila o en los ganglios linfáticos cerca del esternón (dibujo del centro); O el tumor mide más de 2 cm, pero menos de 5 cm, y no se ha diseminado hasta los ganglios linfáticos (dibujo de la derecha).



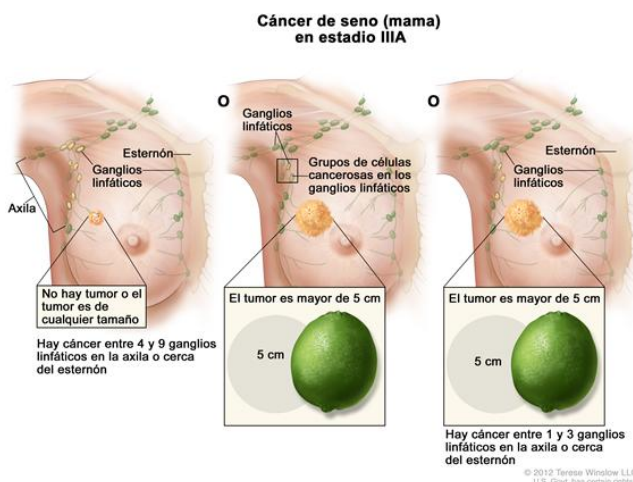
b) En el estadio IIB: El tumor mide más de 2 cm, pero no más de 5 cm, y se encuentran pequeños grupos pequeños de células cancerosas (mayores de 0,2 mm, pero menores de 2 mm) en los ganglios linfáticos (dibujo de la izquierda); O el tumor mide más de 2 cm, pero no más de 5 cm, y el cáncer se encuentra entre 1 a 3 ganglios linfáticos de la axila o en los ganglios linfáticos cerca del esternón (dibujo del medio); O el tumor mide más de 5 cm, pero no se ha diseminado hasta los ganglios linfáticos (dibujo de la derecha).



❖ **Estadio III**

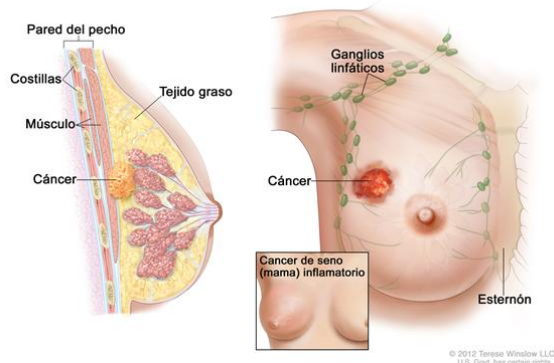
a) **En el estadio IIIA:**

No se encuentra tumor en la mama o el tumor puede ser de cualquier tamaño. Se encuentra cáncer en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares o en los ganglios linfáticos cerca del esternón (se encuentran durante pruebas con imágenes o un examen físico); o el tumor mide más de cinco centímetros. Se encuentran pequeños racimos de células de cáncer de mama (miden más de 0,2 milímetros pero menos de dos milímetros) en los ganglios linfáticos; o el tumor es mide más de cinco centímetros. El cáncer se diseminó hasta uno a tres ganglios linfáticos axilares o a los ganglios linfáticos cerca del esternón (se encuentran durante una biopsia de ganglio linfático centinela).



b) **Estadio IIIB:** El tumor puede tener cualquier tamaño y el cáncer se diseminó hasta a la pared torácica o la piel de la mama y produjo inflamación o úlcera. El cáncer también se puede haber diseminado hasta: No más de nueve ganglios linfáticos axilares; O Los ganglios linfáticos cerca del esternón. El cáncer que se diseminó hasta la piel de la mama se llama cáncer de mama inflamatorio.

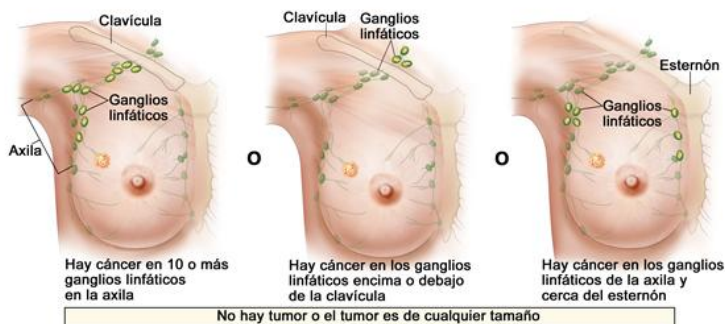
**Cáncer de seno (mama)  
en estadio IIB**



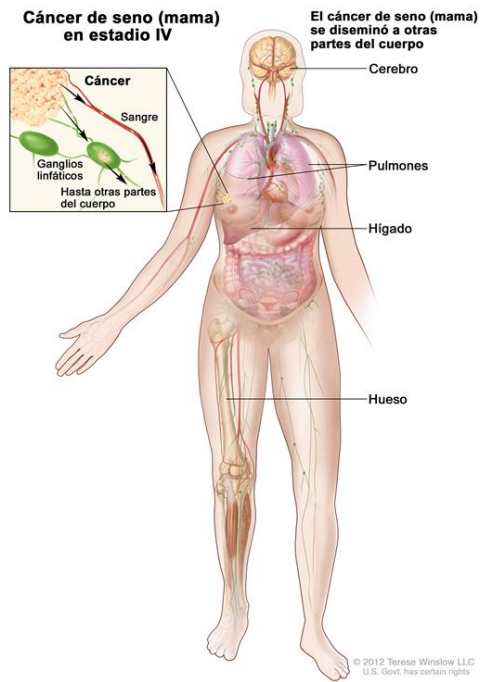
- c) En el estadio IIIC, no se encuentra un tumor en la mama o el tumor puede tener cualquier tamaño. El cáncer se pudo diseminar hasta la piel de la mama y causar inflamación o una úlcera, o se diseminó hasta la pared torácica. El cáncer también se diseminó hasta: Diez o más ganglios linfáticos axilares; o Ganglios por encima o debajo de la clavícula; o ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos cerca del esternón. El cáncer que se diseminó hasta la piel de la mama puede ser cáncer de mama inflamatorio.

Para fines de tratamiento el cáncer de mama en estadio IIIC se divide en operable e inoperable.

**Cáncer de seno (mama)  
en estadio IIIC**



❖ Estadio IV



Cáncer de mama en estadio IV. El cáncer se diseminó hasta otras partes del cuerpo; con más frecuencia hasta los huesos, los pulmones, el hígado o el cerebro.  
(American Cancer Society, 2014)

## **ANEXO N° 3**

### **Incompatibilidades**

La formulación de Herceptin subcutáneo es una solución lista para su uso y no se debe mezclar o diluir con otros productos.

La formulación intravenosa no diluir con soluciones de glucosa ya que causa agregación de la proteína.

### **Periodo de validez:**

1. Vía subcutánea: 18 meses. Una vez transferido el medicamento del vial a la jeringa es física y químicamente estable durante 48 horas a 2° C - 8° C y posteriormente 6 horas a temperatura ambiente (máx. 30 °C) con luz natural difusa. Desde el punto de vista microbiológico, como Herceptin no contiene ningún conservante antimicrobiano, el medicamento debe usarse inmediatamente.
2. Vía intravenosa: 4 años. Tras la reconstitución con agua para preparaciones inyectables, la solución reconstituida es física y químicamente estable durante 48 horas a 2°C - 8°C. Cualquier resto de solución reconstituida debe ser desechado. Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida y la solución para perfusión de Herceptin deben ser empleadas inmediatamente.

### **Precauciones especiales de conservación**

- ❖ Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
- ❖ No congelar.
- ❖ Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
- ❖ Una vez fuera de la nevera la formulación de Herceptin subcutáneo se debe administrar dentro de las 6 horas y no se debe conservar por encima de 30° C.
- ❖ Para las condiciones de conservación tras la apertura del medicamento.

### **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Antes de la administración se debe inspeccionar visualmente Herceptin para asegurar que no hay partículas sólidas o cambios de color.

Desde el punto de vista microbiológico, como Herceptin no contiene ningún conservante antimicrobiano, el medicamento debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, la preparación debe realizarse en condiciones asépticas validadas y controladas. (Ficha técnica de Trastuzumab, 2014)

## **ANEXO N°4**

### **Planta de tejo**

El tejo o árbol de la muerte. El tejo (*Taxus* sp.) es parte de la historia de Europa. Y es fuente de un compuesto importante en la terapéutica actual. Distintas especies del género *Taxus* (Taxáceas) son conocidas como tejo o árbol de la muerte. Los tejos forman el género *Taxus*, de la familia de las Taxáceas. Hay 8 especies que tienen una distinta ubicación geográfica, pero todas se encuentran en el hemisferio norte.

El tejo europeo es la especie *Taxus baccata*; el tejo de Japón es *Taxus cuspidata*; el de Canadá, *Taxus canadensis*; y el del Pacífico, *Taxus brevifolia*. Es un árbol de los bosques de clima templado. Los falsos frutos de la planta (la carne roja de las bayas) son una comida apetecida por los pájaros, que es la única parte no tóxica del árbol. Es de crecimiento lento, para alcanzar 9 metros puede tardar 100 años. Logra alcanzar una altura de hasta 20 metros.

Tiene una corteza delgada de color pardo rojizo o grisáceo, alcanzando diámetros de 1,5 metros. Sus hojas, perennes, son de color verde oscuro, la cara superior, y amarillenta la inferior. Su fruto es carnoso y rojo, de intenso sabor agradable, aparece en otoño. Raramente forman bosques, se encuentran ejemplares aislados, en laderas sombrías de las zonas montañosas, en ambientes frescos y húmedos. La corteza y las hojas de la planta son ricas en sustancias tóxicas: taxina, taxol, y baccatina. El primero es el más peligroso, puede producir la muerte en pocos minutos. El fruto es la única parte libre de taxina y puede ser ingerido sin la semilla. Las sustancias venenosas que se encuentran en este árbol paralizan el sistema nervioso central. Aceleran el pulso, para volverse más lento e irregular, hasta producir parálisis respiratoria. Los caballos y asnos son sensibles a estos tóxicos. En cambio, otros animales como conejos y gatos no son dañados. (Universidad de Belgrano, 2007)

### **Usos en terapéutica**

Se utilizó como antipalúdico, antirreumático y abortivo. Esos usos medicinales del tejo fueron relegados con el tiempo.

Actualmente los tejos directamente o en forma indirecta proporcionan dos moléculas diterpenicas tricíclicas antitumorales de gran importancia en la terapéutica, el Paclitaxel y el Docetaxel. En 1958, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos delegó al Departamento de Agricultura de EUA recolectar muestras de plantas y comprobar sus propiedades anticancerígenas. Arthur Barclay, uno de los botánicos designados para esa tarea, recogió ramas y corteza del Tejo del Pacífico (*Taxus brevifolia*) y los llevó al Research Triangle Institute, Carolina del Norte. En 1973 Monroe Wall y Mansukh Wani, dos científicos de esa institución descubrieron que los extractos realizados con la corteza poseían cualidades antitumorales.

En 1976, Wall y otros científicos aislaron y purificaron los componentes para pruebas anticáncer, también ese año anunciaron el descubrimiento del principio activo en la reunión de la Sociedad Química Americana y publicaron los resultados obtenidos, incluyendo la estructura química. La cantidad que se obtenía de esta molécula de 112 átomos, llamada taxol, era muy baja. Por ejemplo un árbol de 13 metros de altura y con 200 años de edad solo proporcionaba medio gramo, obtenido de su corteza. Como consecuencia de esta extracción el árbol muere. El tejo del pacífico estaba en peligro de extinción. Este problema se solucionó años después cuando en 1993 se logró producir por hemisíntesis, a partir de una molécula similar, sin acción terapéutica, obtenida de las ramas y las hojas de distintas especies de Taxus.

Se han publicado 77 dos síntesis totales del taxol en 1993, continúan siendo sólo académicas. El Paclitaxel fue comercializado por Bristol-Myers Squibb en 1993 con el nombre de Taxol®. El Docetaxel, que se comercializa desde 1996 con el nombre de Taxotere®, es un homólogo artificial del Taxol o Paclitaxel. Estos compuestos son diterpenos nitrogenados que inhiben la despolimerización de los microtúbulos y no permiten la división celular, resultando ser excelentes opciones en el tratamiento de cánceres metastáticos. (Universidad de Belgrano, 2007).

### **Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección

### **Período de validez**

- 2 años
- Solución de premezcla: La solución premezcla contiene 10 mg/ml de Docetaxel y debe ser utilizada inmediatamente después de la preparación; no obstante, se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución premezcla durante un periodo de 8 horas cuando se almacena entre
- 2°C y 8°C o a temperatura ambiente (por debajo de 25°C).
- Solución para perfusión: la solución para perfusión debe ser utilizada dentro de un periodo de 4 horas a temperatura ambiente (por debajo de 25°C).

### **Precauciones especiales de conservación**

- No conservar a temperatura superior a 25°C ni por debajo de 2°C.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

### **Período de eficacia y almacenamiento:**

Los viales de concentrado para infusión de Taxotere deben ser almacenados refrigerados (entre 2 y 8°C) y protegidos de la luz. El período de eficacia en estas condiciones es de 15 meses para Taxotere (Docetaxel) 80 mg y 12 meses para Taxotere (Docetaxel) 20 mg. La congelación no afecta negativamente al producto.



### **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

TAXOTERE es un medicamento antineoplásico y al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, deben tomarse precauciones en su manipulación y en la preparación de las soluciones de TAXOTERE. Se recomienda utilizar guantes.

Si se produce contacto con la piel, tanto si es del concentrado de TAXOTERE como si es de la solución premezcla o de la solución de perfusión, debe procederse inmediatamente a un lavado minucioso de la piel con agua y jabón. Si el concentrado de TAXOTERE solución premezcla o solución de perfusión entrase en contacto con las mucosas, lavar inmediata y concienzudamente con agua.

## Bibliografía

- 1) Arnaiz-Villena, J. R. Regueiro, Carlos López Larrea. (1995). *Inmunología* (página 46). España Editorial Complutense.
- 2) American Cancer Society. *Terapia dirigida para el cáncer de seno*. Recuperado de <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeseno/resumen/resumen-sobre-el-cancer-de-seno-treating-targeted-therapy>. Fecha de acceso 02/05/14
- 3) American Cancer Society. *Types of breast cancer*. Recuperado de <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-breast-cancer-types>. Fecha de acceso 09/06/14
- 4) American Cancer Society. *What are the risk factors for breast cancer?* Recuperado de <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-risk-factors>. Fecha de acceso 09/06/14.
- 5) American Cancer Society. *What is breast Cancer?* Recuperado de <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-what-is-breast-cancer>. Fecha de acceso 09/06/14
- 6) American Cancer Society. *What is cancer?* Recuperado de <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-what-is-cancer>. Fecha de acceso 09/06/14
- 7) BioOncology. *HER signaling: Targeting a critical receptor family*. Recuperado de <http://www.bioncology.com/biological-pathways/her-signaling>. Fecha de acceso 02/05/14
- 8) BioOncology. *HER2 dysregulation: The HER2 receptor*. Recuperado de <http://www.bioncology.com/research-education/her/her2/dysregulation>. Fecha de acceso 02/05/14
- 9) BreastCancer. *Estado del HER2*. Recuperado de <http://www.breastcancer.org/es/sintomas/diagnostico/her2>. Fecha de acceso 16/06/14
- 10) Cancer Research UK. *Docetaxel (Taxotere)*. Recuperado de <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-in-general/treatment/cancer-drugs/docetaxel>. Fecha de acceso 14/04/15
- 11) Ficha Técnica "Docetaxel". Recuperado de [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000073/WC500035264.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf). Fecha de acceso 14/04/15.
- 12) Ficha técnica "Docetaxel". Recuperado de [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/74733/FT\\_74733.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/74733/FT_74733.pdf). Fecha de acceso 14/04/15.
- 13) Ficha técnica de Trastuzumab. *Trastuzumab*. Recuperado de [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_)

- Product Information/human/000278/WC500074922.pdf. Fecha de acceso 27/06/14 y 18/07/14
- 14) Ficha técnica del Trastuzumab. *Trastuzumab*. Recuperado de [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000278/WC500074922.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf). Fecha de acceso 23/06/15
  - 15) Food and Drug Administration. *Trastuzumab*. Recuperado de <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm238027.htm>. Fecha de acceso 02/05/14.
  - 16) Instituto de Investigación Biomédica de Málaga. *Debate sobre la eficiencia de las terapias biológicas*. Recuperado de <http://www.ibima.eu/tag/farmacovigilancia/>. Fecha de acceso 21/03/15
  - 17) LAHERA SANCHEZ, Tania y GONZALEZ HERNANDEZ, Obdulio Juan. (2010) *El receptor del factor de crecimiento epidérmico y su papel en el desarrollo tumoral*. (pp. 172-180). Revhabancienméd.
  - 18) MedlinePlus. *Trastuzumab inyectable*. Recuperado de <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a699019-es.html>. Fecha de acceso 02/05/14.
  - 19) Ministerio de Salud de la Nación Argentina. *Análisis de la situación del cáncer en Argentina*. Recuperado de <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas>. Fecha de acceso 21/03/15
  - 20) Naranjo C. A., Busto, U. E. 1992. *Reacciones adversas a medicamentos*. En: Farmacología clínica, programa regional de los medicamentos esenciales. OPS. Washington. pp 330-350.
  - 21) NARANJO CA, Busto U, Sellers Em. (1981) *A method for estimating the probability of adverse drug reactions* (Pp 239-245). USA. Editorial Limusa.
  - 22) National Cancer Institute at the National Institute of Health. *Trastuzumab*. Recuperado de <http://www.cancer.gov/dictionary?cdrid=45439>. Fecha de acceso 09/05/14
  - 23) National Cancer Institute at the National Institute of Health. *What is cancer?* Recuperado de <http://www.cancer.gov/cancertopics/cancerlibrary/what-is-cancer>. Fecha de acceso 09/05/14
  - 24) National Cancer Institute. *Cáncer de seno: Tratamiento*. Recuperado de <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/Patient/page1> y <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/Patient/page2>. Fecha de acceso 16/06/14.
  - 25) Organización Mundial de la Salud. *Algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de una RAM*. Recuperado de <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js8121s/7.7.html>. Fecha de acceso 28/07/14

- 26) Organización Mundial de la Salud. *La Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos*. Recuperado de <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf>. Fecha de acceso 17/06/14
- 27) Organización Panamericana de la Salud. *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas*. Recuperado de [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=%20doc\\_view&gid=19583&Itemid](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=%20doc_view&gid=19583&Itemid). Fecha de acceso 21/07/2015
- 28) Políticas y procedimientos de la unidad de Farmacovigilancia del Hospital Universitario Austral, versiones 2013 y 2014
- 29) Prospecto. *Taxotere*. Recuperado de <http://www.modna.com/public/mft/producto/p3554.htm>. Fecha de acceso 14/04/15
- 30) PubMed. *Management of early breast cancer in older women: from screening to treatment*. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26185468>. Fecha de acceso 09/08/15
- 31) Ricardo Lara López-Dóriga y Alfonso Yubero Esteban. *Nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento médico del cáncer*. Recuperado de <http://www.boloncol.com/boletin-25/nuevas-dianas-terapeuticas-en-el-tratamiento-medico-del-cancer.html>. Fecha de acceso 21/03/15
- 32) Rodríguez D. Barriga. (1999) *Manual de Interacciones Medicamentosas* (página 397). Quito-Ecuador. Editorial Artegraf.
- 33) Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. *Denominación del esquema: Trastuzumab + Docetaxel*. Recuperado de: <http://gruposedetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/protocolod/mama/trastuzumabdocatxel.pdf>. Fecha de acceso: 02/06/15
- 34) Sociedad Peruana de Farmacia hospitalaria. *Farmacovigilancia de medicamentos oncológicos*. Recuperado de <http://www.spfh.org.pe/UserFiles/file/ABRIL2013%20FARMACOVIGILANCIA%20MED%20ONCOLOGICOS.pdf>. Fecha de acceso 21/03/15
- 35) Sociedad Peruana de Farmacia hospitalaria. *Farmacovigilancia*. Recuperado de <http://www.spfh.org.pe/UserFiles/file/DIA%204.%20FARMACOVIGILANCIA.pdf>. Fecha de acceso 21/03/15
- 36) Sociedad Peruana de Farmacia hospitalaria. *Farmacovigilancia. Una herramienta importante*. Recuperado de [http://www.spfh.org.pe/UserFiles/file/2013%2008%20Farmacovigilancia%201,%20Una%20herramienta%20importante\\_.pdf](http://www.spfh.org.pe/UserFiles/file/2013%2008%20Farmacovigilancia%201,%20Una%20herramienta%20importante_.pdf). Fecha de acceso 21/03/15
- 37) UpToDate online. *HER2 and predicting response to therapy in breast cancer*. Recuperado de <http://www.uptodate.com/contents/her2-and-predicting-response-to-therapy-in-breast->

- [cancer?source=machineLearning&search=trastuzumab&selectedTitle=12%7E88&sectionRank=1&anchor=H36#H2](#). Fecha de acceso 02/06/14
- 38) UpToDate online. *Infusion reactions to therapeutic monoclonal antibodies used for cancer therapy*. Recuperado de <http://www.uptodate.com/contents/infusion-reactions-to-therapeutic-monoclonal-antibodies-used-for-cancer-therapy?source=machineLearning&search=%3Ctrastuzumab+accions&selectedTitle=9%7E87&sectionRank=2&anchor=H31#H31>. Fecha de acceso 02/06/14.
- 39) Universidad de Belgrano. *Fármacos de dos árboles que fueron parte de las raíces de la historia de occidente*. Recuperado de [http://www.ub.edu.ar/investigaciones/tesinas/636\\_Scherpa.pdf](http://www.ub.edu.ar/investigaciones/tesinas/636_Scherpa.pdf). Fecha de acceso 26/07/15.
- 40) WINSHIP Cancer Institute. *Docetaxel*. Recuperado de <http://www.cancerquest.org/drugs/docetaxel.html>. Fecha de acceso 14/04/15
- 41) WINSHIP Cancer Institute. *Trastuzumab*. Recuperado de <http://www.cancerquest.org/drugs/trastuzumab.html>. Fecha de acceso 14/04/15
- 42) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26185468>