

UNIVERSIDAD DEL VALLE

**PROYECTO PARA ASPIRAR AL TITULO
MAESTRIA EN ADMINISTRACION EN SALUD**

**CONDICIONES DE USO DEL TRASTUZUMAB EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA
EN UNA EAPB COLOMBIANA**

**ESTUDIANTE: RITA PATRICIA BAUTISTA CARRILLO
COD 0606421**

DIRECTOR: Dr. LUIS FERNANDO RENDON

2015

CONTENIDO

1.	INTRODUCCION	1
2.	DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA.....	2
3.	JUSTIFICACIÓN	4
4.	OBJETIVOS.....	5
4.1.	GENERAL	5
4.2.	ESPECIFICOS	5
5.	MARCO REFERENCIAL.....	6
5.1.	DESCRIPCIÓN CLINICA DEL CANCER DE MAMA	6
5.2.	SISTEMAS DE INFORMACIÓN	8
5.3.	GUIAS DE MANEJO DEL CANCER DE MAMA	9
5.4.	DETERMINACION DE HER2/neu	10
5.5.	TRASTUZUMAB	11
5.6.	USO ADECUADO DE MEDICAMENTOS.....	12
5.7.	FARMACOVIGILANCIA	13
6.	METODOLOGIA.....	23
6.1.	TIPO DE ESTUDIO	23
6.2.	POBLACION Y PERIODO DE ESTUDIO	23
6.3.	MUESTREO	23
6.4.	CAPTURA DE DATOS	25
6.5.	CRITERIOS DE EVALUACION	26
7.	RESULTADOS.....	28
7.1.	ANALISIS DEMOGRAFICO	28
7.1.1.	Población diagnosticada con Cancer de mama	28
7.1.2.	Población Total Usuaría de Trastuzumab	30
7.1.3.	Población de estudio. Pacientes con Cancer de Mama usuarios de Trastuzumab	32
7.2.	CUMPLIMIENTO GENERAL DE LAS CONDICIONES DE USO ADECUADO DE LOS PRODUCTOS CON TRASTUZUMAB.....	36

7.3.	CONDICIONES DE ADECUACIÓN PARA INICIAR EL TRATAMIENTO.....	38
7.3.1.	Oportunidad del Diagnóstico.....	38
7.3.2.	Oportunidad de la prueba HER2.....	39
7.3.3.	Resultado de la prueba HER2	40
7.3.4.	Oportunidad de la prueba de función cardíaca.....	40
7.3.5.	Oportunidad de la prueba de función hepática.....	41
7.3.6.	Edad del paciente durante el tratamiento.....	41
7.4.	CONDICIONES DE ADECUACIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO	41
7.4.1.	Riesgos por uso de Antraciclinas.....	41
7.4.2.	Interrupciones o atrasos temporales en la administración de algún ciclo de tratamiento.....	42
7.4.3.	Periodicidad de pruebas de función cardíaca.....	44
7.4.4.	Periodicidad de pruebas de función hepática.....	44
7.4.5.	Periodicidad prueba Plaquetas	45
7.4.6.	Tipo de tratamiento.....	45
7.5.	SEGUIMIENTO DESPUES DE FINALIZAR TRATAMIENTO	45
7.6.	FARMACOVIGILANCIA	46
8.	DISCUSION DE RESULTADOS	48
8.1.	ANALISIS DEMOGRAFICO	48
8.1.1.	Población diagnosticada con Cancer de mama	48
8.1.2.	Población Total Usaria de Trastuzumab	48
8.1.3.	Población de estudio. Pacientes con Cancer de Mama usuarios de Trastuzumab.....	49
8.2.	CUMPLIMIENTO GENERAL DE LAS CONDICIONES DE USO ADECUADO DE LOS PRODUCTOS CON TRASTUZUMAB.....	50
8.3.	CONDICIONES DE ADECUACIÓN PARA INICIAR EL TRATAMIENTO.....	51
8.3.1.	Oportunidad del diagnóstico	51
8.3.2.	Oportunidad de la prueba HER2.....	52
8.3.3.	Resultado de la prueba HER2	52

8.3.4.	Oportunidad de la prueba de funcion cardiaca.....	52
8.3.5.	Oportunidad de la prueba de funcion hepática.....	52
8.3.6.	Edad del paciente durante el tratamiento.....	52
8.4.	CONDICIONES DE ADECUACIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO	53
8.4.1.	Riesgos por de Uso de Antraciclinas	53
8.4.2.	Interrupciones o atrasos temporales en la administración de algún ciclo de tratamiento.....	53
8.4.3.	Periodicidad de pruebas de funcion cardiaca.....	54
8.4.4.	Periodicidad de pruebas de Funcion hepática	54
8.4.5.	Periodicidad prueba Plaquetas	54
8.4.6.	Tipo de tratamiento.....	55
8.5.	SEGUIMIENTO DESPUES DE FINALIZAR TRATAMIENTO	55
8.6.	FARMACOVIGILANCIA	55
9.	CONCLUSIONES	57
10.	RECOMENDACIONES	58
11.	BIBLIOGRAFIA	59

LISTA DE TABLAS

5.1. Terapias Anti-Her2 en Cancer de Mama, según la guía del ministerio.....	14
5.2. Condiciones de buena prescripción de Trastuzumab y Trastuzumab- Emtansina en Cancer de mama	15
5.3. Características de uso por tipo de producto.....	17
5.4. Datos de seguridad de los productos Trastuzumab y Trastuzumab Emtansina	19
5.5. Criterios para ajuste de dosis con Trastuzumab Emtansina.....	22
6.1. Muestreo pacientes con diagnóstico cáncer de mama Usuarios de Trastuzumab. EAPB 2015.....	24
6.2. Distribución de la muestra por regional.....	24
7.1. Datos Población y prevalencias septiembre 2015, según reportes de CAC vs datos del Sistema de información de la EAPB.....	28
7.2. Distribución Población CaMama por rango de edad quinquenal y género....	29
7.3. Distribución Población CaMama por rango de edad de mayor probabilidad de CaMama por regional.....	29
7.4. Distribución Población CaMama por rango de edad de mayor riesgo cáncer por regional.....	29
7.5. Cuenta usuarios de producto con Trastuzumab enero a junio de 2015	30
7.6. Distribución de usuarios de Trastuzumab por regional, y tasa por 1'000.000 afiliados activos.....	30
7.7. Distribución de usuarios de productos con Trastuzumab por rangos de edad quinquenal y género.....	31
7.8. Distribución de pacientes por tipo de producto empleado.....	31
7.9. Distribución por regional, ciudad, y prestadores de atención básica y oncológica.....	32
7.10. Distribución por rango de edad de mayor probabilidad diagnostica para Cancer de mama.....	33
7.11. Distribución por tipo de afiliación.....	33
7.12. Distribución por tiempo de permanencia en la EAPB.....	34
7.13. Distribución por rango salarial.....	34
7.14. Distribución por ultimo estado vital.....	34
7.15. Distribución por último estado del manejo oncológico.....	35
7.16. Distribución por diagnóstico.....	35
7.17. Distribución por Estadío de la enfermedad al diagnóstico.....	36
7.18. Distribución por producto con Trastuzumab empleado.....	36
7.19. Cumplimiento de las condiciones de uso adecuado de los productos con Trastuzumab.....	37
7.20. Cumplimiento de condiciones de uso adecuado durante el tratamiento frente a posible cambio de IPS oncológica	38
7.21. Oportunidad del diagnóstico	38
7.22. Factores aportan a la inoportunidad del Diagnóstico.....	39

7.23. Oportunidad de la prueba HER2.....	39
7.24. Tipo de inoportunidad de la prueba HER2.....	39
7.25. Resultado de la prueba HER2.....	40
7.26. Resultado de la prueba HER2 negativo vs Oportunidad de la prueba.....	40
7.27. Oportunidad de la prueba de función cardíaca.....	40
7.28. Oportunidad de la prueba de función hepática.....	40
7.29. Rango de edad para el inicio de tratamiento.....	41
7.30. Riesgo asociado a uso de Antraciclina.....	41
7.31. Antraciclina empleada	42
7.32. Atrasos en la administración de algún ciclo de tratamiento.....	42
7.33. Causales asociadas a interrupciones temporales, según registros de IPS....	42
7.34. Interrupciones asociadas a problemas administrativos.....	43
7.35. Interrupciones asociadas a Eventos adversos.....	43
7.36. Periodicidad de prueba de función cardíaca.....	44
7.37. Periodicidad prueba de función hepática usuarios Trastuzumab- Emtansina	44
7.38. Periodicidad prueba de Plaquetas Usuarios Trastuzumab-emtansina.....	45
7.39. Tipo de tratamiento último ciclo.....	45
7.40. Motivo suspensión definitiva del tratamiento.....	46
7.41. Periodicidad de prueba de función cardíaca después de la suspensión definitiva del tratamiento.....	46
7.42. Reporte y gestión de eventos adversos asociados al tratamiento con Trastuzumab.....	46
7.43. Infecciones asociadas al tratamiento con Trastuzumab.....	47
7.44. Trombocitopenia asociada al tratamiento con Trastuzumab.....	47
7.45. EAM vs Registro y gestión de EAM declarados.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS

CaMama	Cáncer de Mama
CAC	Cuenta de Alto Costo
CIE10	Código internacional de Enfermedades, décima versión
EAM	Evento adverso medicamentoso
EAPB	Empresa Administradora de Planes de Beneficios en Salud
IPS	Institución Prestadora de Servicios de salud
Dx	Diagnóstico
ICC	Insuficiencia Cardíaca Congestiva

1. INTRODUCCION

Se presenta una investigación aplicada en el contexto de una Empresa Administradora de Planes de Beneficio en Salud – EAPB Colombiana, abordando la evaluación de elementos de adecuación del uso de medicamentos, específicamente Trastuzumab y Trastuzumab emtansina que resultan los de mayor relevancia en el costo en salud, por encontrarse en el primer lugar del costo generado por medicamentos y se emplea en una de las patologías de mayor siniestralidad en el costo, el Cáncer de mama.

En medio de una época denominada de ‘crisis económica de la salud’, la EAPB realiza sus procesos de autorización de órdenes de medicamentos, tomando en cuenta los criterios básicos de la pertinencia del medicamento, pero no incluye elementos de seguridad, ni al inicio ni durante ni después del tratamiento. Se ha supuesto que la auditoría centralizada con la validación del criterio diagnóstico principal es suficiente para controlar el costo asociado al uso de éste medicamento.

Los productos que contienen Trastuzumab además de ser eficaces exclusivamente bajo ciertos criterios diagnósticos, generan un alto potencial de eventos adversos serios que incluyen la trombocitopenia y la insuficiencia cardiaca congestiva entre los más frecuentes. La aparición de éstos eventos adversos puede desencadenar la muerte, ser causal de la interrupción definitiva del tratamiento con la pérdida del esfuerzo y recurso empleado para el tratamiento, o de cualquier forma generar el consumo aumentado de servicios de salud de alta complejidad.

Por otro lado, las demoras en procesos de diagnóstico, inicio de tratamiento o autorización de servicios, disminuyen la probabilidad de alcanzar el resultado curativo, aumentan las posibilidades de progresión y metástasis del cáncer, o generan la pérdida del avance logrado con el tratamiento que se haya alcanzado a administrar. Todas estas situaciones causan un sobre costo injustificado no cuantificado aún, pero que puede suponer de impacto negativo importante para la EAPB, y la disponibilidad del ya de por sí escaso recurso económico para la salud.

El estudio se aleja de una evaluación de costos, para focalizar el uso adecuado del recurso desde el punto de vista de las características que favorecen el logro de la eficacia y el control de los riesgos en salud asociados al uso del medicamento,

Se evidencia la existencia de riesgos de uso inadecuado del recurso en una alta proporción de la población de cáncer de mama que es tratada con los productos que contienen Trastuzumab.

2. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

La más reciente evaluación de la incidencia y mortalidad de cáncer de mama en el mundo evidenció que mientras en países desarrollados se encuentra disminuyendo, en Colombia, ambos indicadores continúan en aumento¹. El Ministerio de Salud y Protección social en revisión de las enfermedades no transmisibles de interés en salud pública durante 2014, destacó la prioridad de establecer estrategias para la detección temprana y tratamiento del cáncer de mama por la tendencia mencionada, recordando que en datos del 2012 fue la primera causa de enfermedad y muerte entre las mujeres, alcanzando cifras de detección de 8686 nuevos casos en Colombia ². , y aproximadamente 2649 muertes al año asociadas a ésta enfermedad

En términos de costo en salud, los datos del primer semestre de 2015 reflejan que para la EAPB el cáncer en general representa el 14% de la siniestralidad total del costo médico de atención. Según los datos del perfil epidemiológico para la EAPB en el 2014, del total de los casos de cáncer el 34% corresponde a cáncer de mama³

Los medicamentos representan el 28% del costo total en salud asumido por la EAPB⁴. Un medicamento empleado para tratamiento de cáncer de mama llamado Trastuzumab, ocupó el segundo y primer lugar en la distribución del costo de medicamentos durante el 2013 y 2014, con 14 mil millones de pesos al año, que representan el 2,7% del total⁵, Cada vial cuesta en promedio 465mil pesos, y se entregaron 4208 para atender a una población de aproximadamente 4000 personas con diagnóstico de cáncer.

El Trastuzumab es un medicamento que fue incluido en el POS desde diciembre de 2013⁶ con la indicación en monoterapia o en asociación con Paclitaxel o Docetaxel, para cáncer de mama en pacientes con expresión aumentada del receptor HER2/neu, condición que representa aproximadamente el 30% de los casos y en donde los demás tratamientos resultan normalmente inefectivos. Aumenta la respuesta de los tratamientos hormonales y citotóxicos, y disminuye la tasa de recurrencia del cáncer en éste tipo de pacientes. Frecuentemente, puede causar fiebre, escalofríos, náusea, o lesiones cutáneas durante su administración, pero como efecto tóxico grave puede causar insuficiencia cardíaca en 1% de los pacientes si es empleado como monoterapia, o disfunción del ventrículo izquierdo hasta en un 20% si se usa en combinación con doxorrubicina y ciclofosfamida. La toxicidad disminuye al combinarlo con Paclitaxel o Docetaxel. El tiempo de tratamiento recomendado es de un año, pero se debe interrumpir si se presenta recaída del cáncer o indicios de cardiotoxicidad. No se ha encontrado ninguna evidencia de mejora en la efectividad con tratamientos que superen los 12 meses, pero en cambio se aumentan los casos de eventos adversos⁷. Discontinuidad de los ciclos de tratamiento pueden causar pérdida de la efectividad⁸

La costo-efectividad del Trastuzumab dentro del sistema de salud colombiano ha sido cuestionada en un estudio publicado por el instituto nacional de salud⁹, estudio que a su vez es discutido en cuanto a la aplicabilidad de los estándares descritos en la OMS para el contexto actual colombiano¹⁰, pero que en cualquier caso refleja la importancia económica que representa el ingreso del Trastuzumab al plan obligatorio de salud, aún sin considerar condiciones de uso inadecuado.

Una primera aproximación a los altos costos de atención observados para los pacientes con cáncer de mama en la EAPB hace sospechar que el uso de Trastuzumab en la terapia de pacientes con cáncer de mama en la EAPB podría estar sobrepasando los límites de la racionalidad del costo. Se hace necesario evaluar el uso del Trastuzumab, y establecer las diferencias de consumo por la EAPB frente a lo recomendado en las guías de práctica clínica y el perfil de efectividad y seguridad del producto.

3. JUSTIFICACIÓN

La escasa disponibilidad de recursos del sistema de salud colombiano genera la obligación preponderante de buscar la racionalidad en su asignación.

La EAPB viene haciendo esfuerzos para controlar los elementos del costo asociado a los medicamentos, mediante procesos de negociación centralizada de tarifas en el ámbito ambulatorio, selección de las marcas comerciales, auditoría de pertinencia de la prescripción, y la contratación centralizada de la red de atención en patologías específicas, incluyendo el cáncer. Sin embargo se observa debilidad en las evaluaciones de resultados del manejo de la terapia, fallos en la calidad y suficiencia de los registros del sistema de información en salud y no disponibilidad de datos que evidencien la vigilancia a la seguridad y efectividad de la medicación en la población oncológica.

El sistema de información en salud adoptado por la EAPB no dispone aún de herramientas automatizadas de seguimiento al tiempo de uso de los medicamentos, ni de validación de cumplimiento de condiciones clínicas específicas para la selección del Trastuzumab, tampoco aporta información sobre la continuidad de los tratamientos ni de los factores que podrían afectarlo. La detección de riesgos de interacción fármaco-fármaco y fármaco-diagnóstico que se implementó durante el 2014 no incluyó los medicamentos oncológicos, el programa nacional de farmacovigilancia de la EAPB no es alimentado con los datos de los programas institucionales de la red de oncología por lo que no se conoce el tipo ni la frecuencia con que la población usuaria del Trastuzumab ha sufrido eventos adversos o fallos terapéuticos ni el costo que pueden estar causando.

A comienzos del 2014 se realizó en una regional de la EAPB la búsqueda de estrategias que impactasen en el control del costo asociado al Trastuzumab. La acción implementada por encontrarse de resultado rápidamente visible, fue la conciliación con los médicos del uso de la forma subcutánea, por generar menor desperdicio y costo directo por unidad suministrada, pero en los registros de exploración de problemas, se reportan hallazgos que indican la existencia de fallos en la continuidad de algunos ordenamientos del medicamento, entregas de cantidades distintas entre un periodo y otro para un mismo paciente, y pacientes que han superado los 12 meses de tratamiento. No se han identificado los datos que permitan evaluar la presencia ni el manejo de eventos adversos, y no se pudo confirmar que se estén efectuando en todos los casos las pruebas clínicas o validación de las mismas para iniciar el tratamiento o para suspenderlo. Se sospecha que pueden estarse presentando casos similares en el resto del país y que el no control de éstas situaciones podría estar causando un deterioro significativo en la racionalidad del uso de los recursos para la salud.

4. OBJETIVOS

4.1. GENERAL

Determinar los elementos de uso adecuado del Trastuzumab en la población con diagnóstico Cáncer de Mama vigente con corte a septiembre 2015 en una EAPB en Colombia

4.2. ESPECIFICOS

- Caracterizar la población usuaria de los productos que contienen Trastuzumab, que tiene diagnóstico Cáncer de mama
- Comparar las características del uso seguro y adecuado de los medicamentos Trastuzumab y Trastuzumab Emtansina según guías y protocolos de manejo médico.

5. MARCO REFERENCIAL

5.1. DESCRIPCIÓN CLÍNICA DEL CÁNCER DE MAMA ¹¹

Las mamas son órganos conformados principalmente por tejido glandular y adiposo, que reposan sobre los músculos pectorales mayores, extendiéndose desde la segunda a la sexta costilla, y desde el borde externo del esternón hasta la línea media axilar. La superficie está cubierta por piel. Aproximadamente en ubicación central frontal de la mama se encuentra el pezón que está conectado con los conductos galactóforos y éstos a su vez con los lóbulos conformados por lobulillos. Entre ellos hay una red de vasos sanguíneos y linfáticos que se extiende por todo el seno. Los vasos linfáticos conectan a los ganglios linfáticos axilares, en la axila y los ganglios linfáticos mamarios internos, junto al esternón.

La estructura de la mama es similar en las mujeres que en los hombres, aunque éstos poseen una menor cantidad de tejido adiposo, y sus glándulas no secretan leche más que en condiciones atípicas.

El cáncer de mama es el más frecuente entre todas las neoplasias con aproximadamente 10% de los casos, y entre ellos sólo entre 0,8% a 1,0% se presenta en los hombres. Aproximadamente un 75% de los casos se presenta después de los 55 años de edad, y la más baja probabilidad debajo de los 30.

La incidencia en Colombia según evaluaciones 2002 a 2006 alcanzó un valor de 32,6 por 100.000 habitantes año, mientras que la tasa de mortalidad 9,5 por 1000.000 muertes. En comparativos entre países, se ha observado que la tasa de mortalidad es menor en países desarrollados, donde hay mejor oportunidad en la inversión para la detección y tratamiento temprano, y acceso a los avances terapéuticos.

La característica que define las células cancerosas es que algunas alteraciones en el ADN no causan su muerte ni se reparan, sino que, aumentan su capacidad de reproducirse y generan capacidad de invadir tejidos distintos a los de su origen, contrario a lo que sucede con las células sanas o incluso con tumores benignos. Las nuevas células formadas heredan el defecto del ADN que tuvo la primera célula, formando tejidos que crecen anormalmente.

Se han reconocido varias mutaciones asociadas a la aparición del cáncer de mama, aunque aún se desconoce el mecanismo por el cual algunas personas con misma mutación desarrollan el cáncer y otras no. No se dispone de acciones de prevención real, pero sí de vigilancia de factores de riesgo como antecedente familiar en primer grado, tiempo prolongado entre menarquía y menopausia, obesidad, uso de terapia hormonal de reemplazo, abuso de alcohol, detección de mutación genética, antecedente de radioterapia en tórax a edad menor de 30 años, si bien la coexistencia de éstos factores no necesariamente predicen la enfermedad. La detección temprana con igualmente temprana validación diagnóstica e inicio de tratamiento resulta fundamental para disminuir la probabilidad de progresión o recurrencia.

La autoexploración o la exploración física es un método recomendado para la población en general, como autoconocimiento que permite frecuentemente identificar alteraciones en la

mama, aunque su capacidad de detección de tumores no es necesariamente alta, pues muchos tumores de tamaño pequeño podrían no ser percibidos a tiempo. Sin embargo de rutina no se recomiendan otras técnicas diagnósticas o de tamizaje antes de los 50 años de edad, a menos que se identifique la combinación de factores de riesgo elevados frente al promedio. El tamizaje se realiza normalmente mediante evaluación imagenológica mamográfica acompañada o no de ecografía y/o resonancia magnética según hallazgos. El diagnóstico confirmatorio se realiza por biopsia con posterior evaluación del estadio de la enfermedad para seleccionar el tratamiento.

Con la confirmación por biopsia debe realizarse prueba inmunohistoquímica, que consiste en determinar la presencia de receptores hormonales de estrógenos y progesterona en las células cancerosas, resultado denominado RE-positivo y RP-positivo que tienen un mejor pronóstico y probabilidad de responder a terapia hormonal, y también pruebas de cuantificación de la proteína HER2/neu, donde la mayor presencia indica un peor pronóstico por mayor tendencia a crecimiento y propagación

El cáncer de mama, según la ubicación de las células cancerosas se denomina:

- Lobulillar o lobular: se encuentran en los lobulillos.
- Ductal: se encuentra en los conductos.

Cuando el tumor se encuentra como una masa definida exclusivamente en una de esas ubicaciones, se denomina 'in-situ', cuando se ha desplazado por ambas o ha ocupado tejido adyacente, se denomina 'invasivo'

Los carcinomas mamarios se caracterizan mediante categorización de tres variables descritas con las letras TNM, donde T es la categoría del tamaño, N la de afectación a los ganglios linfáticos regionales, y M la de presencia o no de metástasis. La combinación de estas variables define el estadio clínico de la enfermedad, así:

- **0** : tumor *in-situ*, sea ductal, DCIS, o lobular, LCIS por sus siglas en ingles.
- **I** : tumor con hasta 2cm no diseminado fuera de la mama, sin afectación ganglionar
- **IIA** : tumor no detectable en mama o menor de 2cm o hasta de 5cm, pero que se ha diseminado a ganglio linfático axilar
- **IIB** : tumor menor de 5cm con diseminación a ganglios linfáticos axilares o mayor de 5cm sin diseminación a ganglios linfáticos axilares
- **IIIA** : tumor no evidenciable en la mama, o de tamaño menor o mayor a 2cm o 5cm, pero con una de dos situaciones, células cancerosas en ganglios linfáticos unidos entre sí o a otras estructuras, o diseminación hasta ganglios linfáticos mamarios internos.
- **IIIB** : tumor de cualquier tamaño, con extensión directa hasta la pared del tórax o hasta la piel, con o sin diseminación de ganglios linfáticos axilares o a los linfáticos mamarios internos.
- **IIIC** : tumor de cualquier tamaño, puede o no haberse extendido a piel, pared del tórax o ganglios linfáticos axilares o internos mamarios, pero con extensión por a los ganglios linfáticos ubicados debajo o por encima de la clavícula. Se subclasifica en operable o no operable; el criterio para ser no operable es que haya diseminación arriba de la clavícula.

- **IV** : cualquier categoría T o N, pero con diseminación a otros órganos del cuerpo, entre los cuales los de mayor frecuencia son los huesos, pulmón, cerebro e hígado.

Se reconocen los términos 'primario', avanzado' o 'metastásico' según el estadio clínico del paciente:

- Primario: Estadíos 0, I, o II
- Avanzado: Estadío III
- Metastásico: Estadío IV

El diccionario de cáncer del instituto nacional de salud de Estados Unidos¹² define como cáncer de mama temprano aquel que *“no se ha diseminado más allá de la mama o los ganglios linfáticos de la axila, incluye al carcinoma ductal in situ y los cánceres de mama en estadíos I, IIA, IIB y IIIA”*, cáncer localmente avanzado el que *“se ha diseminado solamente a los tejidos o ganglios linfáticos cercanos”* y cáncer avanzado cuando *“se diseminó hasta otros lugares del cuerpo y que por lo general no se puede curar o controlar por medio de tratamiento”*

5.2. SISTEMAS DE INFORMACIÓN

El Ministerio de salud de Colombia, hace seguimiento a la presencia del cáncer de mama en la población nacional, a través del 'observatorio nacional de' en el cual se manejan indicadores que si bien no coinciden con las mediciones realizadas en el presente estudio, permitirían hacer una referencia aproximada del comportamiento de la población en la EAPB. Las mediciones encontradas de interés para el presente estudio, que se espera comiencen a ser publicadas en el Sistema Integral de Infomación de la Protección Social en Colombia, SISPRO13:

Esta misma fuente menciona que con la medición de los indicadores se obtendría una línea base para el seguimiento en el marco del plan decenal para el control de cáncer 2012-2021. Adicionalmente se pretende, entre otros análisis, lograr para el periodo 2014-2018 una caracterización epidemiológica del cáncer con comparación entre departamentos, para buscar en lo que sea necesario la construcción de políticas con enfoque diferencial para la detección temprana y la distribución de servicios oncológicos en el país.

La consulta de datos en la página del observatorio nacional de cáncer¹⁴, aún no presenta datos recientes, ni la totalidad de los indicadores del plan. Los datos más cercanos refieren una tasa de mortalidad de cáncer de mama en mujeres, de 10,39 por 1000.000 personas para el 2010, vs una tasa de mortalidad por cáncer en general, de 74,02 para mismo periodo.

La EAPB se encuentra capturando, en cumplimiento con la normatividad vigente¹⁵, datos por paciente con elementos específicos asociados al diagnóstico y tratamiento del cáncer, para el reporte a la cuenta de alto costo para la alimentación del registro de pacientes con cáncer. Se consultó el reporte en construcción para el año 2015 para capturar algunos de los datos los pacientes de los cuales se dispusiera información.

5.3. GUIAS DE MANEJO DEL CANCER DE MAMA

El Ministerio de Salud y Protección social de Colombia publicó durante el 2013 la guía de práctica clínica No. GPC-2013-10 “Guía de práctica clínica para la detección temprana, tratamiento integral seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama”, en asocio con Colciencias y el Instituto nacional de Cancerología. En la EAPB se realizó un análisis y adaptación que se encuentra en borrador próximo a su publicación.

Las guías del Ministerio describen una serie de algoritmos para orientar la decisión médica comenzando incluso desde la tamización y detección temprana, y detallando los criterios basados en la evidencia científica, de acuerdo al estadio de la enfermedad.

El tratamiento del paciente con cáncer de mama puede comprender simultánea o secuencialmente varios componentes de manejo, según las condiciones individuales.

- Manejo no farmacológico: Incluye principalmente el fomento del autocuidado, la adherencia terapéutica, la autoestima, y el fortalecimiento de conocimientos que le permitan responder positivamente en la evolución o tratamiento de la enfermedad, tomar decisiones compartidas con el profesional de la salud, o en general aportar en su calidad de vida.
- Manejo Farmacológico: En cáncer de mama no invasivo se debe verificar si hay indicación para terapia hormonal, si es así, se recomienda el Tamoxifeno por cinco años con vigilancia y manejo de eventos adversos, o consideración de suspensión si el beneficio clínico es menor, como en CDIS de bajo grado y ancianas.
En cáncer invasivo según evaluación del estadio y pruebas de receptores, se define si la farmacoterapia incluirá una o varias alternativas entre terapia citotóxica, terapia hormonal, y/o antiHER2.
En el caso del cáncer temprano y localmente avanzado el manejo farmacológico puede contener de forma individual, concomitante o en secuencia, las terapias citotóxica, hormonal y/o antiHER2, programados con esquemas diferentes según si se empleará como terapia neoadyuvante cuyo objetivo es la disminución de la masa tumoral primaria con eliminación de posibles focos metastásicos no detectados antes de definir el manejo quirúrgico, o como terapia adyuvante en la que se pretende aumentar la supervivencia sin recurrencia del cáncer posterior a la cirugía.
- Manejo quirúrgico: Actualmente la primera opción quirúrgica a considerar es la cirugía conservadora, donde se hace resección completa exclusivamente del tumor localizado temprano. El vaciamiento axilar se recomienda en casos de cáncer de mama invasivo con compromiso ganglionar. La mastectomía en casos de no aplicabilidad de la cirugía conservadora, contraindicación o pobre respuesta de la quimioterapia neoadyuvante o por decisión de la paciente. La reconstrucción mamaria puede realizarse de forma inmediata o diferida, según la existencia o no de riesgos asociados a programación de radioterapia.
- Radioterapia: recomendado en todo paciente con cáncer de mama temprano tratada con cirugía conservadora en la que se encontraron negativas las pruebas patológicas de los márgenes de la resección.

La tabla 2.1. recopila en transcripción textual, las descripciones de la guía del ministerio de salud acerca de las terapias farmacológicas anti-HER2¹⁶

5.4. DETERMINACION DE HER2/NEU

El HER2 o HER2/neu es una de cuatro proteínas dentro de las denominadas Factor de crecimiento epidérmico, EGF por sus siglas en inglés, que se une a un receptor tirosina cinasa, también llamado HER2/neu o c-ErbB2, y participa entre otros en procesos de proliferación y diferenciación celular. La expresión aumentada de éste receptor o la cantidad aumentada de ésta proteína se ha visto asociada a algunos tipos de cáncer de mama, cérvix, colon, endometrio, esófago pulmón y páncreas¹⁷. Las pacientes con cáncer de mama en las que se ha encontrado amplificación o sobreexpresión de HER2/neu se consideran de mal pronóstico, pues presentan una mayor probabilidad de recurrencia y de generación de metástasis, menor respuesta a las quimioterapias y terapias hormonales con una consecuente menor tasa de supervivencia¹⁸. Esto es más frecuente en mujeres jóvenes, y en carcinoma ductal in-situ especialmente los de alto grado¹⁹.

Mientras que una célula sana puede contener entre 20.000 y 50.000 receptores HER2/neu, las células tumorales con sobreexpresión pueden alcanzar los 2 millones.²⁰

Se han desarrollado varias metodologías para cuantificar la expresión del receptor HER2, sin embargo por el momento sólo dos se encuentran recomendadas en las guías de práctica clínica del Ministerio de salud y protección social colombiano, la inmunohistoquímica IHQ, y la hibridación fluorescente in situ FISH.

La inmunohistoquímica IHQ es una prueba semicuantitativa, en la que a una pequeña muestra de tejido se le pone a reaccionar con un anticuerpo que sobre la membrana celular se une al receptor del HER2/neu, generando un cambio de coloración en la membrana que es calificado por valoración visual en una escala donde 0 indica que no hubo coloración, 1+ que es muy débil, 2+ que es débilmente moderada en más del 30% de las células, y 3+ coloración fuerte y completa en más del 30% de células. Los valores 0 y +1 se consideran negativos a la sobreexpresión del gen, 2+ es débil o moderadamente positivo, y 3+ fuertemente positivo. La técnica IHQ tiene como debilidad la dependencia de la habilidad de quien prepara la muestra, del observador, y del control de las condiciones de manejo de la muestra. Se considera como una técnica primaria que requiere confirmación con la prueba FISH para todos los casos leídos como 2+, e incluso en algunos reportes se prefiere incluir confirmación FISH para lecturas 1+²¹.

La hibridación in situ con fluorescencia FISH se considera la prueba oro o estándar en la cuantificación de la sobreexpresión del gen HER2/neu. Es una técnica citogenética molecular, que consiste en preparar cortas secuencias de DNA de una sola hebra, a las que se llaman sondas, marcarlas con unas moléculas fluorescentes llamadas fluorocromos e hibridarlas o unir las al DNA complementario, para luego observar en un microscopio de epifluorescencia con filtros específicos. Se deben contar como mínimo 20 células tumorales en dos campos diferentes de la biopsia²². La calificación se hace mediante una relación matemática entre el número de señales HER2/neu con respecto al número de señales totales del centrómero del cromosoma 17. La escala depende del tipo de kit, la ASCO, Sociedad Americana de Oncología Clínica estableció como prueba positiva que el resultado de la proporción sea mayor a 2,2 por FISH de PathVysion, o de 6,0 por FISH de INFORM. La desventaja que tiene la prueba FISH se encuentra en el costo de la tecnología, mayor requerimiento de especialización del personal, y mayor tiempo de ejecución de la prueba.²³

5.5. TRASTUZUMAB

El Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado tipo IgG1, con efecto antitumoral exclusivamente cuando hay sobre-expresión HER2, con cinco registros sanitarios vigentes en Colombia, del mismo laboratorio, es decir que aún no se han aprobado copias.

Los registros sanitarios corresponden a los siguientes productos²⁴:

- Trastuzumab polvo liofilizado, para reconstituir para infusión, un registro sanitario para contenido de 440mg/vial en vial de 50ml mas 1 vial con 20ml de solvente, y otro registro sanitario para contenido 150mg/vial en vial de 15ml
- Trastuzumab solución para inyección subcutánea, con contenido de 600mg/vial
- Trastuzumab-emtansina, polvo liofilizado para reconstituir para perfusión, con dos registros sanitarios, uno para contenido de 160mg/vial y el otro con 100mg/vial

Las dos formas farmacéuticas, perfusión y subcutáneo, de los productos Trastuzumab, tienen diferencias farmacocinéticas importantes, por las que los esquemas de tratamiento son distintos. Las formulaciones no están diseñadas para ser empleadas más que por la vía de administración declarada, es decir que deben tomarse las precauciones para no confundir un producto con el otro.

Contrario a lo que podría creerse, el Trastuzumab es un principio activo distinto al Trastuzumab-emtansina el cual es un conjugado del fármaco HER2 con un citotóxico lo que le confiere una farmacología diferencial, por lo que no deben confundirse ni sustituirse el uno por el otro. La presencia de la emtansina, conocida también como –DM1, suple la combinación del Trastuzumab con el citotóxico mejorando los resultados en el tratamiento del cáncer metastásico, pero con la ventaja de que al estar enlazados los dos fármacos, el efecto del citotóxico se produce sólo en las células en donde el Trastuzumab encuentra su receptor HER2, es decir con mucha especificidad hacia las células tumorales.

El requerimiento mínimo para seleccionar el Trastuzumab en el tratamiento, es haber obtenido una calificación positiva de sobre-expresión del gen HER2, lo que implica haber realizado el análisis a la muestra de la biopsia obteniendo un resultado IHQ 3+, o un resultado 2+ confirmado positivo por FISH, o directamente resultado FISH positivo para amplificación HER2.

El Trastuzumab-emtansina requiere, además de haber obtenido calificación positiva HER2, que haya habido un tratamiento previo con Trastuzumab y un taxano después del cual haya habido progresión de la enfermedad, o presentase recurrencia dentro de los seis meses a la terminación del Trastuzumab. No se emplea en neoadyuvancia.

Tanto Trastuzumab como Trastuzumab-emtansina poseen indicación para Cáncer de mama temprano y localmente avanzado como Cáncer de mama metastásico HER2 positivo. Hasta la fecha, únicamente el Trastuzumab en perfusión tiene aprobada la indicación para Cáncer de estómago HER2 positivo.

Se recopila en las tablas 2.2 hasta la 2.5, los requisitos y consideraciones para una adecuada prescripción y tratamiento del cáncer de mama con Trastuzumab o Trastuzumab Emtansina, las características de seguridad de cada producto, y los criterios para hacer ajustes de dosis que se manejan con Trastuzumab emtansina.

El Plan obligatorio de salud, en el periodo 2014 – 2015 incluyó al Trastuzumab únicamente en la forma polvo estéril para inyección, 440mg/vial, con restricción de diagnóstico, “cubierto en el tratamiento del cáncer de mama temprano con sobre expresión de HER2+ y cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2+, previa confirmación del estado HER 2+.”²⁵

5.6. USO ADECUADO DE MEDICAMENTOS

El término ‘uso adecuado’ hace alusión al cumplimiento de los elementos del ‘uso racional de medicamentos’ definida por la OMS desde 1985²⁶ como: *“Los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un periodo de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad”*

La no adecuación del uso de un medicamento genera riesgos para la salud del paciente por exponerlo a eventos adversos sean de necesidad, efectividad o seguridad²⁷.

El evento adverso asociado a medicamento²⁸ se define como un resultado negativo para la salud, causado de forma no intencional, por el uso de un medicamento o por no haberlo usado. Evento adverso asociado a la necesidad se refiere a que la causa del evento adverso fue haber administrado un medicamento que no aplicaba a las necesidades clínicas del paciente, o a no habérselo administrado oportunamente. De efectividad corresponde a situaciones en las cuales no se logra el resultado clínico deseado. De seguridad, puede corresponder a efectos nocivos inherentes a las características del fármaco, a hipersensibilidad del paciente o a haberse excedido en dosis, frecuencia o tiempo de tratamiento.

‘Medicación adecuada a las necesidades clínicas’ se relaciona con la selección de la farmacoterapia en correlación estricta entre el diagnóstico del paciente y las indicaciones terapéuticas demostradas como efectivas para el medicamento y aplicando los criterios de escalonamiento terapéutico recomendados en las guías de manejo clínico y las monografías del producto avaladas por las entidades de vigilancia.

‘Dosis correspondientes a sus requisitos individuales durante Tiempo adecuado’ implica garantizar la administración del medicamento, exclusivamente bajo los esquemas terapéuticos, en términos de cantidad, frecuencia y tiempo suficiente pero no mayor que el que soporta la evidencia médica científica como apropiados para lograr el resultado terapéutico con la menor exposición a los efectos tóxicos del fármaco, para las características de talla, edad, peso, y estado de evolución de la enfermedad del paciente en particular..

El ‘menor coste posible para el paciente y para la comunidad’ corresponde a dos visiones complementarias del costo; el costo en salud, y el costo económico

El menor costo económico implica no hacer uso más que del recurso estrictamente necesario, que garantice la efectividad y seguridad de la farmacoterapia. La alusión a la comunidad, en nuestro caso corresponde a los recursos del sistema de seguridad social que administra la EAPB para la distribución entre la población afiliada que consume los servicios contratados.

El menor costo en salud significa obtener la mejor posibilidad de lograr los resultados clínicos esperados pero con la menor posibilidad de generar eventos adversos asociados al medicamento

5.7. FARMACOVIGILANCIA

Uno de los procesos que propende por el uso adecuado de los medicamentos es el programa institucional de Farmacovigilancia, el cual es de implementación obligatoria²⁹ para todas las IPS, y tiene como función la detección, evaluación y prevención de los efectos adversos de los productos farmacéuticos, primariamente los medicamentos³⁰.

Se suelen definir dos modalidades de farmacovigilancia³¹ el primero denominado ‘Sistema de notificación espontánea’ o ‘ Vigilancia pasiva’, que se basa en la identificación y reporte voluntario de los eventos adversos a un comité para su análisis, generación de recomendaciones, y la aplicación de dichas recomendaciones en desarrollo de las acciones que mitiguen sus consecuencias, y los monitoreos o barreras de seguridad que prevengan su recurrencia en el mismo o en otros pacientes. El segundo “Vigilancia Activa” o “Vigilancia intensiva” implica el conocimiento previo de los riesgos asociables al medicamento, el establecimiento de una monitorización coherente para la identificación oportuna de los signos y síntomas que puedan sugerir el inicio de un evento adverso, y su intervención oportuna para evitar su avance, o prevenir su ocurrencia definitiva.

La ‘vigilancia pasiva’ es la modalidad definida como obligatoria para los programas institucionales, por la entidad regulatoria del tema, INVIMA. La ‘vigilancia activa’ se recomienda en procesos asociados con uso de medicamentos de alto riesgo, pero no está definida su obligatoriedad en forma normativa.

En una IPS donde el programa de farmacovigilancia esté insuficientemente implementado, se produce recurrencia en la exposición de los pacientes a riesgos prevenibles asociados a los medicamentos, es decir, del uso inadecuado de los medicamentos³²,

Tabla 5.1. TERAPIAS ANTI-HER2 EN CANCER DE MAMA, SEGÚN LA GUIA DEL MINISTERIO

Tomado de “Guía de práctica clínica (GPC) Detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Versión para profesionales de la salud – 2013”, Ministerio de Salud y Protección social, Colciencias e Instituto nacional de Cancerología. Guía No. GPC-2013-19. Bogotá Colombia

CANCER MAMA TEMPRANO Y LOCALMENTE AVANZADO		CANCER MAMA METASTASICO O RECURRENTE
Terapias anti-HER 2 en neoadyuvancia (ítems 40 a 43)	Terapias anti-HER 2 en adyuvancia (ítems 55 a 59)	(ítem 69 y 96 a 98)
En pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo con enfermedad temprana y localmente avanzada, se recomienda la administración de Trastuzumab en neoadyuvancia. <i>Recomendación fuerte</i> Se recomienda evaluar la función cardíaca antes de iniciar tratamiento con Trastuzumab. <i>Recomendación fuerte</i> No administrar Trastuzumab en caso de: • La fracción de eyección es del 50% o menos. • Historia documentada de falla cardíaca congestiva. • Arritmias no controladas. • Enfermedad coronaria sintomática. • Hipertensión arterial no controlada. • Enfermedad valvular clínicamente significativa. <i>Recomendación fuerte</i> Se debe realizar seguimiento de la fracción de eyección (FEVI) cada tres meses. Se debe suspender Trastuzumab si la FEVI se reduce un 10% o más de la basal o cae por debajo del 50%, aun si la paciente se encuentra asintomática. Se puede reiniciar Trastuzumab si se recupera la FEVI. <i>Punto de buena práctica clínica</i>	Se recomienda administración de Trastuzumab secuencial a la administración de antraciclinas (doxorubicina) en pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER 2 positivo. <i>Recomendación fuerte</i> Se recomienda administrar Trastuzumab durante un año o hasta la recurrencia de la enfermedad (lo que ocurra primero). <i>Recomendación fuerte</i> No existe contraindicación para la administración de Trastuzumab con taxanos, radioterapia u hormonoterapia. <i>Punto de buena práctica clínica</i> Se recomienda evaluar la función cardíaca antes de iniciar tratamiento con Trastuzumab. No administrar Trastuzumab en caso de: • Fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 50% o menos. • Historia documentada de falla cardíaca congestiva. • Arritmias no controladas. • Enfermedad coronaria sintomática. • Hipertensión arterial no controlada. • Enfermedad valvular clínicamente significativa. <i>Recomendación fuerte</i> Se debe realizar seguimiento de la fracción de eyección cada tres meses. Se debe suspender Trastuzumab si la FEVI se reduce 10% o más de la basal, o cae por debajo del 50%, incluso si la paciente se encuentra asintomática. Se puede reiniciar Trastuzumab si se recupera la FEVI. <i>Punto de buena práctica clínica</i>	Se recomienda evaluar la expresión de receptor de estrógenos y HER 2 al momento de la recurrencia si no fue evaluado al momento del diagnóstico inicial. <i>Recomendación fuerte</i> En pacientes con cáncer de mama metastásico HER 2 positivo sin terapia dirigida anti-HER 2 previa se recomienda el uso de Trastuzumab asociado o no con quimioterapia o terapia hormonal, y siempre que no exista contraindicación para su uso. <i>Recomendación fuerte</i> En pacientes que ya recibieron Trastuzumab en neoadyuvancia o adyuvancia, y que presentan progresión de la enfermedad, se recomienda reiniciar Trastuzumab. <i>Recomendación fuerte</i> En pacientes que están recibiendo Trastuzumab y presentan progresión de la enfermedad se desconoce cuál es la secuencia óptima de agentes anti-HER 2. Se recomienda cambiar a otro agente anti-HER 2, continuar Trastuzumab o combinar agentes anti-HER 2. <i>Recomendación fuerte</i>

TABLA 5.2 CONDICIONES DE BUENA PRESCRIPCION DE TRASTUZUMAB Y TRASTUZUMAB-EMTANSINA EN CANCER DE MAMA (1ª parte)

PARAMETRO	ESTADIO DEL CANCER DE MAMA		
	TEMPRANO Y LOCALMENTE AVANZADO		METASTÁSICO O RECURRENTE
TIPO DE TERAPIA	NEOADYUVANCIA	ADYUVANCIA	
REQUERIMIENTO DIAGNOSTICO	HER2 positivo	HER2 positivo	HER2
CONDICION CARACTERISTICA POBLACIONAL	Exclusivamente Paciente adulto No hay estudios para adulto mayor. No recomendado en mujer embarazada ni lactante, riesgos para el bebé no conocidos.	Igual que neoadyuvancia. Si Trastuzumab-emtansina, anticoncepción durante el tratamiento y hasta 7 meses después de la última dosis ³³ . No lactancia hasta 7 meses después de terminar el tratamiento.	igual que adyuvancia
MONITOREO PREVIO A PESCRIPTION	Función cardiaca : No administrar si: ítem 42 de la guía - Fracción de eyección ventrículo izquierdo, (FEVI) es menor o igual a 50% Pre-existencia falla cardiaca congestiva - Arritmia no controlada - Enfermedad coronaria sintomática - Hipertensión arterial no controlada - Enfermedad valvular clínicamente significativa	Mismas que neoadyuvancia + Para Trastuzumab-emtansina, concentración de transaminasas séricas deben ser <2,5 x LSN, , bilirrubina total <1,5 x LSN.	Mismas que en adyuvancia Para Trastuzumab-emtansina, evaluación de función hepática, transaminasas AST/ALT, bilirrubina.
MONITOREO DURANTE EL TRATAMIENTO	FEVI cada 3 meses Examen cardiaco basal incluyendo historial, exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o angiografía radio isotópica (MUGA) o resonancia magnética.	Mismas que neoadyuvancia	mismas que neoadyuvancia Si Trastuzumab-emtansina además transaminasas, bilirrubina, plaquetas, por cada ciclo
TIEMPO DE TRATAMIENTO	1 año máximo	1 año máximo	Tratamiento hasta progresión de la enfermedad
CRITERIO DE SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO	FEVI se reduce 10% o más del basal Progresión de la enfermedad FEVI por debajo de 50% Recurrencia de la enfermedad Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o neumonitis en paciente con Trastuzumab emtansina		Eventos adversos no tolerables o no controlados al reducir la dosis. Con Trastuzumab emtansina, suspender si reacciones adversas no se controlan con ajuste de dosis, o si la relación de transaminasas AST/ALT es mayor a 20 x LSN, o si se diagnostica EPI o neumonitis
CRITERIO DE REINICIO	Si suspensión por FEVI, y ésta se recupera antes de 3 semanas sin desarrollar ICC		

TABLA 5.2 CONDICIONES DE BUENA PRESCRIPCION DE TRASTUZUMAB Y TRASTUZUMAB-EMTANSINA EN CANCER DE MAMA (2ª parte)

PARAMETRO	ESTADIO DEL CANCER DE MAMA		
	TEMPRANO Y LOCALMENTE AVANZADO		METASTÁSICO O RECURRENTE
RECOMENDACIONES POR COMBINACIONES TERAPEUTICAS	Combinación con antraciclinas únicamente en dosis bajas y en pacientes no tratados previamente; en este caso antraciclinas no más de cuatro ciclos. Combinación con Paclitaxel o Docetaxel: inicio al día siguiente del inicio de Trastuzumab, mantenimiento inmediato a Trastuzumab si la primera dosis fue bien tolerada Combinación con inhibidor de aromatasa: inicio simultaneo con Trastuzumab, no restricción en relación a fecha de administración de Trastuzumab	Administración secuencial a antraciclinas No administrar quimioterapia citotóxica si neoadyuvancia uso Trastuzumab y antraciclinas. No administrar antraciclinas concomitantemente antes de la semana 27 después de finalizar tratamiento con Trastuzumab³⁴	Monoterapia si dos quimioterapéuticos anteriores incluyendo al menos una antraciclina y un taxano si no estaban contraindicados. Si receptores hormonales positivos, deben haber fracasado al tratamiento hormonal Combinación con Paclitaxel si no hubo quimioterapia y no está indicado antraciclinas Combinación con Docetaxel si no hubo quimioterapia Combinación con un inhibidor de aromatasa si paciente posmenopáusica receptor hormonal positivo y tratamiento previo con Trastuzumab No administrar antraciclinas concomitantemente, ni antes de la semana 27 después de finalizar tratamiento con Trastuzumab
MONITOREO POSTERIOR AL TRATAMIENTO	Evaluaciones de función cardiaca cada 6 meses hasta 24 meses después de terminar el tratamiento.		
OBSERVACIONES ADICIONALES	Debe haber disponibilidad de medicamentos y equipos para tratar reacciones anafilácticas durante la administración. No hay contraindicación para concomitancia con taxanos, radioterapia u hormonoterapia Actualmente no hay datos disponibles de ensayos clínicos sobre retratamiento en pacientes tratados previamente con Trastuzumab como adyuvante En caso de progresión de la enfermedad durante el tratamiento, se debe continuar la terapia, pero puede ser cambiando a otro antiHER2, continuar Trastuzumab o combinar agentes antiHER2		

TABLA 5.3. CARACTERISTICAS DE USO POR TIPO DE PRODUCTO ^{35 36 37} (1ª parte)

CARACTERISTICA DE USO	TRASTUZUMAB PARA PERFUSION	TRASTUZUMAB SUBCUTANEO	TRASTUZUMAB EMTANSINA PARA PERFUSIÓN
Efectividad (ausencia de células neoplásicas invasivas en la mama, tratamiento de un año)	40,70%	45,40%	53,50%
Forma de administración	Reconstituir con agua, en volumen según el contenido del vial, mezclando suavemente para evitar exceso de espuma que puede causar dificultad en la extracción del vial. Dejar en reposo 5 minutos y chequear apariencia. Transferir con jeringa la cantidad adecuada según cálculo de dosis mg/kg, a bolsa de 250ml de cloruro sódico 0,9%,invertir la bolsa suavemente. Perfusión intravenosa, lenta, por 90 minutos primera vez, 30 minutos siguientes si hubo buena tolerancia en la primera. No administrar como pulso o bolo intravenoso. Observación durante mínimo 6 horas en la primera infusión, dos horas en las siguientes. La interrupción o disminución del ritmo de la perfusión puede ayudar a controlar síntomas de reacciones a la infusión..	Transferir del vial a la jeringa. Inyección subcutánea durante 2-5 minutos. Alternar lugar de inyección entre los muslos izq. y der y en distancias de 2,5cm. No administrar en zonas irritadas, duras o sensibles. Sitio de inyección distinto a otros medicamentos concomitantes.. Observación durante seis horas en la primera inyección, dos horas en las siguientes.	Reconstituir con agua, en volumen según el contenido del vial, girar el vial con suavidad hasta completa disolución, sin agitar, chequear apariencia e inexistencia de partículas. Transferir con jeringa la cantidad adecuada según cálculo de dosis mg/kg, a bolsa de 250ml de cloruro sódico 0,9% o de 0,45%,invertir la bolsa suavemente. Usar filtro en línea de 0,22µm si se usó 0,9%. Perfusión intravenosa de 90 minutos. Observación al menos 90 minutos más la primera vez. Si hubo buena tolerancia, durante 30 minutos las siguientes ocasiones con observación durante otros 30. Interrumpir si hay reacciones a la perfusión que pongan en peligro la vida del paciente.
Atraso u omisión de dosis	Una semana o menos: administrar dosis de mantenimiento cuanto antes. Continuar pauta semanal o cada 3 semanas desde allí. Más de una semana: administrar dosis de 'inicio' y continuar a partir de esa fecha con dosis de mantenimiento.	Administrar lo antes posible. Siguiendo dosis no antes de 3 semanas	Administrar lo antes posible. Siguiendo dosis al completar 3 semanas y continuar esquema desde allí.

TABLA 5.3. CARACTERISTICAS DE USO POR TIPO DE PRODUCTO (2ª parte)

CARACTERISTICA DE USO	TRASTUZUMAB PARA PERFUSION	TRASTUZUMAB SUBCUTANEO	TRASTUZUMAB EMTANSINA PARA PERFUSIÓN
Estabilidad del producto	Envase vial: vida útil 4 años, desde su fabricación, conservado entre 2°C y 8°C. Vial para uso único, no contiene conservantes. Solución reconstituida en agua es estable durante 48 horas conservada entre 2°C y 8°C. La dilución en solución salina 0,9% bajo condiciones asépticas, puede conservarse por debajo de 30°C y sin congelar, por máximo 24 horas. Sin embargo el laboratorio declara responsabilidad del usuario si no se administra inmediatamente a su reconstitución y dilución.	Envase vial: Vida útil 18 meses desde su fabricación, conservado entre 2°C y 8°C, sin congelar, protegido de la luz. Si se pierde cadena de frío, se puede usar dentro de las 6 primeras horas siempre que no haya superado los 30°C. Vial para un único uso. Transferido del vial a la jeringa: estabilidad química de 48°C por máximo 48 horas entre 2°C y 8°C, o 6 horas si menos de 30°C. Microbiológicamente depende de las condiciones de manipulación, pues no contiene preservantes.	Envase vial: vida útil 3 años desde su fabricación, almacenado entre 2°C y 8°C sin congelar. Solución reconstituida máximo 24 horas entre 2°C y 8°C si manejo aséptico. Solución diluida con cloruro de sodio para perfusión 0,9% o 0,45%, máximo 24 horas a 2°C y 8°C.. No congelar ni agitar.
Incompatibilidades	Mezcla o dilución exclusivamente con agua y sin salina normal Soluciones de glucosa causan agregación de la proteína No se han observado incompatibilidad con bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno.	No se debe diluir ni combinar con otros productos.	Únicamente se deben usar bolsas de perfusión de cloruro de polivinilo (PVC) o de poliolefina sin látex ni PVC. Debe usarse un filtro en línea de poliétersulfona (PES) de 0,22µm después de la dilución con cloruro de sodio.
Requerimientos de ajuste de dosis	No se dispone de evidencia que indique necesidad de ajustes de dosis por edad, insuficiencia renal o hepática, ni en casos de neutropenia causada por quimioterapéuticos, en cuyo caso deben ajustarse éstos.		No se dispone de evidencia que indique necesidad de ajustes de dosis por edad. No hay evidencia de eficacia en ≥75 años. No es necesario ajustar en insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos de seguridad en insuficiencia renal grave, por lo que se requiere control estrecho. No hay recomendación posológica para pacientes con insuficiencia hepática.. En caso de reacciones adversas sintomáticas, se recomienda ajustar la dosis en el siguiente ciclo. Una primera reducción es a 3mg/kg, una segunda en el ciclo siguiente 2,4mg/kg, si se requiriese una tercera reducción, se debe suspender el tratamiento. Ver criterios para ajuste de dosis o suspensión de tratamiento en Trastuzumab-emtansina en tabla X

TABLA 5.4. DATOS DE SEGURIDAD DE LOS PRODUCTOS TRASTUZUMAB Y TRASTUZUMAB EMTANSINA (1ª parte)

Categorías de frecuencia^{38 39 40}: 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 puede estimarse a partir de los datos disponibles), dentro de cada grupo de frecuencia se mencionan en orden decreciente de gravedad. ALT = alanina transaminasa AST = Aspartato transaminasa LSN = límite superior de la normalidad FEVI= fracción de eyección del ventrículo izquierdo FCC =Falla cardiaca congestiva

RIESGO	TRASTUZUMAB	TRASTUZUMAB EMTANSINA
Reacciones asociadas a la administración	Riesgos asociados a la perfusión: (dentro de 2,5 horas): disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema. Muy frecuentes astenia, dolor torácico, escalofrío, fatiga, síntomas gripales, dolor, fiebre, inflamación de la mucosa, edema periférico. Usar premedicación. Disminuir la velocidad de infusión o interrumpir, monitorizar hasta resolución de los síntomas. Tratamiento con analgésico antipirético o antihistamínico. Evitar actividades que requieran concentración hasta recuperación	Vigilar posible infiltración subcutánea. Muy frecuente fatiga, pirexia, astenia, escalofríos. Frecuente edema periférico, Poco frecuente extravasación en la zona de inyección
Reacciones tardías a la administración	Riesgo tardío por perfusión (6 horas después o hasta una semana): Síntomas descritos asociados a administración, o empeoramiento de síntomas, muerte.	
Infecciones	Infecciones varias y nasofaringitis son muy frecuentes. Otras frecuentes incluyen sepsis neutropénica, cistitis, herpes zoster, sinusitis, infección cutánea, rinitis, infecciones en tracto respiratorio superior, o en tracto urinario, erisipela y celulitis.	Muy frecuentes infección del tracto urinario
Neoplasias	No se conoce la frecuencia, pueden generarse progresiones de neoplasias benignas o malignas, incluidos quistes y pólipos	
Trastornos sangre y sistema linfático	Muy frecuentes Neutropenia febril, anemia, neutropenia, Leucopenia y Trombocitopenia	Muy frecuente la trombocitopenia fue la mayor causal de suspensión de tratamiento. Muy frecuente anemia. Frecuente neutropenia y leucopenia
Trastornos inmunológicos	Frecuente la hipersensibilidad. No conocida la frecuencia de reacciones y shock anafiláctico.	Frecuente hipersensibilidad al medicamento
Trastornos de metabolismo y nutrición	Muy frecuente pérdida de peso y anorexia. Desconocido hiperpotasemia	Muy frecuente hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente insomnio. Frecuente ansiedad, depresión, pensamiento anormal	Muy frecuente insomnio
Trastornos cardiacos	Muy frecuentes disminución de la presión sanguínea, aumento de la misma, latido irregular del corazón, palpitaciones, aleteo cardiaco, disminución de la fracción de eyección. Frecuentes Fallo cardiaco congestivo(*), Taquiarritmia supraventricular(*), Cardiomiopatía. Poco frecuente derrame pericárdico Frecuencia no conocida shock cardiogénico, pericarditis, Bradicardia, ritmo de galope. Suspender tratamiento, valoración y definición de riesgo con por cardiólogo Tratamiento concomitante o hasta 7 meses después de terminado el tratamiento, con antraciclina, aumentan riesgo cardiotoxico. ICC puede tratarse con los medicamentos habituales como IECA o un ARA y un betabloqueador⁴¹	Frecuente disfunción ventricular izquierda

TABLA 5.4. DATOS DE SEGURIDAD DE LOS PRODUCTOS TRASTUZUMAB Y TRASTUZUMAB EMTANSINA (2ª parte)

RIESGO	TRASTUZUMAB	TRASTUZUMAB EMTANSINA
Trastornos vasculares	Muy frecuente sofocos. Frecuente Hipotensión(*), vasodilatación.	Muy frecuente hemorragias. Frecuente Hipertensión
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Temblor, vértigo, cefalea, parestesia, disgeusia. Frecuentes neuropatía periférica, hipertonía, somnolencia, ataxia. No conocida frecuencia edema cerebral.	Muy frecuente neuropatía periférica, cefalea y mareo. Frecuente disgeusia, alteración de la memoria.
Trastornos oculares y del oído	Muy frecuentes conjuntivitis, aumento del lagrimeo poco frecuente sordera, frecuencia no conocida papiloedema y hemorragia retinal	Frecuente sequedad ocular, conjuntivitis, visión borrosa, aumento del lagrimeo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes disnea(*), tos, epistaxis, y rinorrea. Frecuentes neumonía(*), asma, alteración pulmonar, derrame pleural(*),. Rara neumonitis Frecuencia no conocida fibrosis pulmonar(*), dificultad respiratoria(*), fallo respiratorio(*), infiltración pulmonar(*); edema pulmonar agudo(*), síndrome de sufrimiento respiratorio agudo(*), broncoespasmos(*), hipoxia(*), descenso en la saturación de oxígeno(*), edema laríngeo, ortopnea, edema pulmonar. Mayor riesgo si tratamiento previo o concomitante con otros antineoplásicos Vigilancia, especialmente a neumonitis cuando hay concomitancia con taxanos.	Muy frecuente epistaxis, tos y disnea, poco frecuente neumonitis (EPI)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes diarrea, vómito, náuseas, hinchazón labial, dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, estomatitis- Frecuentes pancreatitis, hemorroides, sequedad en la boca	Muy frecuente estomatitis, diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento, sequedad de boca, dolor abdominal. Frecuente dispepsia, sangrado gingival
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Muy frecuentes eritema, rash, hinchazón de cara, alopecia, alteración de las uñas, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar. Frecuentes acné, sequedad de la piel, equimosis, hiperhidrosis erupción maculopapular, prurito, onicoclasia, dermatitis. Frecuencia no conocida angioedema	Muy frecuente rash. Frecuente prurito, alopecia, trastornos de las uñas, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, urticaria.
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes artralgia, tensión muscular, mialgia. Frecuentes artritis, dolor de espalda, dolor óseo, espasmos musculares, dolor de cuello, dolor en una extremidad.	Muy frecuente dolor músculo esquelético, artralgia y mialgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuencia no conocida, trastorno renal, glomerulonefritis membranosa, glomerulonefropatía, fallo renal	
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Frecuencia no conocida, oligohidramnios, hipoplasia renal, hipoplasia pulmonar fetal	Frecuencia no conocida, daño o muerte fetal, oligohidramnios, hipoplasia pulmonar fetal.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuente inflamación de la mama/mastitis,	

TABLA 5.4. DATOS DE SEGURIDAD DE LOS PRODUCTOS TRASTUZUMAB Y TRASTUZUMAB EMTANSINA (3ª parte)

RIESGO	TRASTUZUMAB	TRASTUZUMAB EMTANSINA
Trastornos hepatobiliares	no se ha presentado con Trastuzumab	Muy frecuente transaminasas elevadas. Frecuente concentraciones elevadas de fosfatasa alcalina en sangre. Poco frecuente hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, hiperplasia nodular regenerativa, hipertensión portal. Aumentos asintomáticos de las concentraciones de transaminasas séricas, con valores máximos el día 8 tras la administración del tratamiento y restableciéndose a grado 1 o menos antes del siguiente ciclo. Mayor probabilidad de grado 1 a 2 con los ciclos sucesivos. Hiperplasia nodular regenerativa, o daño hepático inducido por medicamentos, pueden ocurrir también por comorbilidades o el uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos.
Interacciones medicamentosas	No hay estudios con medicamentos distintos a los antineoplásicos. Sólo se describe como interacción de relevancia el aumento de riesgo de cardiotoxicidad en relación a antraciclinas. Los demás antineoplásicos no afectan la farmacocinética del Trastuzumab. Las afectaciones a los otros antineoplásicos no se consideran de relevancia clínica.	El DM1, un componente de Trastuzumab emtansina, puede elevar su toxicidad en concomitancia con inhibidores potentes de CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol, por lo que se recomienda aplazar el tratamiento con Trastuzumab emtansina o de ser imposible, vigilar estrechamente los riesgos de eventos adversos
Contraindicación	Hipersensibilidad a Trastuzumab o a proteínas murinas o a excipientes del producto Disnea grave en reposo o que requiera oxigenoterapia Administración concomitante con antraciclinas por multiplicar riesgo de cardiotoxicidad.	Hipersensibilidad a los principios activos o a los excipientes- Suspensión de tratamiento con Trastuzumab derivado de eventos adversos o reacciones a la perfusión.

TABLA 5.5. CRITERIOS PARA AJUSTE DE DOSIS CON TRASTUZUMAB EMTANSINA

CRITERIO DE AJUSTE	NO ADMINISTRAR SI	REANUDAR ADMINISTRACION SI	REDUCCION DE DOSIS REQUERIDA	SUSPENDER TRATAMIENTO SI
Transaminasas elevadas: Valor AST/ALT	grado 3 (>5 a $\leq 20 \times$ LSN)	se restablece grado ≤ 2 (>2,5 a $\leq 5 \times$ LSN)	Según se indicó en la tabla 2	grado 4 (>20 x LSN)
Hiperbilirubinemia, concentración total de bilirrubina	grado 2 (>1,5 a $\leq 3 \times$ LSN) o grado 3 (>3 a $\leq 10 \times$ LSN)	se restablece grado ≤ 1 (> LSN a $1,5 \times$ LSN)	Según se indicó en la tabla 2, si hiperbilirubinemia llegó a grado 3. No requerido si sólo llegó a grado 2	grado 4 (>10 x LSN)
Trombocitopenia, recuento de plaquetas	grado 3 (25.000 a <50.000 /mm ³) o grado 4 (<25.000 /mm ³)	se restablece grado ≤ 1 (<50.000 /mm ³)	Según se indicó en la tabla 2, si trombocitopenia llegó a grado 4. No requerido si sólo llegó a grado 3	no aplica
Disfunción ventricular izquierda, fracción de eyección ventricular izquierda FEVI	<40%	al repetir la valoración después de 3 semanas de interrupción del tratamiento, FEVI es >45%	no aplica	al repetir la valoración después de 3 semanas FEVI es <40%
	---	40% a $\leq 45\%$ y disminución < 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial, continuar con el tratamiento. Repetir FEVI en 3 semanas	no aplica	---
	40% a $\leq 45\%$ y disminución ≥ 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial, continuar con el tratamiento	se recupera valor dentro de los 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial	no aplica	no se recupera valor dentro de los 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial
	ICC	no aplica	no aplica	ICC
Neuropatía periférica	grado 3 o 4	grado ≤ 2	Según se indicó en la tabla 2	---
Hiperplasia nodular regenerativa (HNR)	HNR	no aplica	no aplica	HNR

6. METODOLOGIA.

6.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio de observacional corte transversal.

6.2. POBLACION Y PERIODO DE ESTUDIO

La población en estudio corresponde a pacientes con afiliación activa en la EAPB, registrados en el Sistema de gestión de Información en salud con al menos uno de los siguientes códigos diagnósticos CIE10 al 15 de septiembre de 2015, y que hubiesen recibido algún producto con Trastuzumab entre enero y junio 2015

- C500 : Tumor maligno del pezón y areola mamaria
- C501 : Tumor maligno de la porción central de la mama
- C502 : Tumor maligno del cuadrante superior interno de la mama
- C503 : Tumor maligno del cuadrante inferior interno de la mama
- C504 : Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
- C505 : Tumor maligno del cuadrante inferior externo de la mama
- C506 : Tumor maligno de la prolongación axilar de la mama
- C508 : Lesión de sitios contiguos de la mama
- C509 : Tumor maligno de la mama, parte no especificada
- D050 : Carcinoma in situ lobular
- D051 : Carcinoma in situ intracanalicular
- D057 : Otros carcinomas in situ de la mama
- D059 : Carcinoma in situ de la mama, parte no especificada

El listado resultante arrojó un total de 7013 pacientes con diagnóstico CaMama.

Se definió como periodo de estudio, el comprendido entre enero 2014 a diciembre 2015, con el fin de identificar, con la mayor probabilidad posible, los periodos de inicio de tratamiento con Trastuzumab o Trastuzumab-emtansina, detectar, si los hubiese, casos donde se hubiese superado el año de tratamiento con el producto, y también pacientes en los que se haya dado por terminado el tratamiento con el producto.

El resultado fue en total 275 pacientes para todo el país.

6.3. MUESTREO

Para la determinación del tamaño de muestra se tomaron los siguientes criterios:

Población total: 275

Proporción esperada del factor bajo estudio: 80% (corresponde a la -proporción de personas con uso adecuado del Trastuzumab)

- Error de muestreo: 7%
- Nivel de confianza: 95%

Fórmula empleada

$$n = \frac{n_0}{1 + \frac{n_0}{N}} \quad \text{donde:} \quad n_0 = p^*(1-p)^* \left(\frac{z(1-\frac{\alpha}{2})}{d} \right)^2$$

La muestra calculada es de 87 pacientes y la estrategia de muestreo es aleatorio simple,

Tabla 6.1. Muestreo pacientes con diagnóstico cáncer de mama Usuarios de Trastuzumab. EAPB 2015.^{42 43 44}

REGION	No. PACIENTES Ca Mama	Distribución % Pacientes CaMama	No. Pacientes CaMama Usuarios Trastuzumab	Distribución % Pacientes CaMama Usuarios Trastuzumab	Muestra
A	1744	24,9%	51	19%	17
B	598	8,5%	24	9%	8
C	687	9,8%	14	5%	5
D	1984	28,3%	82	31%	27
E	578	8,2%	29	11%	9
F	1422	20,3%	65	25%	21
Total general	7013	100%	265	100%	87

Para el muestreo, se empleó la herramienta 'organizar' de Excel para separar los pacientes por región y se les asignó un número consecutivo desde 1 a cada uno en cada regional. Con la fórmula en Excel "aleatorio.entre(inferior;superior)" se generó una tabla de números usando como rango de la formula el número de pacientes CaMama usuarios de Trastuzumab correspondiente a cada regional.

Se observó que los pacientes diagnosticados con cáncer de mama usuarios del producto Trastuzumab-emtansina, eran solo 16, por lo cual se decidió adicionar aquellos que no resultaron en el muestreo aleatorio, a la población muestra del estudio. La muestra final tiene la siguiente distribución

Tabla 6.2. Distribución por regional de la muestra

REGION	Pacientes Muestra	Adicionales por Trast-Emtansina	Total Muestra
A	17	1	18
B	8	2	10
C	5	1	6
D	27	2	29
E	9	0	9
F	21	4	25
Total general	87	10	97

6.4. CAPTURA DE DATOS

Mediante solicitud a las áreas de la EAPB responsables de la administración de los sistemas de información en salud, sistema de generación de ordenamientos y cuenta de alto costo oncología, se recibieron bases de datos conteniendo:

- Ordenes de servicio entregadas con los productos con Trastuzumab o los productos Trastuzumab emtansina, para el periodo septiembre de 2015
- Listado de pacientes registrados en el sistema de información con diagnóstico CIE10 de cáncer de mama en septiembre 2015, con sus datos demográficos generales.
- Listado de ordenamientos de Trastuzumab en el periodo enero a junio 2015
- Información de ordenamientos por los productos con Trastuzumab o Trastuzumab emtansina entregados en el periodo enero a junio de 2015, para el listado de pacientes con diagnóstico cáncer de mama de septiembre 2015.

A partir de los datos anteriores se identificó la población objeto de estudio, es decir, pacientes con diagnóstico Cancer de mama usuarios de productos que contienen Trastuzumab.

Una vez realizado el muestreo, se solicitaron o se consultaron u obtuvieron:

- Reportes de población afiliada activa en la EAPB por meses de 2015
- Reporte de prevalencias de cáncer y de cáncer de mama para los meses de 2015 de la EAPB
- Información de la población muestra registrada en el informe cuenta de alto costo oncología de 2014
- Información de órdenes de servicios y de medicamentos entregadas a los pacientes de la población muestra, en el periodo enero 2014 a diciembre 2015.
- Información sobre los prestadores de servicios de oncología que tenían asignados a los pacientes de la muestra, y el contrato existente con la EAPB en el 2015
- Datos de las historias clínicas de los pacientes de la muestra
- Datos del programa institucional de farmacovigilancia del prestador de oncología.

Con los reportes obtenidos, y una vez codificados los datos de pacientes, prestadores y ubicaciones, se realizó transcripción directa de algunos datos, otros requirieron la construcción de tablas dinámicas, la ejecución de algunos cálculos o el conteo manual, para alimentar las bases de datos con los que se desarrolla este estudio:

- Usuarios Trastuzumab Septiembre 2015
- Datos Población Usuarios Trastuzumab enero a junio 2015
- Datos Población con Diagnóstico Cáncer de Mama corte Septiembre 2015
- Datos de la Población muestra enero 2014 a diciembre 2015

6.5. CRITERIOS DE EVALUACION

Las variables para el análisis de las características de uso adecuado de los productos de Trastuzumab en las pacientes con cáncer de mama, se establecieron tomando en cuenta las guías de práctica clínica y monografías de los productos.

Se organizaron los resultados en cuatro bloques así:

- Cumplimiento de condiciones para el adecuado inicio de tratamiento con productos que contienen Trastuzumab
 - Oportunidad en el diagnóstico : Tiempo entre inicio de síntomas o sospecha y confirmación del diagnóstico del Cancer de mama
 - Oportunidad en la prueba HER2: Tiempo entre diagnóstico del Cáncer de mama y el resultado de clasificación de sobre-expresión HER2
 - Resultado de la prueba HER2. Positiva o Negativa para sobre-expresión del gen HER2/neu
 - Oportunidad de la prueba de función cardiaca: Fecha de registro de la prueba FEVI es anterior a inicio de uso del producto con Trastuzumab.
 - Edad de inicio del tratamiento: Edad del paciente en el periodo de estudio, debe ser mayor a 18 años. No hay estudios que evidencien efectividad en pacientes mayores de 75 años.
- Cumplimiento de condiciones de uso adecuado durante el tratamiento con productos que contienen Trastuzumab
 - Riesgos asociados a uso de Antraciclinas: No debería haber concomitancia con Antraciclinas, especialmente en periodo de tratamiento diferente a neoadyuvancia y no debería iniciarse tratamiento con Antraciclinas antes de 27 semanas posterior a la última fecha de uso de producto con Trastuzumab
 - Interrupciones temporales o atrasos en la administración de algún ciclo de tratamiento por más de 7 días, asociadas a problemas administrativos
 - Periodicidad de prueba de función cardiaca: Debería realizarse mínimo cada 3 meses
 - Periodicidad prueba de función hepática: Debería realizarse por cada ciclo para usuarios de Trastuzumab-Emtansina
- Cumplimiento de seguimiento después de terminar el tratamiento
 - Periodicidad de prueba de función cardiaca: Debería realizarse mínimo cada 6 meses hasta cumplir 24 meses después de terminado el tratamiento con algún producto que contenga Trastuzumab.
- Farmacovigilancia
 - Reporte y Gestión de eventos adversos: Todos los eventos adversos deberían ser analizados y gestionados desde el programa institucional de Farmacovigilancia.

Para la calificación de cada requisito, se registran como “Dudoso” si “No hay dato” o la evaluación de cumplimiento arroja una inconsistencia o error. Se califican como “Inadecuados” o “Adecuados” los casos en donde fue posible corroborar claramente el incumplimiento o cumplimiento del requisito descrito. En consecuencia la calificación global de cumplimiento del inicio, durante y después del tratamiento, se registra:

- ‘Inadecuado’ cuando para el paciente se encontró al menos una variable en ésta calificación, ‘
- Adecuado’ cuando todas las variables se encontraron en cumplimiento del requisito definido,
- ‘Dudoso’ cuando no habiéndose identificado uso inadecuado en ninguna de las variables, al menos en una variable no pudo confirmarse la calificación como adecuada.

7. RESULTADOS

La población afiliada y atendida para la EAPB se encuentra distribuida administrativamente en el país, en seis regionales que denominamos para éste estudio con las letras A hasta la F.

La pequeña población encontrada por regional en los subgrupos de variables no permiten hacer comparaciones objetivas o inferencias estadísticas, ni sospechar concentración de problemas en alguna regional en especial, motivo por el cual no se presentan pruebas de significancia ni análisis de asociación por subgrupos poblacionales en el transcurso del trabajo.

En varias tablas de resultados se presentan los datos discriminando las cantidades de usuarios por regional, pero únicamente para que en la EAPB se oriente la identificación de los casos que requieren intervención.

Así que, los análisis, conclusiones y recomendaciones, deben ser asumidos por igual en todas las regionales de la EAPB para mejorar o garantizar el uso racional de los productos.

7.1. ANALISIS DEMOGRAFICO

7.1.1. POBLACIÓN DIAGNOSTICADA CON CÁNCER DE MAMA

Tabla 7.1. Datos Población y prevalencias septiembre 2015, según reportes de CAC vs datos del Sistema de información de la EAPB^{45, 46}

REGIONAL	Población activa	Prevalencia total Cancer /10.000 afiliados - CAC	Prevalencia Ca Mama/10.000 afiliados -CAC respecto a población de mayor riesgo 50 a 69 años	Población con Dx CaMama - Sist Información EAPB	Prevalencia Ca Mama Calculada con datos Sist Información EAPB
Reg-A	714.005	31	154	1.744	24
Reg-B	394.724	43	136	598	15
Reg-C	222.067	85	249	687	31
Reg-D	809.076	66	169	1.984	25
Reg-E	373.420	25	98	578	15
Reg-F	604.970	69	191	1.422	24
NACIONAL	3.118.262	52	167	7.013	22

La población total afiliada y activa para la EAPB en septiembre 2015 era de 3'118.262, con una prevalencia total de cáncer registrada en la cuenta de alto costo de 52 por cada 10.000 afiliados activos, y un subtotal de algo mayor de 4200 pacientes con cáncer de mama representando el 26,1% del total de pacientes con cáncer. Llama la atención que la regional C, que posee la menor entre todas las poblaciones afiliadas, en los tres cálculos refleja la mayor prevalencia del país en la EAPB.

No es posible comparar directamente las prevalencias, debido a que están calculadas sobre una base poblacional diferente, a saber, la prevalencia general del cáncer refiere a la población total afiliada, la de cáncer de mama de la cuenta de alto costo a la población considerada de mayor riesgo es decir la población mayor de 50 años, y la prevalencia de cáncer de mama en éste estudio se calculó respecto a la totalidad de población declarada.

Tabla 7.2. Distribución Población CaMama por rango de edad quinquenal y género

Rango Edad	No. Pacientes	Proporción	F	M
0 a 4	14	0,2%	3	11
5 a 9	15	0,2%	4	11
10 a 14	11	0,2%	7	4
15 a 19	10	0,1%	7	3
20 a 24	23	0,3%	18	5
25 a 29	68	1,0%	57	11
30 a 34	136	1,9%	127	9
35 a 39	268	3,8%	260	8
40 a 44	440	6,3%	430	10
45 a 49	759	10,8%	748	11
50 a 54	1045	14,9%	1030	15
55 a 59	987	14,1%	974	13
60 a 64	977	13,9%	951	26
65 a 69	841	12,0%	811	30
70 a 74	537	7,7%	522	15
75 y Mas	882	12,6%	836	46
Total	7013	100,0%	6785	228
%			97%	3%

Tabla 7.3. Distribución Población CaMama por rango de edad de mayor probabilidad de CaMama por regional

Rango Edad	Reg-A	Reg-B	Reg-C	Reg-D	Reg-E	Reg-F	Total general	Proporción
0 a 29	53	11	8	30	6	33	141	2,0%
30 a 54	647	252	224	755	233	537	2648	37,8%
55 o mayor	1044	335	455	1199	339	852	4224	60,2%
Total general	1744	598	687	1984	578	1422	7013	100,0%

Tabla 7.4. Distribución Población CaMama por rango de edad de mayor riesgo cáncer por regional

Rango Edad	Reg-A	Reg-B	Reg-C	Reg-D	Reg-E	Reg-F	Total general	Proporción
Entre 50 y 69 años	903	345	365	1162	327	748	3850	54,9%
Mayor de 69 años	378	105	178	360	87	311	1419	20,2%
Menor de 50 años	463	148	144	462	164	363	1744	24,9%
Total general	1744	598	687	1984	578	1422	7013	100%

La distribución de edad de la población con Cáncer de mama registrada en el sistema de información de la EAPB se presenta en tres tablas. La primera tabla, 4.1.2. presenta una distribución quinquenal, la segunda, 4.1.3. una distribución en relación a la edad de mayor riesgo de presentar cáncer de mama según rango declarado en el informe tablero de prevalencias de la cuenta de alto costo de la EAPB, y la tercera, 4.1.4. la distribución por rangos de edad de probabilidad de presencia de cáncer de mama declarada en la guía de cáncer de mama de enero 2015 por la EAPB.

7.1.2. POBLACIÓN TOTAL USUARIA DE TRASTUZUMAB

Tabla 7.5. Cuenta usuarios de producto con Trastuzumab, enero a junio de 2015

VARIABLE	VALOR	Proporción
Número total de Usuarios Trastuzumab	304	
No. Pacientes con Dx Ca Mama	298	98%
No. Pacientes con Dx CaGastrico	5	2%
No. Pacientes sin Dx Ca Mama ni Ca Gastrico	1	0,3%
Usuario Trastuzumab infusión?	295	97%
Usuario Trastuzumab subcutáneo?	0	0%
Usuario Trastuzumab emtansina?	22	7%

Tabla 7.6. Distribución de usuarios de Trastuzumab por regional, y tasa de uso de Trastuzumab por 1'000.000 afiliados activos

Regional	Total	% Usuario Trastuz.	Población activa	Tasa x 1'000.000 afiliados
Reg-A	55	18%	714.005	77
Reg-B	26	9%	394.724	66
Reg-C	16	5%	222.067	72
Reg-D	94	31%	809.076	116
Reg-E	30	10%	373.420	80
Reg-F	83	27%	604.970	137
Total	304	100%	3.118.262	97

Para el periodo septiembre 2015, la EAPB registra un total de 304 usuarios de productos que contienen Trastuzumab, de los cuales únicamente uno registra cáncer distinto a mama, específicamente cáncer gástrico, para el cual el trámite realizado fue via NO POS.

Se realizó un reporte exploratorio de consumo de Trastuzumab para el periodo enero a junio de 2015, con el fin de definir la población objeto del estudio, presenta la siguiente distribución:

En la población total usuaria de productos con Trastuzumab con diagnóstico de cáncer de mama enero-junio 2015, hay 23 pacientes adicionales no encontrados en la población CaMama del corte septiembre 2015, corresponden a población que antes del reporte de septiembre fue retirada o suspendida de la afiliación de la EAPB, o que murió.

Tabla 7.7. Distribución de usuarios de productos con Trastuzumab por rangos de edad quinquenal y género

Rango edad Quinquenal	F	M	Total	%
25 a 29	5		5	2%
30 a 34	10	1	11	4%
35 a 39	21		21	7%
40 a 44	25		25	8%
45 a 49	52	1	53	17%
50 a 54	55		55	18%
55 a 59	44	1	45	15%
60 a 64	35		35	12%
65 a 69	30		30	10%
70 a 74	11	1	12	4%
75 y Mas	12		12	4%
Total	300	4	304	100%
%	99%	1%	100%	

La edad de los usuarios de productos con Trastuzumab fluctuó entre los 26 y los 86 años, con una concentración mayor entre 45 y 69 años. 1% de los usuarios de productos con Trastuzumab son hombres.

Se presenta un cálculo de tasa de uso de Trastuzumab, como elemento informativo para que las regionales puedan hacer proyección aproximada de la relevancia de la gestión que deberían implementar frente a los hallazgos de uso inadecuado.

Tabla 7.8. Distribución de pacientes por tipo de producto empleado

Región	TRASTUZUMAB	TRASTUZUMAB Y TRASTUZUMAB-EMTANSINA	TRASTUZUMAB-EMTANSINA	Total
Reg-A	54		1	55
Reg-B	19	2	5	26
Reg-C	14	1	1	16
Reg-D	86	2	6	94
Reg-E	30			30
Reg-F	79	2	2	83
Total	282	7	15	304
%	93%	2%	5%	100%

A un 93% de usuarios de estos productos únicamente se les suministró el producto monofármaco Trastuzumab.

No se encontró ningún usuario de la forma para inyección subcutánea, todos los pacientes fueron tratados con formas en infusión. Se observa que la propuesta de la regional que esperaba disminuir costos usando la forma subcutánea no fue realmente implementada. Es probable que un desalentador de ésta iniciativa se encuentre en que la única forma y concentración que ingresó al POS fue la forma para infusión de 440mg,

7.1.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO. PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA USUARIOS DE TRASTUZUMAB

Como primer elemento de caracterización de la población en estudio se presentan los datos de ubicación de los pacientes y la distribución entre las IPS de atención, tanto la atención básica como la atención especializada oncológica

Tabla 7.9. Distribución por regional, ciudad, y prestadores de atención básica y oncológica

Regional	No. Ciudades	No. IPS básicas			No. Pacientes		Total pacien tes	No. pacientes expuestos a cambio de IPS oncológica		No. IPS Oncológicas que atendieron la población de estudio
		Adscri tas	Propi as	Total IPS básicas	IPS	IPS				
					Ascrita	Propio				
Reg-A	4	10	3	13	16	3	19	18	1	5
Reg-B	2	4	3	7	6	3	9		9	4
Reg-C	3	4	2	6	4	3	7	6	1	4
Reg-D	4	21	0	21	29	0	29	3	26	6
Reg-E	3	5	0	5	9	0	9	4	5	5
Reg-F	5	14	0	14	24	0	24	6	18	9
Total .	21	58	8	66	88	9	97	37	60	33
%		88%	12%	100%	91%	9%	100%	38%	62%	

La atención básica, es decir medicina general, de la población afiliada a la EAPB se realiza por IPS contratadas, entre las cuales la llamada IPS propia corresponde a prestador del mismo grupo corporativo si bien ya no a integración vertical. Hay muchas menos IPS de la red 'propia' que de la red 'adscrita'; sólo se encontraron 9 de los 97 pacientes con asignación a IPS de atención básica 'propia', y éstos en sólo 3 de las seis regionales, por lo cual no se puede obtener asociación estadísticamente válida para validar el supuesto de que debería presentarse una mejor resolutiveidad de los problemas de salud e integración de información a los sistemas de la EAPB. Este dato se proyectaba sería de interés por la evaluación de oportunidad del diagnóstico, el cual requiere de una primera gestión desde la red básica mediante la solicitud de exámenes y la remisión a especialista de la red oncológica.

Ninguna IPS de la red oncológica tiene vinculación con el grupo corporativo en el que se encuentra la EAPB. Todos los prestadores de la red de oncología durante el periodo de estudio tuvieron contrato por evento, es decir que no tenían una población asignada como tal. Sin embargo la remisión a prestación de servicio contratada implicaba la atención integral del paciente en lo referente a la terapia oncológica, así que el prestador debía garantizar la atención médica especializada, definición del tratamiento, la administración y el seguimiento al mismo.

Asociado con la ‘crisis de la salud’ que se presentó en Colombia durante 2014 y 2015, hubo rupturas temporales en la continuidad de la prestación del servicio de varias IPS oncológicas, por lo cual algunos tratamientos iniciados en un prestador debieron ser continuados en otro.

Habían 33 prestadores oncológicos atendiendo a la población en estudio en septiembre de 2015, pero no necesariamente corresponden a la misma IPS que les prestó el servicio desde 2014 o primer semestre de 2015. Por las fechas de vigencia de los contratos de éstos prestadores, es posible que el 62% de los pacientes hayan estado expuestos a cambio de prestador oncológico durante el tratamiento.

Todos los contratos de las IPS oncológicas durante el periodo 2014 – 2015, tuvieron contratos regionales, lo cual podría constituir un motivo de variabilidad en la gestión.

La muestra, constituida por 97 pacientes usuarios de productos con Trastuzumab y con diagnóstico Cáncer de mama, presenta una distribución en edad y género algo distinta a la población total de usuarios de Trastuzumab, pues ninguno de los pacientes resultantes en la muestra son del género masculino, ni menores de 30 años

Se encuentran las mayores proporciones de uso de los productos con Trastuzumab en las regionales A, D y F que justamente son las de mayor población afiliada activa, si bien no necesariamente las de mayor prevalencia del cáncer de mama

Tabla 7.10. Distribución por rango de edad de mayor probabilidad diagnóstica para Cáncer de mama

Rango de edad	Total general	%
30 a 54	47	48%
55 o mayor	50	52%
Total	97	100%

Tabla 7.11. Distribución por tipo de afiliación

Tipo de afiliación	Total	%
Beneficiario	43	44%
Cotizante	50	52%
Cotizante Secundario	4	4%
Total	97	100%

Tomando en cuenta que las mejoras en los procesos de la EAPB con enfoque de gestión de riesgo llevan menos de cuatro años, y que otros modelos de contratación que favorecían la mejor oportunidad y calidad de la atención en oncología respecto a otras EAPB, se aplicaron hace menos de diez años, se definieron rangos de tiempo de afiliación, para considerar la posibilidad de selección adversa en la EAPB por pacientes con diagnóstico cáncer de mama

Tabla 7.12. Distribución por tiempo de permanencia en la EAPB

Tiempo de afiliación	Total	%
0 - 4 años	9	9%
5 a 9 años	19	20%
10 a 14 años	46	47%
15 a 19 años	21	15%
20 años o +	2	2%
Total	97	100%

La observación de los datos permite suponer que no se ha presentado selección adversa de pacientes de cáncer de mama hacia la EAPB, puesto que la proporción de pacientes con menos de 10 años de afiliación no es mayor que los demás rangos de edad.

Tabla 7.13. Distribución por rango salarial

Rango salarial	No. Pacientes	%
Rango 1	70	72%
Rango 2	15	15%
Rango 3	12	12%
Total	97	100%

En la población de estudio se encuentra una proporción de 72% con rango salarial 1 que corresponde al de menor cuantía. No se conoce de factores de riesgo asociables a las condiciones socioeconómicas que favorezcan la sobreexpresión del HER2 en población con CaMama, y la EAPB no realiza ninguna selección en la población con respecto a su nivel de ingresos para la prescripción o autorización de medicamentos, por lo cual este dato resulta puramente informativo.

Tabla 7.14. Distribución por ultimo estado vital

Ultimo estado vital	Total
Desconocido	1
Muerto	3
Vivo	93
Total	97

El registro del último estado vital se realizó para fecha 31 diciembre de 2015. La selección de la población de estudio realizada en septiembre contenía únicamente pacientes con afiliación activa, por tanto las tres personas registradas como estado 'muerto', fallecieron durante el último trimestre del 2015

El mayor valor para el 'último estado vital' disponible lo tienen los pacientes en donde el reporte de oncología declara que no aplica aún por estar en tratamiento, con una menor

proporción los que se encuentran estables y los que tuvieron remisión completa del cáncer.

Tabla 7.15. Distribución por último estado del manejo oncológico

Ultimo estado del manejo oncológico	Total	%
no aplicable en este corte-aun en tto inicial	16	16%
sin cambios-cancer estable o sin respuesta al tratamiento	12	12%
remisión-respuesta completa	11	11%
Progresión	9	9%
no aplica en este corte-aun en tto recaída	6	6%
remisión-respuesta parcial	5	5%
abandono del tratamiento	2	2%
Curación	1	1%
Desconocido	35	36%
Total	97	100%

El código diagnóstico de mayor uso en la población de estudio es “Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama” seguido por “Tumor maligno de la mama, parte no especificada”, constituyendo estos dos diagnósticos el 70% del total.

Tabla 7.16. Distribución por diagnóstico

Diagnóstico clasificado por CIE10	Total	%
Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama	38	39%
Tumor maligno de la mama, parte no especificada	30	31%
Tumor maligno de la porción central de la mama	9	9%
Tumor maligno del pezón y areola mamaria	8	8%
Tumor maligno del cuadrante inferior interno de la mama	6	6%
Tumor maligno del cuadrante superior interno de la mama	5	5%
Tumor maligno del cuadrante inferior externo de la mama	1	1%
Total	97	100%

Tabla 7.17. Distribución por Estadío de la enfermedad al diagnóstico

Estadío	Total	%
I	3	3%
IA	1	1%
IB1	1	1%
II	4	4%
IIA	6	6%
IIB	18	19%
III	1	1%
IIIA	15	15%
IIIB	9	9%
IIIC	1	1%
IV	11	11%
No hay dato	27	28%
Total	97	100%

Con los datos disponibles se encuentra que el uso de Trastuzumab se está definiendo especialmente en pacientes en estadíos IIB y IIIA, los cuales corresponden al límite del cáncer temprano con el cáncer avanzado.

Tabla 7.18. Distribución por producto con Trastuzumab empleado

Producto empleado	Total	%
TRASTUZUMAB	81	84%
TRASTUZUMAB Y TRASTUZUMAB-EMTANSINA	6	6%
TRASTUZUMAB-EMTANSINA	10	10%
Total	97	100%

El 90% de las pacientes CaMama usuarias de productos que contienen Trastuzumab han sido tratadas con Trastuzumab, frente a sólo un 10% usuarias de Trastuzumab-Emtansina. A tres pacientes le iniciaron Trastuzumab-Emtansina en el último trimestre, posterior al muestreo, y estos datos se incluyeron en el análisis respectivo

7.2. CUMPLIMIENTO GENERAL DE LAS CONDICIONES DE USO ADECUADO DE LOS PRODUCTOS CON TRASTUZUMAB

Los resultados generales del estudio se presentan en la tabla 4.2.1. Los resultados desagregados se presentan en los numerales posteriores.

Solamente se cumplen los criterios de inicio adecuado en un 1% de pacientes a los que se suministra Trastuzumab y un 18% en pacientes con Trastuzumab-Emtansina, frente a 45% y 18% de pacientes en los que se incumplió claramente alguno de los elementos para la adecuada decisión de inicio del tratamiento.

Tabla 7.19. Cumplimiento de las condiciones de uso adecuado de los productos con Trastuzumab

CUMPLIMIENTO CONDICIONES	Adecuado	Dudoso	Inadecuado
Inicio Trastuzumab	1%	54%	45%
Inicio Trastuzumab-Emtansina	18%	65%	18%
Durante Tratamiento	0%	25%	75%
Después de terminar tratamiento	7%	68%	24%

	Adecuado	Dudoso	Inadecuado
GESTION EVENTOS ADVERSOS EAM	--	53%	33%

Dado que hay un elemento crítico diferencial correspondiente a la valoración del estado de la función hepática y que para usar el Trastuzumab-Emtansina debe haberse empleado previamente el Trastuzumab, se decidió realizar la tabulación y análisis de éste resultado por separado para los dos fármacos. Para los demás resultados se realizó un único análisis y calificación sumatoria de toda la población en estudio indiferente del producto usado.

Al 75% de los pacientes se le incumplió alguno de los elementos evaluados de uso adecuado de los productos con Trastuzumab, y a 24% el seguimiento posterior a la terminación del tratamiento

Paralelamente a la calificación de cumplimiento de condiciones de uso adecuado, se evaluó la gestión de farmacovigilancia asociada al uso de los productos con Trastuzumab, donde se encontró que al menos el 33% de los eventos adversos identificados no se reportan a los programas institucionales, ni se les realiza gestión concreta, definida como las acciones que mitiguen las consecuencias o prevengan la recurrencia del EAM.

Una observación de importancia, en este estudio, se pretendía superar la debilidad en la información disponible de rutina para la EAPB respecto a las condiciones de uso racional de los productos con Trastuzumab, mediante la obtención de datos directamente de los registros de historia clínica haciendo contacto directo con las IPS oncológicas, pero hubo varias variables en las que los datos catalogados como dudosos tuvieron una proporción cercana o mayor a aquellas en donde se confirmó el criterio como adecuado o inadecuado.

Esta debilidad en el suministro de datos se encontró tanto en los datos capturados de las historias clínicas por los Químicos Farmacéuticos como en los suministrados directamente por los responsables de las IPS oncológicas. Mientras que la mayoría de prestadores oncológicos diligenciaron las tablas de datos solicitadas, y otros permitieron el acceso a los datos de historia clínica al Químico farmacéutico de farmacovigilancia de la EAPB para que a su vez diligenciara la tabla, tres prestadores no habían dado respuesta al darle cierre a la captura de datos de éste estudio, aún cuando la solicitud fue remitida en apoyo con las instancias de auditoría y gestión de la cuenta de alto costo.

En los casos en los que no hubo ningún aporte ni de tabulación ni de acceso a historias clínicas del prestador oncológico, los elementos de evaluación que se registraron para el estudio se obtuvieron parcialmente de los datos del informe de la cuenta de alto costo con corte a diciembre 2014, y se realizó búsqueda en el sistema de registros de historias

clínicas de la red básica de la EAPB, en donde se encontraron para algunas pacientes, registros de procesos asistenciales de ginecología en los que este especialista transcribe datos relevantes de seguimiento al proceso oncológico.

En los numerales a continuación, se presentan los análisis de datos discriminados por variables de calificación con las que se obtuvieron los resultados de cumplimiento general de uso adecuado de los productos con Trastuzumab. Todas las tablas de resultados se expresan en número de pacientes, con excepción explícita en alguna tabla en particular.

Tabla 7.20. Cumplimiento de condiciones de uso adecuado durante el tratamiento frente a posible cambio de IPS oncológica

POSIBLE CAMBIO IPS ONCOLOGICA	CUMPLIMIENTO CONDICIONES DURANTE TRATAMIENTO		
	Dudoso	Inadecuado	Total
NO	12	25	37
%Resultado cumplimiento condiciones	32,43%	67,57%	100,00%
%Posible cambio IPS	50,00%	34,25%	38,14%
SI	12	48	60
%Resultado cumplimiento condiciones	20,00%	80,00%	100,00%
%Posible cambio IPS	50,00%	65,75%	61,86%
TOTAL	24	73	97
%Resultado cumplimiento condiciones	24,74%	75,26%	100,00%
%Posible cambio IPS	100,00%	100,00%	100,00%

Se encontró mayor proporción de pacientes con de condiciones de uso inadecuado entre los que pueden haber estado expuestos a cambio en el prestador de oncología.

No se presenta análisis en relación a la red básica de atención, puesto que sólo habían tres regionales con IPS propia, y la población era muy pequeña en ellas respecto a las que se encontraban en la red adscrita.

7.3. CONDICIONES DE ADECUACIÓN PARA INICIAR EL TRATAMIENTO

7.3.1. OPORTUNIDAD DEL DIAGNÓSTICO

Tabla 7.21. Oportunidad del diagnóstico

Oportunidad Dx	Total	%
Dudoso	65	67%
No Oportuno	23	24%
Oportuno	9	9%
Total	97	100%

En la captura de variables, fecha de inicio de síntomas, fecha de solicitud de biopsia, fecha de resultado de biopsia y fecha de diagnóstico, se registró recurrentemente por las

IPS un “no se dispone del dato” o la misma fecha que la de diagnóstico en todos los campos, alimentando el 67% de resultado ‘Dudoso’.

No fue posible mejorar este dato a través de la exploración en los sistemas de registro de ordenamientos ni sistema de información en salud de la EAPB, debido a la inmensa variabilidad de códigos existentes para un mismo procedimiento, a la frecuente inexistencia de órdenes de servicio asociados a éstas variables, y al prácticamente nulo registro de la prestación de servicios oncológicos en la historia clínica sistematizada a la que tiene acceso la EAPB. Ni siquiera se identifican las remisiones a oncología, puesto que se registra de forma genérica ‘consulta especializada’, para todas las especialidades médicas a las que el mismo paciente es remitido.

Tabla 7.22. Factores aportan a la inoportunidad del Diagnóstico

Factor de inoportunidad	Total	%
Tiempo atención médica	11	48%
Entrega resultados	5	22%
Tiempo orden-servicio	4	17%
Información insuficiente	3	13%
Total	23	100%
	100%	

Se registra ‘información insuficiente’ en los casos en donde una o varias de las fechas intermedias solicitadas para la evaluación, entre el inicio de síntomas y el diagnóstico está incoherente o no existe.

7.3.2. OPORTUNIDAD DE LA PRUEBA HER2

Tabla 7.23. Oportunidad de la prueba HER2

Oportunidad pruebaHER2	Total general	%
Dudoso	45	46%
No Oportuno	25	26%
Oportuno	27	28%
Total	97	100%

Tabla 7.24. Tipo de inoportunidad de la prueba HER2

Tipo inoportunidad prueba HER2	Reg- A	Reg -B	Reg- C	Reg- D	Reg -E	Reg- F	Total	%
Inicio Trastuzumab antes de prueba				2		1	3	12%
Tiempo prueba	3	1	4	5	1	8	22	88%
Total	3	1	4	7	1	9	25	100%
%	12%	4%	16%	28%	4%	36%	100%	

El 26% de los pacientes estuvieron expuestos a alguno de dos tipos de inoportunidad, que derivan en dos riesgos distintos pero de similar relevancia, respecto al uso adecuado de los productos con Trastuzumab.

No fue posible evaluar causales de éstas inoportunidades, pues las dificultades para encontrar los datos específicos, son mayores que en las de prueba de diagnóstico, dado que no son fechas que se registren en los reportes de la CAC ni en las historias clínicas.

7.3.3. RESULTADO DE LA PRUEBA HER2

Tabla 7.25. Resultado de la prueba HER2

Resultado HER2	Reg-A	Reg-B	Reg-C	Reg-D	Reg-E	Reg-F	Total	%
Dudoso	8	2		2	2	4	18	19%
Negativo	1	1		2		2	6	6%
Positivo	10	6	7	25	7	18	73	75%
Total	19	9	7	29	9	24	97	100%

Tabla 7.26. Resultado de la prueba HER2 negativo vs Oportunidad de la prueba

Etiquetas de fila	Inicio Trastuzumab antes de prueba	Tiempo prueba	N/A	Total
Dudoso			18	18
Negativo		2	4	6
Positivo	3	20	50	73
Total	3	22	72	97

Se encontraron seis casos, no concentrados en una sola regional, donde la prueba HER2 resultó negativa, 2 de ellos coinciden con falta de oportunidad de la prueba HER2 por realización tardía.

7.3.4. OPORTUNIDAD DE LA PRUEBA DE FUNCIÓN CARDIACA

Tabla 7.2.7. Oportunidad de la prueba de función cardiaca

Oportunidad prueba Función cardiaca	Reg-A	Reg-B	Reg-C	Reg-D	Reg-E	Reg-F	Total	%
Dudoso	13	9		13	9	10	54	56%
Oportuno	6		7	16		14	43	44%
Total	19	9	7	29	9	24	97	100%

Se confirmó oportunidad de realización de la prueba FEVI para el 44% de los pacientes. Lastimosamente no hay registro para el otro 56%.

7.3.5. OPORTUNIDAD DE LA PRUEBA DE FUNCIÓN HEPÁTICA

Tabla 7.28. Oportunidad de la prueba de función hepática

¿Oportunidad prueba Función hepática	Total	%
Dudoso	9	53%
FH adecuada	7	41%
N/A	1	6%
Total	17	100%

Si bien en un 41% de los casos se confirmó la oportunidad de la prueba de función hepática, se encuentra dudoso una cantidad de casos superior a la mitad de la población usuaria de Trastuzumab-Emtansina

7.3.6. EDAD DEL PACIENTE DURANTE EL TRATAMIENTO

Tabla 7.29. Rango de edad para el inicio de tratamiento

Edad inicio tratamiento	Total	%
Adulto	92	95%
Adulto Mayor	5	5%
Total	97	100%

El uso de Trastuzumab en población con cáncer de mama no se está presentando en pacientes menores de 18 años. Hay 5% de éstos pacientes que son mayores de 75 años.

7.4. CONDICIONES DE ADECUACIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO

7.4.1. RIESGOS POR USO DE ANTRACICLINAS

El uso de Antraciclinas se exploró desde los registros del sistema de ordenes de servicios de la EAPB, en confrontación con las órdenes de servicio de productos que contienen Trastuzumab. El resultado “No aplica” significa que el paciente no recibió Antraciclinas durante el periodo de estudio, corresponde a 66% de la población estudiada.

Tabla 7.30. Riesgo asociado a uso de Antraciclinas

Riesgo de uso de Antraciclina	Total	%
Alto, concomitancia	6	6%
Alto, Concomitancia y Uso antes de 27 semanas	1	1%
Alto, Uso antes de 27 semanas	1	1%
Moderado, asociable a neoadyuvancia	6	6%
No aplica	64	66%
Uso sin riesgo asociable	19	20%
Total	97	100%

Tabla 7.31. Antraciclina empleada

Medicamento	Total general	%
Doxorubicina	28	85%
Epirubicina	5	15%
Total general	33	100%

La exposición a antraciclinas se presentó en el 34% de los pacientes CaMama usuarios de Trastuzumab, entre los cuales el 58% no presentó concomitancia ni uso posterior al tratamiento con Trastuzumab o no dentro de las 27 semanas después del final de su uso.

7.4.2. INTERRUPCIONES O ATRASOS TEMPORALES EN LA ADMINISTRACIÓN DE ALGÚN CICLO DE TRATAMIENTO.

Tabla 7.32. Atrasos en la administración de algún ciclo de tratamiento

Atrasos en algún ciclo	Declarado por la IPS	En sist Ordenes	Total	%
Atraso	33	21	54	56%
Dudoso	9		9	9%
Sin atrasos	34		34	35%
Total	76	21	97	100%

Tabla 7.33. Causales asociadas a interrupciones temporales, según registros de IPS

Causales de Interrupción	Total	%
EAM	16	48%
Administrativos	11	33%
Otro	4	12%
No hay dato	2	6%
Total general	33	100%

La exploración preguntó por interrupciones temporales para expresar las situaciones en las que la fecha de administración del ciclo tuvo que ser aplazada por más de siete días.

Se realizó la exploración de éste elemento a través de dos mecanismos. Uno en la solicitud de datos a las IPS, y el otro en la revisión de las fechas de entrega de las ordenes de servicio para los productos con Trastuzumab, del sistema de registro de la EAPB, en confrontación con el número de días que se declaró como ciclo de tratamiento para cada paciente

La datos suministrados desde las historias clínicas de las EPS, declaran interrupciones en el 32% de los pacientes, mientras que la exploración en los datos de ordenes de servicios establece atrasos mayores a 7 días entre ciclos de tratamiento para el 56% de la población estudiada.

Como causal de interrupción temporal se declara evento adverso en el 16% de los casos, mientras que en un 4% a situaciones no relacionadas con el medicamento, como por ejemplo la programación de procedimientos quirúrgicos, la atención de comorbilidades que incluyeron otros cánceres, o decisión del paciente de realizar un viaje.

No se dispone de información que permita definir el causal de atraso entre ciclos de tratamiento identificados desde el sistema de ordenes de servicios. Se registra como 'dudoso' los casos en los que no pudo corregirse alguna inconsistencia entre el número de ciclos suministrados, tiempo de ciclo, fechas de inicio y fin de tratamiento, o faltaba alguno de ellos.

Tabla 7.34. Interrupciones asociadas a problemas administrativos

Causales administrativos	Total	%	%
Otro	5	45%	0%
Probl asegurador	6	55%	1%
Total	11	100%	1%

La exploración de problemas administrativos preguntó por tres categorías, la primera se refería a problemas asociados al asegurador, por ejemplo demoras en autorización, codificación o contrato del prestador, la otra exploraba situaciones de desabastecimiento del medicamento o fallos logísticos del prestador o del laboratorio que dificultasen la disponibilidad oportuna del producto, y en categoría "Otro", otras causales que no correspondieran a las dos anteriores ni a evento adverso medicamentoso.

Tabla 7.35. Interrupciones asociadas a EAM

EAM	Total general	%
otro EA	8	50%
T-cardíaco	5	31%
T-hepático	1	6%
Total general	16	100%

Las interrupciones temporales asociadas a eventos adversos no se contabilizaron dentro de los elementos de incumplimiento a las condiciones de uso adecuado, aún cuando no se confirmase correspondencia con alguno de los descritos en las recomendaciones definidas para suspensión temporal de tratamiento. Esta definición se asumió tomando en cuenta que el estudio no exploró todos los posibles eventos adversos en los que se recomienda la interrupción temporal, pero principalmente bajo la consideración de que si se interrumpió el tratamiento el oncólogo debe haber realizado una valoración del riesgo-beneficio para la situación de salud del paciente que sufrió el evento adverso.

7.4.3. PERIODICIDAD DE PRUEBAS DE FUNCION CARDIACA

Tabla 7.36 Periodicidad de prueba de función cardiaca

Periodicidad prueba	Total	%
Función cardiaca		
Trimestre	15	15%
Año	14	14%
Semestre	28	29%
No hay dato	40	41%
Total	97	100%

Se considera adecuado el seguimiento a la función cardiaca realizada al menos una vez cada trimestre, lo que se presentó en sólo un 15% de los pacientes. La sumatoria de casos en los que se registra periodicidad anual o semestral, se consideran condición inadecuada de monitorización del riesgo.

7.4.4. PERIODICIDAD DE PRUEBAS DE FUNCION HEPATICA

Tabla 7.37. Periodicidad prueba de función hepática usuarios Trastuzumab- Emtansina

Periodicidad prueba	Total	%
Función hepática		
c/ciclo	2	12%
Ninguno	2	12%
Trimestre	1	6%
No hay dato	12	71%
Total	17	100%

Se considera cumplimiento del requisito en el 12% de los casos, donde se realizó prueba de función hepática por cada ciclo de tratamiento con Trastuzumab-Emtansina. La sumatoria de casos donde se declaró no ejecución de la prueba o con periodicidad trimestral confirman un 18% de pacientes con incumplimiento de la condición.

Se encontró registro de prueba de función hepática en pacientes que no usaron Trastuzumab-Emtansina, pero ésta data no se presenta en tabulación por no corresponder a requisito de uso adecuado, pues no se describe hepatotoxicidad en Trastuzumab.

7.4.5. PERIODICIDAD PRUEBA PLAQUETAS

Tabla 7.38. Periodicidad prueba de Plaquetas Usuarios Trastuzumab-emtansina

Periodicidad prueba Plaquetas	Total	%
c/ciclo	4	24%
Semestre	1	6%
Trimestre	1	6%
Año	1	6%
No hay dato	10	59%
Total	17	100%

Como cumplimiento del requisito se encuentra sólo el 24% de los pacientes CaMama usuarios de Trastuzumab-Emtansina, frente a un sumatorio de 18% de frecuencias inadecuadas y 59% de casos donde no se informa sobre ésta prueba.

Al igual que lo comentado respecto a la vigilancia de la función hepática, se realizó la valoración de uso adecuado para el riesgo de trombocitopenia únicamente para los pacientes usuarios de Trastuzumab-Emtansina, aún cuando se encontraron muchos registros de seguimiento en los pacientes que sólo usaron Trstuzumab.

7.4.6. TIPO DE TRATAMIENTO

Tabla 7.39. Tipo de tratamiento ultimo ciclo

Tipo tratamiento ultimo ciclo	Total	%
Adyuvancia u otro	38	39%
Neoadyuvancia o Sin cirugía	25	26%
Paliativo	7	7%
No hay dato	27	28%
Total	97	100%

Aunque ésta variable no había sido considerada inicialmente para la evaluación del uso adecuado de los productos con Trastuzumab, sino únicamente para la caracterización de la población, el hallazgo de 7% de población para la que se está administrando el tratamiento de forma paliativa, requirió reconsiderar la ubicación de la variable,

7.5. SEGUIMIENTO DESPUES DE FINALIZAR TRATAMIENTO

Se encontró que en un 44% de la población se había dado fin al tratamiento con productos que contienen Trastuzumab durante el periodo de estudio, en mayor proporción por haber terminado el número de ciclos de tratamiento planeados. Causales asociadas a evento adverso se presentaron con mucha menor frecuencia, y la muerte en 2% de los casos.

Tabla 7.40. Motivo suspensión definitiva del tratamiento

Motivo suspensión definitiva	Total	%
Tto-cumplido	17	18%
Otro	4	4%
T-cardiaco	3	3%
T-sangre-o-linfatico	1	1%
Muerte	2	2%
No hay dato	16	16%
No aplica	54	56%
Total	97	100%

Tabla 7.41. Periodicidad de prueba de función cardiaca después de la suspensión definitiva del tratamiento.

Periodicidad prueba función Cardiaca post-tratamiento	Total	%
Año	1	2%
Ninguno	9	22%
No hay dato	28	68%
Trimestre	3	7%
Total	41	100%

La periodicidad de la prueba de función cardiaca se evaluó exclusivamente para la población en la que se registró haber finalizado el tratamiento, encontrando tan sólo un 7% de pacientes en los que se cumplió el requisito.

7.6. FARMACOVIGILANCIA

Se registró éste ítem de forma independiente y por fuera de la calificación general de uso adecuado, no como una negación de que la vigilancia de la seguridad de la medicación sea un factor importante del uso racional, sino para no sesgar la calificación general de cumplimiento de condiciones de uso adecuado con el detalle específico que se exploró.

Tabla 7.42. Reporte y gestión de eventos adversos asociados al tratamiento con Trastuzumab

Reporte y Gestion EAM	Total general	%
No	12	12%
Parcialmente	2	2%
No hubo EAM	33	34%
No hay dato	50	52%
Total general	97	100%

Los registros aportados por las IPS informan de la presencia de infecciones asociadas al uso de productos con Trastuzumab en 6% de los casos, y Trombocitopenia en 3% de los casos. Son frecuencias de EAM coherentes con lo reportado en las monografías de los productos.

Tabla 7.43. Infecciones asociadas al tratamiento con Trastuzumab

EAM infecciones	No. pacientes	%
Infección cutánea	1	1%
Infección sistema respiratorio	1	1%
Infección tracto urinario	1	1%
Otras infecciones	3	3%
Ninguna	52	54%
No hay dato	39	40%
Total	97	100%

Tabla 7.44. Trombocitopenia asociada al tratamiento con Trastuzumab

EAM Trombocitopenia	No. Pacientes	%
No	52	54%
Si	3	3%
No hay dato	42	43%
Total general	97	100%

Para valorar de alguna forma menos subjetiva el funcionamiento de los programas de farmacovigilancia en la red oncológica, se contabilizó como 1 EAM cada paciente donde había alguna manifestación de presencia de evento adverso, dentro de los cuatro variables que se documentaron en este estudio, a saber, la declaración de las IPS de presencia de infecciones o trombocitopenias por al uso de productos con Trastuzumab, la declaración de eventos adversos como causales de interrupción temporal del tratamiento y en la suspensión definitiva del tratamiento.

El resultado fue la contabilización de 30 pacientes con eventos adversos declarados en la exploración de datos de historias clínicas de las IPS oncológicas, entre los cuales se informó que no se realizó ni reporte ni gestión del evento adverso en el 33%, se declara una gestión parcial no especificada en el 13% y no se dispone de datos en el 53%.

Tabla 7.45. EAM vs Registro y gestión de EAM declarados

EVENTO ADVERSO MEDICAMENTOSO	No hubo Gestión	Gestión Parcial	No hay dato	Total
EAM Infecciones	2	1	3	6
EAM Trombocitopenia	1		2	3
otro EAM causal de interrupción temporal	2	1	5	8
Trastorno cardiaco causal de interrupción temporal	2	1	3	6
Trastorno hepático causal de interrupción temporal			1	1
Trastorno sangre o linfático causal de interrupción temporal	1		1	2
Trastorno cardiaco causal de suspensión definitiva	1	1	1	3
Trastorno sangre o linfático causal de suspensión definitiva	1			1
Total	10	4	16	30
%	33%	13%	53%	100%

8. DISCUSION DE RESULTADOS

8.1. ANALISIS DEMOGRAFICO

8.1.1. POBLACIÓN DIAGNOSTICADA CON CANCER DE MAMA

La diferencia entre el número de pacientes registrados en la cuenta de alto costo y el sistema de información de la EAPB, adicionado a la diferencia en la proporción de pacientes con cáncer de mama entre la población con cáncer, se puede asociar a situación conocida de subregistro existente en los reportes al ministerio, por el proceso aún en curso de maduración del observatorio, aunque también a una desarticulación en los sistemas de captura de información de la EAPB.

La distribución etárea de pacientes con cáncer en la EAPB muestra mayor población joven que lo esperado según los rangos de edad declarados por la guía de práctica clínica adaptada en la EAPB, las estadísticas mundiales allí mencionadas y el rango de edad de riesgo declarado para el informe de la cuenta de alto costo. Sorprende un poco encontrar reporte de diagnóstico en población menor de 14 años, más aún en menores de 5 años. La literatura reporta la existencia de casos “poco comunes” de tumores de mama en pediatría, y describe que generalmente son fibroadenomas, benignos⁴⁷, pero no declara una estadística estudiada. La exploración desagregada de los datos en la población con cáncer de mama de la EAPB a septiembre 2015, muestra una concentración de la población de éste rango de edad en las regionales A y F con un par de casos en las regionales B y E. Queda la duda de si en éstos casos se encuentran errores de registro en el que se haya arrastrado el diagnóstico de la madre al registro del infante, a código diagnóstico equivocado, o si todos corresponden a verdaderos casos de cáncer de mama en población pediátrica.

También se encuentra una proporción de pacientes masculinos en dos puntos porcentuales por encima la estadística esperada. Sería interesante que se realizase un seguimiento a la prevalencia en hombres para detectar si hay una prevalencia en crecimiento, y/o si puede en la población colombiana haber factores de riesgo incrementados respecto a la población mundial.⁴⁸

El límite de edad declarado como de mayor riesgo para el informe de prevalencias en la cuenta de alto costo no consideró la gran cantidad de pacientes que hay entre los 70 y 85 años, los cuales en la fecha del corte de éste estudio aportan más de 1200 pacientes, algo así como un 30% respecto a la población encontrada en el rango de edad al que le hace seguimiento la CAC

8.1.2. POBLACIÓN TOTAL USUARIA DE TRASTUZUMAB

Se identificó un único paciente en el que según los datos registrados en el sistema de ordenamiento, no poseía ninguno de los dos diagnósticos de indicación aprobada para los productos con Trastuzumab.

Este constituye un primer y serio hallazgo de uso inadecuado del producto, tomando en cuenta el alto costo del medicamento y que los estudios de estos productos no han

establecido esquemas terapéuticos eficaces para cánceres distintos aun cuando pueda contener sobre-expresión de HER2.

Se evidenció que en ninguna regional se estuvo usando productos con Trastuzumab en menores de edad, pero sí en una población de adultos mayores de 75 años, para quienes las monografías declaran no disponer de evidencia suficiente para recomendar su uso.

Esto no lo catalogamos como un definitivo uso inadecuado, pero es una decisión terapéutica arriesgada, si se pone en la balanza la seriedad de los posibles eventos adversos, la frecuencia con la que se presentan eventos adversos asociados a la administración, las necesidades de premedicación, con la menor expectativa de sobrevida y mayor probabilidad de eventos cardíacos que tiene esta población por su edad.

8.1.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO. PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA USUARIOS DE TRASTUZUMAB

A diferencia de la población total con diagnóstico de Cáncer de Mama, entre los pacientes con mismo diagnóstico que usan Trastuzumab se tiene una proporción de pacientes muy similar entre los menores de 55 años y los que se encuentran entre 30 y 54 años, lo que indica que es justamente en éste último rango de edad donde se está presentando mayor frecuencia de la sobreexpresión del HER2, tal como se describió en el marco referencial. La población CaMama de menor edad tiene con mayor frecuencia sobreexpresión del gen HER2/neu.

Durante la tabulación de datos se observó que con alguna frecuencia el registro del código diagnóstico variaba en un mismo paciente entre una orden de servicio y otra, frecuentemente alternando con el de “Tumor maligno de la mama, parte no especificada”.

Por un lado los datos indican la mayor prevalencia del cáncer en el cuadrante superior externo de la mama, pero por otro, parece ser que para los médicos no fuese importante dar definición específica del diagnóstico mediante el uso de los CIE, los cuales aparentemente no definen una pauta farmacoterapéutica especial, sin embargo sí es relevante para decisiones terapéuticas no farmacológicas y para la confrontación de la evolución de la enfermedad en los distintos periodos de tratamiento, dato que cobra mayor importancia en el contexto de cambio de prestador de servicios oncológicos, por esto es recomendable insistir en el diligenciamiento adecuado del código diagnóstico a los especialistas tratantes y prescriptores.

El dato de clasificación del estadio de la enfermedad al diagnóstico se considera relevante para la confrontación de la decisión terapéutica con las guías de manejo del cáncer de mama, sin embargo la estadificación no está claramente expresada en el 28% de historias clínicas. Sabemos que el observatorio y los modelos de gestión de riesgo se están esforzando en conseguir la mejora en el registro de historias clínicas, y que la resolución 277 de 2014⁴⁹ actualmente exige la disponibilidad de éste tipo de información, pero estas mejoras suelen demorar por requerir todo un cambio de cultura en el profesional, institucional e incluso estatal.

Según la literatura se esperaría que alrededor del 30% de los pacientes con diagnóstico Cáncer de mama tengan sobreexpresión del HER2. Un supuesto al plantear el problema de estudio fue que siendo el Trastuzumab el mayor aportante al costo en salud, los productos con Trastuzumab se estarían usando en esa proporción, cubriendo la mayor parte de pacientes con HER2 positivo, pero sólo 275 pacientes, es decir un 3,8% de los la

población CaMama registrados en el periodo de corte para la selección de pacientes para este estudio, fueron tratados con estos medicamentos

La menor cantidad de pacientes con CaMama que usan Trastuzumab-Emtansina puede coincidir con que éste tiene una muy reciente introducción en el mercado colombiano respecto al Trastuzumab, pero también a una aproximadamente similar proporción de pacientes que se reportan con estado de manejo oncológico 'en progresión', puesto que el Trastuzumab-emtansina sólo se indica en metástasis para pacientes que han sido tratadas previamente con éxito con Trastuzumab con o sin citotóxicos.

Un dato para resaltar, no se encontró uso de Trastuzumab subcutáneo tampoco durante el periodo posterior al muestreo. La propuesta de valor que hace el laboratorio en su promoción de la forma de administración subcutánea, habla de una reducción significativa en tiempos para la prestación del servicio, lo que supondría aporte en calidad de vida para el paciente, mayor eficiencia para la IPS y menores costos para el sistema de salud, sin embargo no parece haber generado aceptación en la red oncológica de ésta EAPB. Por no disponer de consumo, no tenemos datos para contrastar los aspectos de seguridad de la forma subcutánea, los cuales son importantes para un consecutivo análisis de costos y confirmación de los supuestos de valor mencionados.

8.2. CUMPLIMIENTO GENERAL DE LAS CONDICIONES DE USO ADECUADO DE LOS PRODUCTOS CON TRASTUZUMAB

No se pudo evidenciar en ningún paciente el cumplimiento de todos los criterios de adecuación del uso, sea por algún elemento previo al inicio del tratamiento, o por deficiencias en la vigilancia de los criterios de seguridad durante el mismo, o por la no disponibilidad de algunos datos. La confirmación de cumplimiento del adecuado monitoreo después de terminar el tratamiento, fue muy bajo.

Cada paciente con falencia en algún elemento de uso adecuado, significa una exposición injustificada a los riesgos que representa el uso del medicamento, o una pérdida de la efectividad del tratamiento aumentando las probabilidades de recaída o una probabilidad aumentada de presencia de eventos adversos, todas situaciones que causan aumento de costos para la EAPB, o desperdicio del recurso invertido en la paciente.

El mejor resultado de cumplimiento de condiciones de inicio en Trastuzumab-Emtansina, puede derivarse de que su uso debe corresponder a un escalonamiento terapéutico de usuarias de Trastuzumab, si bien el cumplimiento de este requisito no era posible obtenerlo para el periodo de corte de este estudio, se esperaría que al momento del escalonamiento se han superado falencias de diagnóstico, y de calificación de HER2. Sin embargo también podría asociarse a la gran cantidad de pacientes en los que quedó la calificación como 'Dudoso'.

El resultado es completamente contrario al esperado durante la proyección del estudio, pues se partió del supuesto de que habría máximo un 20% de falencias en uso adecuado de los productos con Trastuzumab, por realizarse ésta evaluación en procesos contratados con IPS especializadas y de tanto interés para la EAPB por sus implicaciones en el costo en salud.

Sorprende no haber encontrado ningún paciente con adecuación de todos los elementos evaluados, por lo que se recomienda a la EAPB evaluar en detalle el modelo de gestión asociado al uso de éste medicamento en sus usuarios.

Las falencias en los programas institucionales de Farmacovigilancia implican un resultado negativo de uso racional de los medicamentos, puesto que la falta de reporte y gestión de EAM impide garantizar el menor costo en salud y financiero para los pacientes y para la EAPB.

El presente estudio no tiene alcance para costear las implicaciones que esta falla en procesos causa, pero el conocimiento de la existencia de una proporción tan alta de no vigilancia ni gestión de los EAM asociables a productos con Trastuzumab, de los cuales se exploraron los de mayor gravedad y que causan un mayor costo, debería ser suficiente para comprender la relevancia que debe darle la EAPB a la implementación de herramientas que fortalezcan la vigilancia del uso seguro de los medicamentos.

La debilidad encontrada en el aporte de datos por las IPS oncológicas, evidencia la necesidad de generar una mejora en las rutas de gestión de información desde las IPS hacia la EAPB.

En general, la no disponibilidad del dato podría apuntar a no vigilancia del elemento de uso adecuado correspondiente por el prestador de servicios de oncología. Por la cantidad de pacientes con algún elemento de uso inadecuado se considera prudente que los planes de mejora que se establezcan, se apliquen en todos los elementos para todas las regionales de la EAPB por igual.

8.3. CONDICIONES DE ADECUACIÓN PARA INICIAR EL TRATAMIENTO

8.3.1. OPORTUNIDAD DEL DIAGNÓSTICO

La oportunidad del diagnóstico se considera un factor de alta relevancia en el uso adecuado del Trastuzumab, por cuanto el tratamiento temprano del que deriva la mejor probabilidad de remisión del cáncer y no progresión, depende primariamente del diagnóstico de base.

Los tiempos más largos en los casos de inoportunidad del diagnóstico se registran en la solicitud de biopsia, por la oportunidad de la atención médica. No podemos confirmar la causa de ésta situación con los datos del presente estudio, pero deberá explorarse si frente a una sospecha o manifestación de síntomas los pacientes están dejando pasar mucho tiempo antes de solicitar las citas médicas y/o si la oportunidad de las citas a especialista está demasiado lejos.

Un 22% de inoportunidad por demora en la entrega de resultados, plantea la necesidad de gestionarla de alguna forma más eficiente que el desplazamiento del paciente hasta el prestador de diagnóstico y luego al especialista, o de validar si los prestadores de estos servicios diagnósticos están presentando fallas en la oportunidad de su gestión.

La diferencia entre la fecha de solicitud de la biopsia y la de realización de la misma, constituye el 17% de los casos, en los cuales la causa primaria deberá buscarse entre

demora del paciente para tramitar sus órdenes, demoras en los procesos de autorización y/o en falta de oportunidad del prestador del servicio de prueba diagnóstica.

8.3.2. OPORTUNIDAD DE LA PRUEBA HER2

En el 12% entre los casos de inoportunidad de la prueba HER2, correspondiente a iniciar el tratamiento con Trastuzumab antes de tener la prueba, se expuso al paciente al riesgo de suministrarle un medicamento que podría no ofrecerle ningún beneficio, pero en cambio sí podría sufrir los eventos adversos serios que se asocian a él.

En el otro 88%, en donde hubo una demora mayor a 30 días entre el diagnóstico de cáncer de mama y la calificación de la prueba de sobreexpresión del HER2, se expuso a los pacientes al riesgo de retraso en el inicio del tratamiento, con la posibilidad de que la enfermedad evolucione y sea más difícil lograr el resultado terapéutico deseado.

8.3.3. RESULTADO DE LA PRUEBA HER2

Es preocupante haber encontrado registros de uso de Trastuzumab en pacientes para quienes la prueba de clasificación HER2 haya salido negativo. Además de un franco desperdicio del recurso para la salud, una exposición innecesaria a los riesgos para la salud del paciente y un muy posible retraso en el uso de las alternativas terapéuticas que le serían adecuadas. Es muy importante que se rastreen estos casos y se garantice que no se de continuidad a tratamientos con ésta condición.

8.3.4. OPORTUNIDAD DE LA PRUEBA DE FUNCION CARDIACA

Si bien hubo oportunidad de la prueba de función hepática en 44% de los pacientes, y no se confirmó inoportunidad en ninguno, es muy alta la proporción de pacientes en los que no se pudo confirmar la realización oportuna de ésta prueba.

Vigilar los riesgos que conlleven a eventos adversos serios, para prevenirlos o intervenir oportunamente al primer indicio de su ocurrencia, debe ser prioridad para quien desee controlar los costos asociados a éste tipo de medicamentos, por tanto debería establecerse su registro claro y explícito en la historia clínica.

8.3.5. OPORTUNIDAD DE LA PRUEBA DE FUNCION HEPÁTICA

La prueba de función hepática es un requisito exclusivamente para Trastuzumab-Emtansina. Tiene la misma connotación de prevención del riesgo y del costo que la prueba de función cardiaca, desafortunadamente con similar resultado en relación a la falencia de datos.

8.3.6. EDAD DEL PACIENTE DURANTE EL TRATAMIENTO

No se encuentra uso de productos con Trastuzumab en edad menor a la recomendada, lo que significa el cumplimiento de la condición evaluada.

Se había comentado que el uso de productos con Trastuzumab en población mayor a 75 años se califica como dudoso, dado que el fabricante declara que no hay evidencia de efectividad en ésta población.

Es posible que para el oncólogo la decisión se base en términos de ética médica, si supone que la expectativa de vida de la paciente específica, a pesar de la estadística de expectativa de vida de la población colombiana, podría compensar el costo en salud por los riesgos causados con el uso de los medicamentos. Es una situación de difícil conciliación, puesto que tanto pacientes como familiares difícilmente se plantearían la inconveniencia del tratamiento frente a la posible prolongación de la sobrevida del paciente aún cuando ésta represente un muy corto tiempo.

8.4. CONDICIONES DE ADECUACIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO

8.4.1. RIESGOS POR DE USO DE ANTRACICLINAS

La concomitancia y el uso cercano después del tratamiento, expone al paciente a doble riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva, porque ambos productos son cardiotoxicos, y se potenciar el riesgo de éste evento adverso.

La antraciclina más frecuentemente empleada es la Doxorubicina, debido posiblemente a la inclusión más reciente de la Epirubicina en el uso para cáncer de mama. Sin embargo se observa exposición a riesgo, moderado o alto en todos los usos de Epirubicina. Se exploraron todas las demás antraciclinas, no se encontró ninguna otra en esta población.

Es importante que se revise si los especialistas conocen de la potenciación del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva que se deriva del uso de Antraciclinas en paciente con Trastuzumab, y que se garantice el estrecho monitoreo de la función cardíaca cuando su evaluación riesgo-beneficio apunte a la decisión de administrarlas.

8.4.2. INTERRUPCIONES O ATRASOS TEMPORALES EN LA ADMINISTRACIÓN DE ALGÚN CICLO DE TRATAMIENTO

Los atrasos en la administración de un ciclo podrían presentarse en muchos pacientes, por la frecuencia esperada de los EAM que se deben monitorizar.

Los retrasos en el tratamiento con Trastuzumab exponen al paciente a requerir reinicio del esquema con dosis de carga, causando sobre costo, además de una posible pérdida del avance de la remisión posibilidad de requerir mayor tiempo de tratamiento y exposición a los riesgos causados por el medicamento. Por lo anterior se considera un incumplimiento a condiciones de uso adecuado en los casos en que se generaron atrasos por causales de tipo administrativo.

La diferencia entre la cantidad de atrasos detectados en el sistema de ordenamientos respecto a los reportados por las IPS se debe a que los registros de la evolución y seguimiento al paciente en las historias clínicas es completamente dependiente del profesional que presta el servicio asistencial, no se maneja un estándar, ni este elemento está contemplado estrictamente en los formatos para reporte a la cuenta de alto costo, pues ésta se registra por meses y no por ciclos.

Otro factor conducente a la falta de registros sobre la continuidad del tratamiento, es la situación de posible cambio de prestador oncológico, en donde pudimos detectar casos en los que la historia clínica anterior no estaba disponible para el nuevo prestador oncológico.

Que el 55% de los casos de atrasos en el ciclo de tratamiento registrados por las IPS correspondiese a problemas administrativos asociados al asegurador, implica una necesidad imperiosa de buscar en los elementos de la gestión de las autorizaciones y ordenes de servicio, las mejoras que puedan evitar la repetición de estas situaciones.

La no disponibilidad de datos en el 45% de las interrupciones temporales registradas por las IPS, junto con la mayor cantidad de posibles atrasos de ciclos de tratamiento identificados desde el sistema de ordenamientos debe ser explorada para identificar potenciales mejoras a realizar en los procesos asistenciales y en los administrativos a cargo del mismo prestador.

8.4.3. PERIODICIDAD DE PRUEBAS DE FUNCION CARDIACA

Las periodicidades mayores a tres meses, contrario a lo que podrían suponer algunas posiciones administrativas, podría no generar ahorro en costos, sino por el contrario aumento del riesgo de costos asociados a evento adverso serio. Es muy pobre la proporción de 15% pacientes a quienes se les confirmó la vigilancia adecuada al riesgo de falla en función cardiaca, frente al 33% en quienes se confirmó la prueba en intervalos más largos.

8.4.4. PERIODICIDAD DE PRUEBAS DE FUNCION HEPÁTICA

La alta proporción de pacientes usuarios de Trastuzumab-Emtansina a quienes no se vigiló la función hepática con la periodicidad adecuada, o de los cuales no se encontró dato confirmatorio de su monitoreo, hace sospechar de posible desconocimiento sobre la diferencia de los riesgos del Trastuzumab-Emtansina respecto al Trastuzumab.

La frecuencia con la que la literatura describe los efectos hepatotóxicos del Trastuzumab-Emtansina, debería implicar la vigilancia estricta de éste riesgo.

Es probable que las pruebas reportadas en pacientes que no emplearon Trastuzumab-Emtansina, correspondan al monitoreo del efecto hepatotóxico de algún otro tratamiento concomitante.

8.4.5. PERIODICIDAD PRUEBA PLAQUETAS

Desafortunadamente tampoco ésta prueba se confirma que se esté realizando en periodicidad adecuada en la mayoría de casos de pacientes CaMama usuarias e Trastuzumab-Emtansina.

Es posible que las pruebas de plaquetas reportadas en usuarios de Trastuzumab se relacione con el monitoreo de otros tratamientos concomitantes, pues la mayor recurrencia de la prueba se encuentra como contenido de un cuadro hemático completo.

Aunque los protocolos no lo exigen, sería recomendable implementar el monitoreo de plaquetas, e incluso de cuadro hemático también en Trastuzumab, por cuanto para éste

medicamento el riesgo de Trombocitopenias, neutropenias, anemias y Leucopenias también se consideran de ocurrencia 'muy frecuente'

8.4.6. TIPO DE TRATAMIENTO

Al no tener intención o esperanza de recuperación o prevención de progreso, los casos declarados como uso Paliativo se pueden considerar como uso no racional del recurso e injustificada la exposición a los eventos adversos serios y menos serios que supone el uso de éstos medicamentos.

Nuevamente se presenta una situación de discusión ética, frente a la cual sería conveniente validar otras opciones de manejo, que realmente sean paliativos, con menor riesgo para la calidad de vida del paciente terminal y para los recursos del sistema de salud.

8.5. SEGUIMIENTO DESPUES DE FINALIZAR TRATAMIENTO

Se encuentra muy pobre el seguimiento realizado a los pacientes después de finalizar el tratamiento. Se recomienda insistir en la realización de éstas prouebas, que no aumentan la frecuencia de atención puesto que se puede hacer coincidir con la mínima periodicidad esperada para el seguimiento especializado posterior a la remisión de síntomas.

No es claro si pueda faltar en los modelos de atención la garantía de la prestación de servicios posterior al tratamiento, o si puede haber desconocimiento médico de la importancia que tiene la vigilancia activa en prevención de complicaciones por los cuales se podría perder el esfuerzo terapéutico realizado con la aparición de la patología cardíaca. También habría que explorar la sensibilización del paciente respecto a éste monitoreo, para validar si puede estar afectando la ejecución adecuada de ésta vigilancia.

8.6. FARMACOVIGILANCIA

Es claro que la debilidad encontrada en el cumplimiento de requisito de pruebas de función cardíaca, función hepática y plaquetas, evidencia la no existencia de un proceso de vigilancia activa. La calificación 'Dudoso' en éstas variables, pone de manifiesto que aún cuando el manejo de éste tipo de medicamentos debería ser acompañado por un programa de vigilancia activa, la farmacovigilancia en los prestadores de oncología no pasan del sistema de notificación espontáneo, y su gestion no es eficiente.

Se recomienda la implementación de la farmacovigilancia activa en todos los prestadores oncológicos, el registro de la identificación y gestión de los eventos adversos en las historias clínicas y la comunicación fluida de ésta información a la EAPB, esto último con mayor insistencia en cuanto los modelos de contratación sigan siendo por evento y/o la red contratada siga sufriendo las variaciones derivadas de las crisis del sector salud.

El primer dato de interés se exploró con la pregunta de si se reportaron y gestionaron los eventos adversos asociados a la medicación en los pacientes de la población estudiada. Se esperaba encontrar un sistema de notificación espontánea funcional y fuerte, bajo el supuesto de la mayor probabilidad de detección de los eventos adversos en ésta población y de que la definición de IPS especializada debería constituir una garantía de procesos de calidad y seguridad de la atención muy bien implementados.

El hallazgo fue decepcionante, puesto que no se pudo confirmar ningún caso en el que se hubiese dado respuesta con un “Si” a la pregunta realizada, aún cuando se habían registrado eventos adversos en la pregunta directa sobre infecciones y trombocitopenias, en las de causales de interrupción temporal y en la de interrupción definitiva del tratamiento.

Nuevamente la no disponibilidad de datos en las preguntas directas de exploración de EAM, muestra debilidad en los procesos de vigilancia de la seguridad de la medicación

Se confirma por tanto el inadecuado funcionamiento de los programas de farmacovigilancia en los prestadores de oncología.

Es un resultado que debe preocupar a la EAPB considerando que los eventos adversos explorados en éste estudio, y otros que no se incluyeron, pueden tener consecuencias de gravedad severa o mortal que pueden ser prevenibles con un adecuado monitoreo, y gestión oportuna.

Adicionalmente, para éste tipo de patología, mucho más en cuanto a medicamentos de administración parenteral, y siendo el mismo prestador el que maneja al paciente de forma integral desde la prescripción hasta la administración y el seguimiento, debería estar implementada y en disponibilidad de resultados para la EAPB, una vigilancia más allá de la notificación espontánea.

9. CONCLUSIONES

- Con excepción de un único paciente, se encontró en general uso de los productos con Trastuzumab para los diagnósticos aprobados por los registros sanitarios, y por la ruta de solicitud correcta en relación con la inclusión en el plan obligatorio de salud.
- No se está usando la forma subcutánea del Trastuzumab.
- Los productos con Trastuzumab se emplearon en el 2,3% de la población con diagnóstico Cáncer de mama, únicamente en población adulta, con mayor frecuencia en pacientes con estadio IIB o IIIA.
- Se evidenció incumplimiento de algún requerimiento de uso adecuado de los productos con Trastuzumab en toda la población con cáncer de mama estudiada, con una proporción de pacientes con algún elemento de inadecuación de 54% al inicio con Trastuzumab 54%, 18% al iniciar Trastuzumab-Emtansina , 75% durante el tratamiento el 75% y 24% después de finalizar el tratamiento.
- Se identificaron elementos graves de uso no racional del recurso empleado en los productos con Trastuzumab, como son el uso en 6 pacientes con resultado negativo de la prueba de sobreexpresión del HER2/neu, 7% de pacientes con uso paliativo,
- Existen debilidades importantes en la respuesta que aportan las IPS a la solicitud de datos de la atención de los pacientes y en las rutas de comunicación. .
- Se identificó un 33% de eventos adversos no gestionados, una gestión incompleta para otros 13% y un desconocimiento de la gestión en 53% de ellos.
- Los programas institucionales de farmacovigilancia en la red oncológica que atiende pacientes con cáncer de mama, presenta grandes deficiencias en la detección y gestión de eventos adversos para los usuarios de productos con Trastuzumab.
- La EAPB se encuentra en un alto riesgo de uso no racional del recurso destinado a las terapias anti-HER2 de productos con Trastuzumab

10.RECOMENDACIONES

Se recomienda la revisión y búsqueda de mejoras en los tipos de contrato, especialmente procurar la estabilización de la red y la mejora en la comunicación con los prestadores de oncología.

Conviene establecer de forma contractual el registro en historias clínicas de los elementos que permitan validar las condiciones de uso adecuado de los productos con Trastuzumab, y la entrega a la EAPB de copia de las historias clínicas para su almacenamiento, tanto para su vigilancia del saneamiento de las condiciones de racionalidad en la farmacoterapia, como para garantizar la disponibilidad de la información a prestadores a quienes se deba remitir o trasladar la atención oncológica.

Se recomienda la evaluación de factores asociados a la gestión de autorizaciones y generación de ordenes de servicio para mejorar la oportunidad en la realización de pruebas diagnósticas, antes, durante y después del uso de productos con Trastuzumab.

Se debe implementar farmacovigilancia activa en todos los prestadores oncológicos, el registro de la identificación y gestión de los eventos adversos en las historias clínicas y la comunicación fluida de ésta información a la EAPB

11.BIBLIOGRAFIA

- ¹ DeSantis CE et al. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015 Sep 10. [Epub ahead of print], <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> consultado 12/09/2015
- ² Boletín de prensa No. 038 de 2014, 04/02/2014 Pagina web MINSALUD, <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/MinSalud-establece-reporte-para-registrar-informaci%C3%B3n-de-pacientes-con-c%C3%A1ncer.aspx> consultada 11/09/2015
- ³ Informe Dirección Nacional Gestión del riesgo en salud EAPB, Agosto 2015
- ⁴ “Indicadores DNM 2015.xlsx” Valor promedio acumulado hasta agosto 2015, Hoja comportamiento costo de medicamentos nacional. Analista Nacional de Medicamentos. Consultado 25/septiembre /2015.
- ⁵ Informes de consumo de medicamentos, Gerencia de Medicamentos 2013 y 2014.
- ⁶ Resolución 5521 de 2013, Ministerio Protección social, Colombia.
- ⁷ Anexo1 ficha técnica o resumen de las características del producto, Herceptin 150mg polvo concentrado para infusión, sección 4,8 página 14. Fecha última renovación agosto 2010 http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/huñman/000278/WC500074922.pdf consulta realizada el 25 de septiembre 2015
- ⁸ Goodman y Gilman. “ Las bases Farmacológicas de la Terapéutica”. Editorial Mc Graw Hill, 12 edición, 2011 pag 1737 y 1747
- ⁹ Buendía, Jefferson, et al. “Evaluación económica del Trastuzumab como tratamiento adyuvante en cáncer de mama Her2-positivo en Colombia”. Biomédica, Revista del Instituto Nacional de salud. Vol. 33, núm. 3 (2013) <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/832> . <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i3.832> consultado en octubre 23 de 2015.

¹⁰ H Carranza, et al. “Análisis económico del Trastuzumab en Colombia” Revista colombiana de Hematología y Oncología. Agosto 2013 Volumen 2 numero 2. Editorial. http://www.ficmac.org/publicaciones/Editorial_Trastuzumab.pdf consultado en octubre 23 de 2015

¹¹ Muñoz, Harold, et al. Propuesta de Guía de práctica clínica para el manejo integral del Cáncer de Mama. Coomeva EPS, revisión enero 2015

¹² Diccionario de cáncer, página web de NIH instituto de cáncer de Estados Unidos, <http://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=44916> consultado 03/10/2015

¹³ Ospina, Martha L, et al. “Observatorio Nacional de Cáncer Colombia”, rev. Fac. Nac. Salud publica 2015; 22(2): XXX. DOI: <http://dx.doi.org/10.17533/udea.rfnsp.v33n2a>, consultado el 17 enero 2016 en la ruta <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/List/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/observatorio-nacional-cancer-colombia-ospina-huertas-montano-rivillas.pdf>

¹⁴ MINSALUD, SISPRO, Sistema integral de información de la protección social. ONC Colombia – observatorio Nacional de Cáncer. <http://www.sispro.gov.co/Pages/Observatorios/cancer.aspx> consultado el 17 de enero 2016

¹⁵ Resolución 0257 de 2014. Ministerio de salud y protección social, República de Colombia, febrero 3 de 2014. Por el cual se establece el reporte para el registro de pacientes con cáncer-

¹⁶ Ministerio de Salud y Protección social, Colciencias e Instituto nacional de Cancerología. “Guía de práctica clínica (GPC) Detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Versión para profesionales de la salud – 2013” Guía No. GPC-2013-19. Bogotá Colombia.

¹⁷ Zerecero, Octavio et al. “El receptor para el factor de crecimiento epidérmico EGFR y su relación con el cáncer. VERTIENTES Revista Especializada en Ciencias de la Salud, 15(1):15-25, 2012 pag 1 y 2 consultada en <http://www.medigraphic.com/pdfs/vertientes/vre-2012/vre121b.pdf>

¹⁸ Goodman y Gilman. “ Las bases Farmacológicas de la Terapéutica”. Editorial Mc Graw Hill, 12 edición, 2011 pag 1737 y 1747

¹⁹ Cáncer de mama: HER2/neu, métodos diagnósticos y consideraciones clínicas HER2/neu and Breast Cancer: Diagnosis and Clinical Issues Leonel Andrés González Niño et-al. Rev Colomb Cancerol 2007;11(1):40-57
<http://www.cancer.gov.co/documentos/revistas/2007/pub1/6.%20C%C3%A1ncer%20de%20mama%20HER2%20neu%20m%C3%A9todos.pdf> consultado sept 2015

²⁰ Cáncer de mama: HER2/neu, métodos diagnósticos y consideraciones clínicas HER2/neu and Breast Cancer: Diagnosis and Clinical Issues Leonel Andrés González Niño et-al. Rev Colomb Cancerol 2007;11(1):40-57
<http://www.cancer.gov.co/documentos/revistas/2007/pub1/6.%20C%C3%A1ncer%20de%20mama%20HER2%20neu%20m%C3%A9todos.pdf> consultado sept 2015

²¹ Cáncer de mama: HER2/neu, métodos diagnósticos y consideraciones clínicas HER2/neu and Breast Cancer: Diagnosis and Clinical Issues Leonel Andrés González Niño et-al. Rev Colomb Cancerol 2007;11(1):40-57
<http://www.cancer.gov.co/documentos/revistas/2007/pub1/6.%20C%C3%A1ncer%20de%20mama%20HER2%20neu%20m%C3%A9todos.pdf> consultado sept 2015

²² “Amplificación del Oncogén HER2 en Cáncer de mama, Hibridación in situ Fluorescente FISH, pagina web en Colombia, sección Medicina/revistas médicas/revista Academia Nacional de medicina/volumen 107. Publicado en Noviembre 3 de 2014
<http://encolombia.com/medicina/revistas-medicas/academedicina/va107/ampliacion-hibridacion/> Consultada el 30/09/2015

²³ Cáncer de mama: HER2/neu, métodos diagnósticos y consideraciones clínicas HER2/neu and Breast Cancer: Diagnosis and Clinical Issues Leonel Andrés González Niño et-al. Rev Colomb Cancerol 2007;11(1):40-57
<http://www.cancer.gov.co/documentos/revistas/2007/pub1/6.%20C%C3%A1ncer%20de%20mama%20HER2%20neu%20m%C3%A9todos.pdf> consultado sept 2015

²⁴ Página web de consulta de registros sanitarios colombianos, INVIMA.
http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp consultado 25 de septiembre de 2015

²⁵ Ministerio de Protección Social. Res 5521 de 2013 -anexo1-A: Listado General de Medicamentos POS. República de Colombia

²⁶ Organización Mundial de la salud. “Promoción del uso racional de medicamentos, componentes centrales”, Perspectivas políticas sobre medicamentos OMS. Septiembre 2002, Ginebra, Suiza.

²⁷ Comité del Segundo Consenso de Granada: Universidades de Granada y Sevilla-España. “Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos”. En *Ars Pharmaceutica*, 43:3-4, p. 179 – 187, 2002

²⁸ World Health Organization. “Marco conceptual de la clasificación internacional para la seguridad del paciente, versión 1.1.”Informe técnico definitivo Enero 2009, Patient Safety, a world Alliance for safer health care. http://www.who.int/patientsafety/implementation/icps/icps_full_report_es.pdf consultado en febrero 15 de 2016.

²⁹ Ministerio de salud y protección social. Resolución 2003 de 2014. Colombia

³⁰ World Health Organization. “Marco conceptual de la clasificación internacional para la seguridad del paciente, versión 1.1.”Informe técnico definitivo Enero 2009, Patient Safety, a world Alliance for safer health care. http://www.who.int/patientsafety/implementation/icps/icps_full_report_es.pdf consultado en febrero 15 de 2016.

³¹ “Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Americas”. Documento version 5 Nov 2008. <http://web.invima.gov.co:8080/portal/faces/index.jsp?id=4571> consultada en Febrero de 2016

³² Planes de Gestión de Riesgos para las Américas. Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia. Red PARF (Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica). Documento técnico. Washington, DC. Diciembre de 2013. Biblioteca sede OPS

³³ ANMAT. Información Farmacovigilancia Marzo 2015, Actualización de prospecto Kadcylla. <http://www.colfarsfe.org.ar/newsfiles/mayo2015/Farmacovigilancia.Trastuzumab.pdf> consultado 01 octubre 2015

³⁴ H. Martinez Sanz y M. Madurga Sanz. “Seguridad de medicamentos. Notas de Farmacovigilancia”, Farmacovigilancia. Vol 25 No. 5 pag321 2001 Farmacia Hospitalaria Aran Ediciones. <http://www.sefh.es/fh/2001/n5/8.pdf>

³⁵ Ficha técnica o resumen de las características del producto, Herceptin anexo 1 de informe a la EMA.. Fecha última renovación agosto 2010 http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf consulta realizada el 25 de septiembre 2015

³⁶ Ficha técnica o resumen de las características del producto, Herceptin subcutáneo, anexo 1 de informe a la EMA. Última actualización. 28 agosto 2010 http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf consultada 25 de septiembre 2015

³⁷ Ficha técnica o resumen de las características del producto, Kadcylla. anexo 1 de informe a la EMA. Última actualización 15 noviembre 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002389/WC500158593.pdf consultada 25 de septiembre 2015

³⁸ Ficha técnica o resumen de las características del producto, Herceptin anexo 1 de informe a la EMA.. Fecha última renovación agosto 2010 http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf consulta realizada el 25 de septiembre 2015

³⁹ Ficha técnica o resumen de las características del producto, Herceptin subcutáneo, anexo 1 de informe a la EMA. Última actualización. 28 agosto 2010 http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf consultada 25 de septiembre 2015

⁴⁰ Ficha técnica o resumen de las características del producto, Kadcylla. anexo 1 de informe a la EMA. Última actualización 15 noviembre 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002389/WC500158593.pdf consultada 25 de septiembre 2015

⁴¹ J Clin Oncol. 2002 Mar 1;20(5):1215-21. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. Seidman A¹, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, Murphy M, Stewart SJ, Keefe D.

⁴² Reporte “Pacientes con diagnóstico Cancer de mama”, Sistema información en salud de la EAPB objeto de estudio, septiembre 2015

⁴³ Reporte “pacientes usuarios de producto que contiene Trastuzumab”, Sistema de Registro de ordenes de servicios, de la EAPB objeto de estudio, reporte obtenido para la población con diagnóstico Cáncer de mama para el periodo enero 2014 a junio 2015

⁴⁴ Hoja de Cálculo en excel “Calculo Tamaño de Muestra” suministrado por el estadístico Jose Herney Lloreda, conteniendo tabla “Matriz de tamaños muestrales para diversos márgenes de error y niveles de confianza, al estimar una proporción en poblaciones finitas”. Cali, Noviembre 2015

⁴⁵ Informe del proceso de gestión de riesgos en salud de la EAPB, “Tablero prevalencias población GRO Cáncer” datos correspondientes al mes de septiembre de 2015. Consulta realizada en enero de 2016.

⁴⁶ Hoja de cálculo en Excel, “3-Captura de datos”, hoja “DinamPacientesCaMama”, tabla “Prevalencias cáncer de mama”. Rita Bautista, calculado en enero 28 de 2016.

⁴⁷ Cánceres poco comunes en la niñez – Cáncer de mama. Página web del Instituto Nacional del Cáncer, de los Institutos nacionales de salud de los Estados Unidos, NIH, http://www.cancer.gov/espanol/tipos/infantil/paciente/canceres-infantiles-poco-comunes-pdq#section/_71 actualización 3 de diciembre de 2015, consultada el 13 de febrero de 2015

⁴⁸ Página web Breastcancer. Factores de riesgo para cáncer mamario en hombres. http://www.breastcancer.org/es/sintomas/tipos/en_hombres/factores_de_riesgo. Consultada en 10/02/2016

⁴⁹ Ministerio de salud y Protección social, República de Colombia. Resolución 00247 de 2014, Registro de pacientes con cáncer.