



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**EVALUACIÓN COSTO-BENEFICIO DE LAPATINIB POSTERIOR A TERAPIA CON
TRASTUZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA AVANZADO HER-2
POSITIVO EN FUCAM A.C.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**

PRESENTA

VANADIS ARENAS ÁNGELES



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: IGNACIO CAMACHO ARROYO

VOCAL: HAIDÉE ÁLVAREZ ALCÁNTARA

SECRETARIO: BRENDA CARBAJAL SALDAÑA

1er. SUPLENTE: JESSICA LILIANA VARGAS NERI

2° SUPLENTE: MANUEL ESTEBAN ENRÍQUEZ VILLEDA

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

FUNDACIÓN CÁNCER DE MAMA, A. C.

ASESOR DEL TEMA:

Dra. Brenda Carbajal Saldaña

SUSTENTANTE:

Vanadis Arenas Ángeles

ÍNDICE

Resumen	4
1. Introducción	6
2. Marco teórico.....	9
2.1. Introducción a la Farmacoeconomía	9
2.1.1. <i>Variables en Farmacoeconomía</i>	10
2.2. Introducción al Cáncer de Mama	22
2.3. Alternativas en estudio.....	32
2.3.1. Trastuzumab [34]	32
2.3.2. Lapatinib [35].....	37
3. Planteamiento del problema	43
4. Justificación	44
5. Hipótesis	45
6. Objetivos	45
6.1. Objetivo general	45
6.2. Objetivos particulares.....	45
7. Diseño del Estudio	46
7.1. Sujetos del estudio.....	46
7.2. Diseño y variables de análisis	47
8. Resultados.....	54
8.1. Características de las pacientes	54
8.2. Estudio farmacoeconómico	56
8.3. Estudio de seguridad	60
8.4. Estudio de efectividad	62
9. Discusión	68
10. Conclusión	69

11.	Referencias.....	70
12.	Anexo: Hoja de Recolección de Datos.....	75

Resumen

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tumor más frecuente y la causa de muerte más común en mujeres que fallecen por neoplasia maligna y en México, a partir de 2006 el cáncer de mama ocupa el primer lugar de mortalidad por tumor maligno en las mujeres mayores de 25 años. A partir de 2007, el Seguro Popular (SP) incorporó el cáncer de mama al programa denominado de gastos catastróficos, el cual garantiza la atención gratuita de la enfermedad con tratamientos óptimos en todas sus etapas.

FUCAM en convenio con el SP ofreció la terapia con Lapatinib en algunas pacientes con cáncer de mamá metastásico que ya habían concluido con el tratamiento anti-HER2 indicado, pero requerían de otra alternativa para mantener la enfermedad bajo control; por lo que se decidió seleccionar a 100 pacientes con enfermedad metastásica de las cuales, 50 tomaron Lapatinib después de un año con Trastuzumab (alternativa A) y las otras 50 no tomaron ningún tratamiento anti-HER2 después del año con Trastuzumab (alternativa B); con el objetivo de determinar si la alternativa con Lapatinib es realmente eficaz se realizó una evaluación farmacoeconómica de tipo Costo-Beneficio, de seguridad con base en las RAM presentadas con cada alternativa y de efectividad con el análisis de las variables de Supervivencia Global (SG) e Intervalo Libre de Progresión (ILP).

Los resultados arrojaron que, desde la perspectiva del hospital, la alternativa A es 3.2 veces mayor en costos totales respecto a la alternativa B, sin embargo, ésta última también genera más gastos por concepto de cuidados paliativos lo que se traduce en menor calidad de vida respecto a la alternativa A. Además, como el Lapatinib es administrado por vía oral, requiere menos tiempo de atención por parte de enfermería que para la administración de una alternativa vía intravenosa.

Desde la perspectiva del paciente se analizaron los costos en pasajes y costos en pérdida de productividad (como ausencias al trabajo), se obtuvo que las pacientes con alternativa B gastaron 2 veces más en pasajes que las pacientes con alterativa A, ya que las primeras acudieron más veces a consultas médicas y aplicación de quimioterapia,

además de que requirieron de más estudios de laboratorio y gabinete para seguimiento de la enfermedad. En cuanto a la pérdida de productividad, la alternativa A es 1.5 veces menor a la alternativa B.

En seguridad, la alternativa B provocó mayores incidencias de RAM, 56%, en grados más severos que requirieron de hospitalización o de intervención médica urgente y la alternativa A solo tuvo el 34% de incidencias de RAM.

Los resultados en términos de efectividad describen que a pesar de que las pacientes progresan casi al mismo tiempo con ambas alternativas, el tratamiento con Lapatinib permitió que algunas pacientes lograran obtener la disminución de lesiones cancerosas o incluso la desaparición de éstas por un tiempo antes de progresar y que más de la mitad de las pacientes pudiera realizar sus actividades normales, ya que el estado funcional fue de 1 en la escala ECOG. Sin embargo, al suspender la terapia anti-HER2 la calidad de vida disminuye drásticamente hasta culminar en la muerte, la cual es mayor para la alternativa A.

En conclusión, la adición del Lapatinib después del tratamiento completo con Trastuzumab en la paciente oncológica etapa IV no es costo-beneficioso desde la perspectiva del hospital, ya que esta alternativa no presentó diferencias estadísticamente significativas respecto a no usar este medicamento desde el punto de vista del ILP y la SG. Sin embargo, desde la perspectiva del paciente se encontró un impacto positivo sobre los costos indirectos, directos no médicos y en el estado funcional de las pacientes, ya que la incidencia de RAM en las pacientes con Lapatinib fue menor y la productividad fue mayor en comparación con la alternativa B.

1. Introducción

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tumor más frecuente y la causa de muerte más común en mujeres que fallecen por neoplasia maligna. Se estima que cada año se diagnostican cerca de 1.67 millones de mujeres con cáncer de mama y 522,000 pacientes fallecen por esta enfermedad [1]. El control y la supervivencia varían de acuerdo con la población y la región donde esta neoplasia se presenta. En países pobres y en vías de desarrollo la supervivencia a 5 años es de 30% a 45%, en contraste con países plenamente desarrollados, donde es de 80%. En México, el cáncer de mama ha presentado un incremento tanto en las tasas de incidencia como en la mortalidad; esta última secundaria al diagnóstico tardío y la poca eficacia del programa de detección oportuna del cáncer. En cuanto a la situación actual del cáncer de mama en México, a partir de 2006 éste ocupa el primer lugar de mortalidad por tumor maligno en las mujeres mayores de 25 años; en el año 2010 la tasa estandarizada de mortalidad fue de 18.7 por 100 mil mujeres de 25 y más años, lo que representa un incremento del 49.5% en las últimas dos décadas [2].

A partir de 2007, el Seguro Popular (SP) incorporó el cáncer de mama al programa denominado de gastos catastróficos, el cual garantiza la atención gratuita de la enfermedad con tratamientos óptimos en todas sus etapas. En una muestra de más de 10 mil casos con diagnóstico y tratamiento bajo el esquema del SP atendidos en el INCan y el FUCAM (Ciudad de México), así como en el ISSEMyM (Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios Toluca) [3], se identificó un promedio de edad al momento del diagnóstico de 52.5 años y 32% de pacientes con comorbilidades (hipertensión 21%, diabetes 12.1% y fumadoras activas 4%). El tamaño del tumor en esta población al momento del diagnóstico tuvo una mediana de 3 cm. El porcentaje promedio de diagnósticos, de acuerdo con la etapa clínica, de una muestra representativa de mujeres con cáncer de mama tratadas por el Seguro Popular en FUCAM, resultó que el 45% del total se diagnosticaron en estadios avanzados III y IV [2]. Es importante mencionar que este porcentaje se ha mantenido prácticamente sin cambios de 2007 a 2015 (el periodo de este análisis), con lo que se concluye que, si bien

el acceso universal al tratamiento es eficiente, todavía no se ha logrado mejorar la detección temprana, lo que representa un pendiente histórico de salud pública para el mejor control de esta enfermedad.

Hay varios tipos de cáncer de mama. Los más comunes son los carcinomas, es decir, un cáncer que comienza en la capa de revestimiento (células epiteliales) de la mama y pueden ser ductales (origina en los conductos mamarios) o lobulares (en las glándulas mamarias). A su vez, pueden ser carcinomas in situ o invasivo/infiltrante. El carcinoma in situ se limita a la capa de células donde comenzó, mientras que el infiltrante es aquel que ha crecido más allá de la capa de células donde se originó [4].

Los cuatro fenotipos moleculares del cáncer de mama: luminal, con sobreexpresión de receptores HER-2, fenotipo basal y *normal breast-like*. Los receptores hormonales (de estrógenos y progesterona) y la sobreexpresión de la proteína HER-2 son factores pronósticos y predictivos indispensables en cáncer de mama, por lo que estos marcadores deben realizarse en todas las pacientes con este diagnóstico. En población mexicana la frecuencia en promedio de subgrupos definidos por estos marcadores es la siguiente: Receptores hormonales positivos de 60 a 65%, HER-2 positivos alrededor del 20%, y triples negativos entre 16 y 23%. [2] [5]

El tratamiento del cáncer mamario, aún en etapas tempranas, es complejo y requiere la participación de un equipo multidisciplinario para poder ofrecerles a las pacientes con ese diagnóstico un tratamiento óptimo. Existen cuatro etapas clínicas que están en función del tamaño y extensión del tumor: etapas I, II, III y IV.

Las opciones de tratamiento actuales varían según si el tumor es positivo para receptores hormonales (estrógeno y / o progesterona-positivo) y si el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2) está o no expresado (es decir, HER-2- positivo). En la actualidad, no hay otros marcadores predictivos validados para terapias dirigidas específicas moleculares en el cáncer de mama.

Los estadios I y II se consideran operables y el tratamiento sistémico a considerar es el llamado adyuvante; se le llama adyuvancia a todo tratamiento antineoplásico administrado después de un tratamiento quirúrgico; sus objetivos son prolongar el

periodo libre de enfermedad, reducir las recurrencias locales y sistémicas, y aumentar la supervivencia global [6].

Para las etapas II y III incluyendo el localmente avanzado se recomienda el tratamiento neoadyuvante, el término neoadyuvancia se refiere al tratamiento sistémico inicial o primario que se administra antes de uno radical (cirugía o radioterapia). El tratamiento habitualmente incluye quimioterapia neoadyuvante y Trastuzumab en tumores HER-2 neu positivos; cirugía, radioterapia y a la postre hormonoterapia en caso de cáncer de mama con receptores hormonales positivos [7]. Las ventajas de la quimioterapia neoadyuvante son incrementar las posibilidades de cirugía conservadora y conocer la respuesta patológica al tratamiento, ya que la respuesta patológica completa (RPC) se asocia a un mejor pronóstico.

El cáncer de mama metastásico es una enfermedad heterogénea, hasta el momento incurable, con manifestaciones clínicas variables. Su tratamiento depende del sitio y número de metástasis, así como de las características de la paciente, el fenotipo tumoral y la sensibilidad o resistencia a los tratamientos médicos oncológicos previos. En esta etapa la enfermedad no es curable; sin embargo, la introducción de novedosos y más eficaces tratamientos sistémicos se ha observado en las dos últimas décadas una mejoría en la supervivencia [8] [9]. Las metas del tratamiento en el cáncer mamario metastásico son:

1. Prolongar el intervalo libre de progresión y la supervivencia global.
2. Paliar los síntomas relacionados con la enfermedad.
3. Mantener una adecuada calidad de vida con buen estado funcional.

Actualmente en México no se tiene ningún tipo de estudio farmacoeconómico para la terapia Trastuzumab-Lapatinib que demuestre la efectividad de dicho tratamiento en la paciente oncológica avanzada, por lo que se considera conveniente realizar un estudio en torno al impacto tanto económico como en salud de la terapia secuencial Trastuzumab-Lapatinib a través de un cuestionario que permita indagar tanto en las características clínicas como en los costos de recursos sanitarios de estas pacientes.

2. Marco teórico

2.1. Introducción a la Farmacoeconomía

Distintas presiones económicas han acelerado el desarrollo de los métodos de evaluación de los resultados de los cuidados médicos en relación con sus costos. En estos análisis entran en juego aspectos clínicos, farmacológicos, epidemiológicos, económicos y administrativos. La determinación de los recursos consumidos y/o el grado de sustitución de los existentes por nuevos tratamientos frente a los resultados en salud alcanzados como resultado de un nuevo medicamento o de una nueva intervención terapéutica, deriva de una compleja evaluación clínico-económica del impacto clínico y económico global que produce en el sistema de salud. La agudeza, precisión y exactitud con que se realice, serán las claves para toma de decisiones correctas de un alto impacto positivo en la sociedad.

La Farmacoeconomía es una disciplina que evalúa el valor global de productos farmacéuticos, servicios y programas relacionados a cuidados en salud, con el fin de optimizar la asignación de recursos. Esta área involucra a expertos en economía de la salud, análisis de riesgos, evaluación de tecnologías, evaluación clínica, epidemiología e investigación en servicios sanitarios. En resumen, estudia la relación que existe entre los recursos utilizados en una actividad concreta y los resultados que de ella se obtienen; los médicos y otros responsables de la toma de decisiones pueden utilizar estos métodos para evaluar y comparar los costos totales de las opciones de tratamiento y los resultados asociados con estas opciones [10].

Los diseños económicos básicos pueden ser análisis retrospectivos o prospectivos de los ensayos clínicos, análisis retrospectivos de poblaciones específicas de pacientes; análisis de bases de datos de instituciones sanitarias públicas o privadas que describen la experiencia de una población específica de pacientes definida por la institución y modelos analíticos de decisión que predicen la efectividad de las terapéuticas utilizando

datos clínicos existentes. Cada uno de ellos puede ser usado de manera aislada o como componente de una evaluación clínico-económica global.

2.1.1. Variables en Farmacoeconomía

Los **costos** [11] se pueden definir como todo aquello que supone un precio para el que incurre en él. Principalmente, los costos son de tipo monetario, pero no tiene por qué ser así siempre pues el sacrificio está asociado a que la utilización de un recurso en un ámbito determinado implica que el mismo no podrá ya emplearse en otro diferente: ese es el precio que debemos pagar por su uso. De esta idea nace el concepto de costo de oportunidad que es el valor de la opción a la que se renuncia por elegir otra diferente. Atendiendo al tipo de recurso utilizado, los costos pueden clasificarse en varios tipos:

- I. **Costos directos**, usualmente están asociados a transacciones monetarias generadas por y/o para la detección, prevención, tratamiento de una enfermedad y/o rehabilitación de un paciente. Ejemplos:
 - i. Honorarios de los profesionales médicos,
 - ii. Costos de estudios de diagnóstico,
 - iii. Costo de medicamentos,
 - iv. Costos de hospitalización, etc.

Este tipo de costos suelen ser afrontados por los sistemas de salud, sean estatales o privados, y por los pacientes y/o sus familiares.

Estos costos pueden dividirse en *variables* o *fijos*.

- II. **Costos directos no médicos**, son aquellos relacionados con la enfermedad o a la necesidad de atención médica y que se encuentran fuera del circuito médico-asistencial. Estos costos son usualmente costeados por el enfermo o sus familiares. Ejemplos:
 - a. Costo del transporte hacia el hospital o consultorio médico,
 - b. Costo de ropa especial por la enfermedad,
 - c. Reducciones de productividad laboral.
 - d. Adquisición de dispositivos y utensilios necesarios, etc.

- III. Los **costos indirectos** no se originan en transacciones de bienes o servicios, éstos incluyen las pérdidas producidas por la enfermedad, discapacidad o muerte. El costo indirecto de una enfermedad se calcula por la pérdida de la productividad en la que incurren los pacientes y sus familiares a causa de ésta.

- IV. Los **costos intangibles**, que no se pueden cuantificar en valores monetarios, son los que derivan del dolor, del sufrimiento y de la pesadumbre. Estos costos resultan de la enfermedad médica misma y de los servicios del cuidado de la salud usados para tratar la enfermedad. Estos son difíciles de mensurar como parte de un estudio farmacoeconómico, aunque ellos son claramente considerados por los clínicos y los pacientes al considerar los potenciales tratamientos alternativos.

Hay dos aspectos fundamentales que modulan los costos,

- La **perspectiva** o punto de vista del análisis: un recurso será relevante o no, es decir, supondrá un sacrificio o no, en función del escalón del sistema de salud en el que se sitúe el análisis. La teoría económica convencional sugiere que la perspectiva más apropiada e integral es la de la sociedad, la cual incluye costos para el seguro, para el paciente, para el proveedor o institución, otros costos del sector y costos indirectos debido a la pérdida de productividad. Sin embargo, esta perspectiva no es la más común en la literatura porque es difícil y lleva mucho tiempo estimar todos estos costos.

Las perspectivas más comunes utilizadas en los estudios farmacoeconómico son la perspectiva de la institución o proveedor (hospital o clínica), el pagador (plan de seguro privado) y del paciente.

- El **horizonte temporal** del análisis, es decir, el periodo de tiempo en el que establecemos la utilización de recursos y los beneficios obtenidos por una tecnología determinada. Solo es preciso abarcar un tiempo en el que se recojan todos los costos y beneficios relevantes. El concepto, por el que los beneficios se prefieren en tiempo inmediato mientras que los costos se desean en el largo plazo, justifica que haya que minusvalorar cualquier costo o resultado que no se

produzca de manera inmediata. Para efectuar dicho ajuste, se recurre a la aplicación de una tasa de descuento tanto a los costos como a los resultados, otorgando más valor cuanto más cerca se originan y reduciéndolo al alejarse en el tiempo.

Los resultados, son cualquier consecuencia generada a partir de la utilización de unos recursos determinados en una intervención. Se pueden clasificar los resultados obtenidos en dos grandes tipos:

- **Resultados sanitarios**, que son los que están asociados con el tiempo de supervivencia del paciente. La unidad de medida serán los años de vida ganados o las medidas alternativas, denominadas subrogadas. Éstas siempre deberán ser variables que hayan demostrado una relación directa con el resultado final.
- **Resultados no sanitarios**, que tienen en cuenta también el bienestar o calidad de vida percibida por el paciente. Se puede cuantificar un periodo de tiempo vivido por el paciente, modulándolo por su calidad de vida. El resultado de esta nueva unidad de calidad de vida relacionada con la salud es el Año de Vida Ajustado a Calidad o AVAC.

2.1.2. *Parámetros finales en Farmacoeconomía*

- **Proporción costo-efectividad incremental**

En evaluación económica el aspecto más importante para elaborar decisiones racionales es la ganancia en el resultado que tiene lugar si en un proceso se utiliza una unidad adicional de capital o la estimación del incremento de recursos necesarios para obtener una unidad adicional de resultado. Representa el costo que el decisor habrá de pagar más por incrementar la efectividad en una unidad. Se cuantifica mediante un valor medio más una medida de dispersión, como el intervalo de confianza.

El parámetro que define el resultado final mencionado en un análisis económico de tecnologías sanitarias se denomina ratio coste efectividad incrementada (RCEI), calculado como:

$$RCEI = \frac{C_n - C_c}{R_n - R_c}$$

Donde C es el costo, R el resultado y los subíndices n y c indican la asociación con las intervenciones nuevas y de comparación respectivamente.

La decisión final para la aceptación o no de una nueva tecnología respecto de otra se realiza comparando el RCEI estimado con un denominado umbral de eficiencia, de manera que, si el parámetro estimado es inferior a dicho umbral, la nueva intervención sería considerada como más eficiente que la de comparación y viceversa.

➤ **Beneficio neto incremental monetario**

El beneficio neto incremental monetario (BNIm) se calcula con

$$BNIm = D(R_n - R_c) - (C_n - C_c)$$

Donde D es la decisión por pagar y el resto presenta el mismo significado explicado anteriormente

Mediante esta estimación se determina si el resultado incremental obtenido, transformado en unidades monetarias mediante el producto por la disposición a pagar, es superior o no al incremento del costo preciso para obtenerlos. Así pues, si en términos monetarios se obtiene más valor por el resultado obtenido que lo que se hubiera pagado por ello la nueva tecnología, se consideraría eficiente respecto de la comparación y viceversa. Es posible obtener la curva de probabilidad de aceptabilidad de costo-efectividad, la cual es de gran utilidad para la toma de decisiones.

2.1.3. Análisis farmacoeconómicos

➤ Análisis Costo-Efectividad (ACE)

Es el más habitual en Farmacoeconomía, los resultados se miden en unidades clínicas (número de vidas salvadas, discapacidades o complicaciones evitadas, enfermedades curadas, años de vida prolongados o resultados clínicos intermedios como un cambio porcentual en los niveles de colesterol) y los costos, en monetarias; el resultado se expresa como RCEI [12].

La principal ventaja de este enfoque es que los resultados son más fáciles de cuantificar para los profesionales de la salud puesto que estos resultados se recopilan rutinariamente en ensayos clínicos y en la práctica clínica. Una desventaja de este tipo de análisis es que las alternativas con diferentes tipos de resultados no se pueden comparar entre sí. [13]

Por último, ACE puede estimar los costos adicionales asociados con cada unidad de resultado, pero quien finalmente decide si la alternativa es “rentable” o no es el paciente o el médico debido a que no se asigna una cantidad monetaria a los resultados clínicos.

➤ Análisis Costo-Utilidad (ACU)

Los resultados se expresan en forma de AVAC (Año de Vida Ajustado a Calidad), mientras que los costos permanecen como unidades monetarias, se expresa como ratio costo-utilidad incremental (RCUI), estimado mediante,

$$RCUI = \frac{C_n - C_c}{U_n - U_c}$$

siendo U el número de AVAC obtenidos en cada estrategia. [12]

Entonces, una “utilidad” es una medida de valor resultante de las preferencias de los pacientes o de la sociedad por su estado de salud o por el resultado global de

una intervención médica. En este sentido, los individuos podrán asignar un valor a distintos estados de salud y determinar la cantidad de dinero que estarían dispuestos a pagar en función de la mejoría que se podría obtener. De esta manera estos estudios pueden evaluar si los individuos quieren vivir más tiempo con un estado más pobre de salud, o elegir un tratamiento que mejore el estado de su salud pero que no prolongue su vida.

La principal desventaja de ACU es que no hay consenso sobre cómo medir estos pesos de utilidad, y son más una “estimación aproximada” que una medida precisa. Algunos investigadores consideran ACU como un subconjunto de ACE. [13]

➤ **Análisis Costo-Beneficio (ACB)**

Las raíces teóricas del ACB provienen de la economía del bienestar. La economía del bienestar se utiliza para ayudar a tomar decisiones con respecto a las políticas públicas mediante la incorporación de preferencias y valores individuales para mejorar el bienestar social a la vez que se equilibra el uso efectivo de los recursos. El primero uso de ACB en la atención médica se remonta a la década de 1960. En 1961, Weisbrod evaluó los costos y beneficios de un programa de vacunación para niños en el que los beneficios del programa se monetizaban mediante el uso de salarios para valorar la pérdida de productividad y la reducción de la supervivencia. [Rascati]

Los costos y los resultados se expresan en unidades monetarias, el resultado se expresa como cociente o como diferencia entre beneficios y costos. Estas mediciones son utilizadas para determinar tanto: (1) la relación entre las unidades monetarias ahorradas como, (2) el ahorro neto (si los beneficios son mayores que los costos) o el costo neto. Para aquellas intervenciones mayores a un año, debe incluirse una tasa de descuento para el análisis de tanto los costos como los beneficios. La falta de inclusión de tasa de descuento puede dar origen a resultados erróneos. Una de las mayores dificultades del análisis Costo-Beneficio

es el requerimiento de expresar ambos términos de la comparación en unidades monetarias.

La medición de los costos y beneficios en términos monetarios tiene dos ventajas principales: (1) los médicos y otros responsables de la toma de decisiones pueden determinar si los beneficios de un programa o intervención superan los costos de implementación, (2) los médicos y otros responsables de la toma de decisiones pueden comparar múltiples programas o intervenciones con resultados similares o no relacionados.

La principal desventaja de ACB es que es difícil asignar un valor monetario a los resultados de salud. Existen diferentes métodos utilizados para estimar el valor de los resultados de salud, y de forma similar a la medición de las utilidades, los diferentes métodos de medición pueden generar diferentes estimaciones, y estas estimaciones pueden ser imprecisas.

➤ **Minimización de costos (AMC)**

En el peculiar caso que dos alternativas ofrezcan el mismo resultado (esta equivalencia debe estar demostrado generalmente mediante estudios randomizados, doble ciego y controlados), el análisis quedaría reducido a la mera comparación de los costos de ambas, en cuyo caso se elegirá aquella que presentara menores costos.

La ventaja de este método también es su desventaja puesto que el tipo de intervenciones que se pueden evaluar con AMC puede ser limitado. Algunos sostienen que si los resultados no se “miden” sino que se supone que son los mismos, se considera que el estudio es un análisis de costos y, por lo tanto, no es un análisis farmacoeconómico completo.

➤ **Otros tipos de análisis**

En la literatura se pueden encontrar otros tipos de análisis que implican la medición de los costos, los cuales son: el análisis costo-consecuencia (ACC) y análisis del costo de la enfermedad (COE).

El ACC solo presenta una lista de costos y una lista de varios resultados, sin cálculos directos ni comparaciones.

El COE determina la carga económica total (incluida la prevención, el tratamiento, las pérdidas causadas por la morbilidad y la mortalidad, etc.) de una enfermedad en particular. Los costos incluidos en este método se clasifican en dos categorías: (1) costos directos o costos asociados a proporcionar tratamiento o prevención y (2) costos indirectos o costos atribuibles a la pérdida de productividad de los pacientes con esa enfermedad o condición. Los estudios COE se utilizan para indicar la magnitud de los recursos necesarios para una enfermedad o condición específica, y se pueden usar para comparar el impacto económico de una enfermedad con otra o el impacto económico de una enfermedad entre un país y otro. Estas estimaciones a veces son utilizadas por las empresas farmacéuticas para determinar el potencial de mercado de un nuevo producto o por los pagadores para establecer prioridades para el reembolso.

Tabla 1. Resumen de los tipos de análisis económicos en salud.

Análisis	Costos	Resultados
Costo-Efectividad	Unidades monetarias	Unidades clínicas
Costo-Utilidad	Unidades monetarias	AVAC
Costo-Beneficio	Unidades monetarias	Unidades monetarias
Minimización de costos	Unidades monetarias	Se asumen iguales

2.1.4. Metodología del análisis Costo-Beneficio

A continuación, se enumeran los pasos para conducir un ACB [13]:

1. Determinar el tipo de programa o intervención que se considerará.
2. Identificar alternativas; en muchos casos, la alternativa es “no hacer nada” y en otros la alternativa podría ser implementar un programa similar que sea más pequeño o grande en escala o implementar un programa diferente.
3. Identificar los costos y los beneficios. ACB puede incorporar tan solo una o más categorías de beneficios.
4. Determinar la perspectiva del estudio, debido a su enfoque en el bienestar social y político, los economistas recomiendan la incorporación de beneficios indirectos (productividad) o intangibles desde una perspectiva social.

En términos generales existen tres métodos para asignar un valor monetario a beneficios de salud: capital humano, preferencias reveladas y disposición de pago o valoraciones de contingencia.

Cuando se utiliza el **método de capital humano (CH)**, los beneficios se cuantifican en relación con el cambio o mejora de la capacidad en la productividad de los individuos medida por ingresos económicos asociados a esa productividad. Hay dos componentes básicos para calcular el capital humano: la tasa de salario y el tiempo perdido (días o años) debido a una enfermedad. Debido a que el enfoque del capital humano se basa en los salarios, es necesario tener una estimación de los ingresos.

Se calculará una tasa salarial anual para un programa o intervención que reduciría la discapacidad a largo plazo o la muerte. Y se calculará una tasa de salario diario para un programa o intervención dirigida a una enfermedad aguda o crónica con discapacidad a corto plazo. Si se calcula una tasa salarial anual, se debe realizar una evaluación de la cantidad de años perdidos debido a una enfermedad. Si se

calcula una tasa de salario diario, se debe calcular una evaluación del número de días perdidos por enfermedad; los días perdidos debido a una enfermedad pueden clasificarse en cuatro grupos: día de trabajo perdido, día perdido en cuidado de la casa (amas de casa), días de actividad restringida, tiempo perdido por cuidar al enfermo.

Medir los beneficios indirectos utilizando el enfoque CH tiene varias ventajas; es bastante sencillo y fácil de medir, las estimaciones de ingresos pueden obtenerse o estimarse a partir de fuentes disponibles públicamente y los días perdidos por la enfermedad pueden obtenerse fácilmente del paciente u otra fuente secundaria. El enfoque de CH también tiene varias desventajas, la principal es el sesgo cuando se trata de ciertos grupos específicos como en los casos de personas desempleadas, niños y personas mayores desempleadas, pues se supone que, si una persona no está trabajando, tiene poco o ningún beneficio económico. La suposición de que el valor de los beneficios para la salud es igual a la productividad económica también puede ser sesgada, ya que las ganancias para algunas personas pueden no ser igual al valor de sus gastos.

El método de la disposición a pagar (DAP) determina cuanto están dispuestos a pagar las personas para reducir las posibilidades de un resultado de salud adverso, incorpora las preferencias del paciente y los beneficios intangibles, como las diferencias en la calidad de vida. La valoración contingente (CV), en la que se le pide al encuestado que valore un mercado contingente o hipotético, es un método directo que se utiliza para obtener los valores en pesos o las cantidades de la DAP. Los valores de DAP se pueden recopilar a través de entrevistas cara a cara, correo o teléfono. Para obtener los valores de DAP, a los encuestados se les presenta un escenario hipotético que describe los beneficios de una intervención de atención médica particular. Luego se les pide a los encuestados que valoren la intervención de atención médica en una cantidad en pesos, porcentaje de ingresos o prima de atención médica. La medición de DAP utilizando el método CV debe incluir dos elementos generales, un escenario hipotético y un vehículo de licitación.

Después de que el programa o la intervención se haya descrito adecuadamente, a los encuestados se les pide que hagan una “oferta” o que pongan un valor en el programa o la intervención. Las ofertas se pueden obtener a través de una variedad de formatos, como preguntas abiertas, preguntas cerradas, juego de apuestas o una tarjeta de pago (lista de posibles cantidades de DAP).

La principal ventaja del enfoque DAP es que es un método para colocar un valor monetario a los beneficios intangibles y también se basa en la teoría económica del bienestar, que incorpora las preferencias y la elección del paciente. Muchos críticos cuestionan la validez de las respuestas de la DAP debido a los diversos métodos utilizados para obtener los valores monetarios, así como la naturaleza hipotética del beneficio de atención médica.

5. Calcular los resultados del análisis, estos resultados deben presentarse de manera que ayuden a los responsables de la toma de decisiones a comprender el valor del programa o intervención. El ACB se puede presentar en tres formatos: cálculo de beneficios netos, relación beneficio-costos y tasa interna de rendimiento. Al evaluar las intervenciones, es importante evaluar el método utilizado. Otro tema que considerar al elegir un método para mostrar los resultados es el horizonte temporal del proyecto.

- Cálculo del beneficio o costo netos, presenta la diferencia entre los costos totales y los beneficios.

$$BN = BT - CT$$

$$CN = CT - BT$$

Las intervenciones se considerarán costo-beneficiosas si

$$BN > 0 \quad o \quad CN < 0$$

- Cálculo de la relación beneficio-costo o costo-beneficio, se suman todos los beneficios y costos y se expresan como una relación beneficio-costo, las reglas de decisión son:

$$\frac{B}{C} > 1, \text{programa o tratamiento beneficioso}$$

$$\frac{B}{C} = 1, \text{beneficios y costos iguales}$$

$$\frac{B}{C} < 1, \text{programa o tratamiento no beneficioso}$$

- Tasa interna de rendimiento (TIR), el objetivo es encontrar la tasa que iguale el valor actual de los beneficios con el valor actual de los costos para después compararla con una tasa de “obstáculo” o de rentabilidad específica. La regla de decisión es aceptar todos los proyectos con una TIR mayor a la tasa obstáculo, ya que significa que el proyecto puede generar una mayor tasa de rentabilidad en comparación con otra alternativa.

2.2. Introducción al Cáncer de Mama

El cáncer de mama es el crecimiento incontrolado y anormal de tejido mamario maligno que afecta predominantemente a mujeres. Aunque frecuentemente se conoce como una enfermedad homogénea, el cáncer de mama ha sido reconocido como una enfermedad biológicamente heterogénea con varios subgrupos, incluyendo aquellos con diferentes estadios y tipos de la enfermedad [4].

El diagnóstico de cáncer de mama requiere de evaluación histológica. Las características típicas del cáncer de mama invasivo se repasan abajo.

2.2.1. Signos y síntomas

En algunos países con programas de cribado de cáncer de mama establecidos, la mayoría de las pacientes no presentan síntomas debido a que se diagnostica de forma temprana con una mamografía anormal. Sin embargo, hasta el 15% de las mujeres son diagnosticadas con cáncer de mama debido a la presencia de una masa de mama que no es detectada en mamografía (enfermedad mamográficamente oculta), y otro 30% con tumor en la mama en el intervalo entre cada mamografía (cánceres de intervalo) [14]. Además, las mujeres sin acceso a detección por mamografías y las mujeres jóvenes menores de 40 años que no pueden ser sometidas a mamografías de rutina de detección pueden presentar un tumor en la mama y/o a nivel axilar con o sin cambios en la piel.

Las características "clásicas" de una lesión cancerosa incluyen una lesión dominante dura, inmóvil, sola con bordes irregulares. Sin embargo, estas características no pueden ser confiables para distinguir un tumor benigno de un tumor maligno.

Los signos de la enfermedad loco-regional más avanzada incluyen adenopatía axilar (que sugiere enfermedad loco-regional), o signos tales como eritema, engrosamiento u hoyuelos en la piel que lo recubre (peau d ' Orange), lo que sugiere cáncer de mama inflamatorio de la piel.

Los síntomas de cáncer de mama metastásico dependen de los órganos involucrados, con los sitios más comunes de participación siendo el hueso (por ejemplo, dolor de espalda o piernas), hígado (dolor abdominal, náuseas, ictericia) y pulmones (por ejemplo, dificultad para respirar o tos).

2.2.2. Patología

Hay varios tipos histológicos del carcinoma de mama que difieren en su aspecto microscópico y comportamiento biológico. Los tipos más comunes de histológicos del carcinoma epitelial de mama son:

➤ **Carcinoma ductal infiltrante**

Son el tipo más común de cáncer de mama invasor, son responsables de 70 a 80% de las lesiones invasoras. Estas lesiones se caracterizan por cordones y nidos de células con cantidades variables de formación en la glándula y características citológicas que van desde grado bajo y grado alto.

➤ **Carcinoma lobulillar infiltrante**

Comprenden alrededor del 8% de los cánceres de mama invasores. Microscópicamente, se caracterizan por pequeñas células que insidiosamente infiltran el estroma mamario y el tejido adiposo individualmente y en forma de ordenada.

➤ **Carcinoma ductal/lobulillar mezclado**

Un aspecto histológico mixto que comprende características ductales y lobulillares se define como un carcinoma infiltrante mixto. Estos comprenden el 7% de los cánceres de mama invasores.

Otros tipos histológicos de cáncer de mama son los carcinomas metaplásicos, mucinosos, tubulares, medulares y papilares. Juntos representan menos del 5% de los cánceres invasores.

Subtipos moleculares

Basado en perfiles de expresión génica, se han identificado los siguientes subtipos moleculares:

➤ **Subtipos luminales**

Los subtipos luminales se caracterizan como luminal A y luminal B.

Son los subtipos más comunes de cáncer de mama y la mayoría de los cánceres de mama Receptores Hormonales-positivos. El nombre "luminal" deriva de la similitud en la expresión génica entre estos tumores y el epitelio luminal de la mama. Por lo general expresan citoqueratinas 8 y 18.

➤ **HER-2-enriquecido**

El receptor al factor de crecimiento epidérmico humano subtipo 2 (HER-2) enriquecido ocupa el 10 a 15% de los cánceres de mama y se caracteriza por la alta expresión de genes HER-2 y de una alta proliferación y baja expresión del gen luminal y basal. Estos tumores son a menudo RE y RP negativos.

Sólo la mitad del cáncer de mama HER-2 positivos tiene relación clínica con los que son HER-2 enriquecidos en los perfiles moleculares; la otra mitad puede incluir cualquier subtipo molecular, pero sobre todo se compone de los subtipos luminales positivos para HER-2.

➤ **Subtipo basal**

La mayoría de estos tumores cae bajo la categoría de los cánceres de mama triple negativo porque son estrógeno (RE), progesterona (RP) y HER-2 negativo.

La mama puede dar lugar a otras patologías malignas de cáncer de mama primario. Estos tumores raros incluyen sarcoma, enfermedad de Paget, tumor de phyllodes y linfoma. Una biopsia es necesaria para distinguir los tumores de cáncer de mama primario.

Prueba de receptores de Cáncer de mama

En el cáncer de mama recién diagnosticado se debe determinar la expresión de receptores de estrógenos (RE) y la expresión del receptor de progesterona (RP) y para la sobreexpresión de receptores del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER-2). Esta información es fundamental para fines pronósticos y terapéuticos.

RE y RP son factores de pronóstico para el cáncer de mama invasor sobre todo en los primeros cinco años tras el diagnóstico inicial. Además, los pacientes que son RE o RP positivo son candidatos a hormonoterapia como tratamiento adyuvante o neoadyuvante. La positividad de RH (receptores hormonales) se define por inmunohistoquímica (IHQ) para RE y RP en más del 1% de las células tumorales.

HER-2 la Sobreexpresión de HER-2 está presente en 20% de las pacientes y es un predictor de respuesta para aquellas que se beneficiarán de la terapia dirigida contra HER-2. La Sobreexpresión de HER-2 se detecta por la coloración de membrana intensa uniforme de > 30% de las células del tumor invasivo (IHC 3+) o la presencia de la amplificación del gen HER-2 por hibridación fluorescente in situ (FISH) definidas por el índice FISH (HER-2/CEP17) ≥ 2.0 o número de copias HER-2 ≥ 6.0 .

El cáncer de mama se puede clasificar en diferentes subtipos de acuerdo con la expresión o no expresión de RE, RP y HER-2 [15,16]. Las proporciones de los cánceres de mama con fenotipos diferentes receptores se evaluaron en un estudio de 61.309 casos diagnosticados entre 1999 y 2004 [15]:

- Cáncer RH positivos (RE o RP) compuesto por la mayoría de los casos (n= 48.851 casos, 80%).
- Sobre expresión de HER-2 en 23% (n = 13.921). De éstos, 67 y 32% fueron RH positivos y negativos, respectivamente.
- Cáncer Triple negativo: RE, RP y HER-2 negativos comprende el 13% (n = 8022).

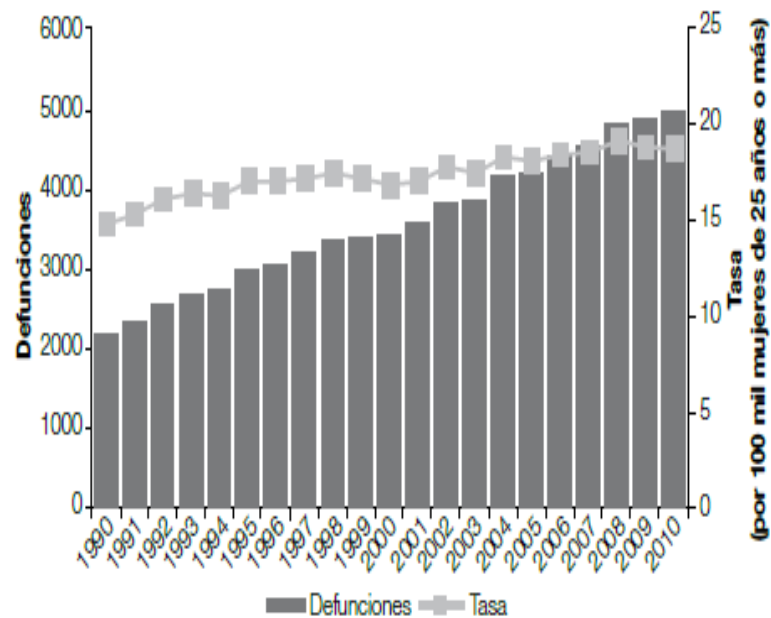
3.3.3. Epidemiología

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer en el ámbito mundial con cerca de 500 mil decesos cada año, de las cuales el 70% ocurre en países en desarrollo (2).

En cuanto a la situación actual del cáncer de mama en México, a partir de 2006 éste ocupa el primer lugar de mortalidad por tumor maligno en las mujeres mayores de 25 años de acuerdo con la figura 1. Además, se observa que la tasa de mortalidad por cáncer de mama se ha incrementado en casi 50% en las últimas dos décadas (2).

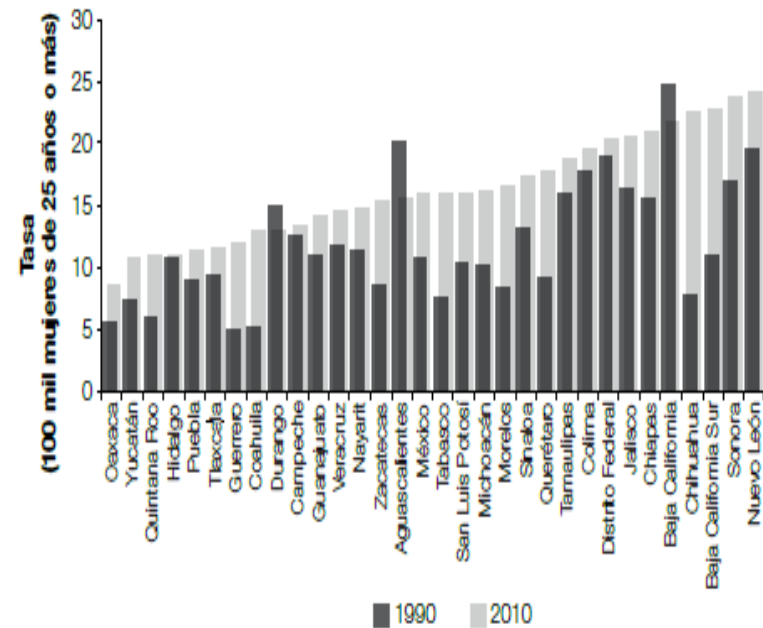
En la figura 2, se observa que la mortalidad por área geográfica muestra diferencias notorias por entidad federativa, con las tasas más altas en los estados del centro y norte. Seis estados concentraron la mitad de las muertes por cáncer de mama en 2010: Ciudad de México (13.4%), Estado de México (12.4%), Jalisco (8.2%), Veracruz (6.4%), Nuevo León (6%) y Guanajuato (3.8%) (2).

De un compilado de los casos reportados al Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) abarcando el periodo de 1993 a 2002, se reportaron 767,464 nuevos casos de cáncer en general, de los cuales 83,579 fueron de cáncer de mama (11% del total). El mayor número de casos correspondió a los estados del norte del país (31%), seguidos por los del centro (21%) y la parte sur de la República Mexicana (14%). La ciudad de México, por contar con mayor infraestructura hospitalaria oncológica y tener los centros de referencia nacional, mostró cifras superiores (34%). En el último informe del RHNM, en 2011 se informaron 13.648 casos y se reportaron 5142 muertes por cáncer de mama en México.



Fuente: CENIDSP/INSP. Base de datos de defunciones generales 1990-2010

Figura 1 Tasas estandarizadas con la población femenina mundial de 25 años o más.



Fuente: CENIDSP/INSP. Base de datos de defunciones generales, 1990 y 2010

Figura 2 Tasas estandarizadas con la población femenina mundial de 25 años o más.

El porcentaje promedio de diagnósticos, de acuerdo con la etapa clínica, de una muestra representativa de mujeres con cáncer de mama tratadas por el Seguro Popular en una institución de la Ciudad de México (IEM-FUCAM) se muestra en la tabla 1, donde se puede observar que 45% del total se diagnosticaron en estadios III y IV.

Tabla 1 Mujeres con cáncer de mama 2008-2014 tratadas en el IEM-FUCAM (N = 3767).

Etapa clínica	No. Casos	%
0	167	4.4
I	547	14.5
II	1354	35.9
IIA	753	19.9
IIB	601	15.9
III	1334	35.4
IIIA	636	16.8
IIIB	505	13.4
IIIC	193	5.1
IV	365	9.6
TOTAL	3767	100

En México, el cáncer de mama se diagnostica en promedio a los 53 años, lo que representa casi una década menor en comparación con los Estados Unidos de América (EUA), Canadá y algunos países de Europa, en donde el promedio está alrededor de los 60 años. Hasta 11% de las mujeres mexicanas diagnosticadas con cáncer de mama son menores de 40 años, lo cual representa una proporción significativamente mayor que en países desarrollados.

El cáncer de mama es la principal causa de muerte relacionada con cáncer en mujeres de 45 años o menores y la tasa de supervivencia para este grupo es más baja comparada con su contraparte de mayor edad.

En resumen, el cáncer mamario se ha convertido para México en un problema creciente de salud pública. Tanto la mortalidad como el número de casos nuevos que se presentan cada año, se han incrementado paulatinamente, siendo impostergable el control de los

factores de riesgo conocidos y la implementación de un programa de detección organizado que incluya la garantía de calidad en todos los procesos, desde la detección hasta el tratamiento y seguimiento de las pacientes.

3.3.4. Tratamiento sistémico para el cáncer de mama metastásico con HER-2 positivo.

Aproximadamente el 20% de los cánceres de mama sobreexpresan el receptor HER-2, un receptor del factor de crecimiento epidérmico glicoproteico transmembranal (EGFR) con actividad tirosina quinasa. Históricamente, la sobreexpresión de este receptor se asoció con un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad y un peor pronóstico general.

Las terapias que se dirigen a HER-2 se han convertido en agentes importantes en el tratamiento del cáncer de mama metastásico y han alterado el curso natural del cáncer de mama HER-2-positivo. Debido a que el uso de la terapia dirigida a HER-2 mejora la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama metastásico positivo para HER-2, se recomienda que dichos pacientes reciban terapia dirigida por HER-2 como tratamiento de primera línea y posterior. Una sobreexpresión de HER-2 es un fuerte factor predictivo de sensibilidad a los agentes dirigidos a HER-2, y estos criterios deben usarse para seleccionar pacientes para estos fármacos [2].

Cuatro agentes dirigidos a HER-2 están disponibles para su uso en el tratamiento del cáncer de mama HER-2 positivo:

- **Trastuzumab:** el Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal que se une al dominio extracelular de HER-2. La información sobre la prescripción de Trastuzumab se analiza por separado.

- **Pertuzumab:** el Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal que se une al dominio de dimerización extracelular de HER-2 y evita que se una a sí mismo a otros miembros de la familia de EGFR. Se administra en combinación con Trastuzumab en lugar de como agente único en el tratamiento del cáncer de mama HER-2 positivo.
- **Ado-trastuzumab emtansina:** Ado-Trastuzumab emtansina (también conocido comúnmente como T-DM1) es un conjugado de anticuerpo y fármaco compuesto por Trastuzumab , un engarce de tioéter y el agente antimicrotúbulos, DM1.
- **Lapatinib:** Lapatinib es un inhibidor de tirosina quinasa contra EGFR1 y HER-2 que da como resultado la inhibición de las vías de señalización en cascada de HER-2.

Los factores clínico-patológicos más importantes para decidir la mejor estrategia terapéutica son: edad, síntomas relacionados con la enfermedad y estado funcional, enfermedades concomitantes, intervalo libre de enfermedad, número y localización de metástasis, tratamiento previo y respuesta al mismo, receptores hormonales y HER-2 y preferencia de la paciente.

En pacientes con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos y HER-2 neu positivo es recomendado la quimioterapia más terapia anti-HER-2. En pacientes posmenopáusicas en quienes no está indicada la quimioterapia, se recomienda el uso de un Inhibidor de aromatasa más Lapatinib o Trastuzumab. En aquellas que reciben tratamiento con quimioterapia más terapia anti-HER-2 posterior a finalizar o suspender la quimioterapia se considera adecuado continuar el tratamiento con terapia anti-HER-2 más hormonoterapia [2].

El tratamiento estándar de primera línea para el cáncer de mama metastásico HER-2 neu positivo es Docetaxel más Trastuzumab y Pertuzumab, ya que ha demostrado

claramente un beneficio en la supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasa de respuestas [24,25]. En pacientes que no pueden recibir Pertuzumab se debe considerar el uso de Trastuzumab más taxano como una alternativa [26]. Casos seleccionados el uso de Vinorelbina más Trastuzumab puede ser una opción [27]. En pacientes previamente tratadas con un esquema basado en Trastuzumab y Pertuzumab y con progresión de la enfermedad, el tratamiento ideal de segunda línea es TDM-1 [28]. Los esquemas de tercera línea y subsecuentes se basan en el uso de Lapatinib más Capecitabina, Lapatinib más Trastuzumab o Trastuzumab más un agente de quimioterapia [29, 31].

En todas las pacientes se recomienda mantener el bloqueo con terapia anti-HER-2 durante todas las fases del tratamiento antineoplásico, excepto en aquellos casos en que esté contraindicado ya que su impacto en el control de la enfermedad está demostrado [30,31,32,33].

2.3. Alternativas en estudio

2.3.1. Trastuzumab [34]

2.3.1.1. *Nombre comercial:* Herceptin®

2.3.1.2. *Categoría farmacológica:* Anticuerpo monoclonal, anti-HER-2

2.3.1.3. *Código ATC:* L01XC03

2.3.1.4. *Uso:*

2.3.1.4.1. Como tratamiento adyuvante en cáncer de mama HER-2 positivo, en combinación con Doxorubina-Ciclofosfamida, Paclitaxel o Docetaxel.

2.3.1.4.2. Como único agente antineoplásico, se puede usar después de un tratamiento a base de antraciclinas.

2.3.1.4.3. En cáncer de mama metastásico HER-2 positivo, Trastuzumab- Paclitaxel es tratamiento de primera línea, o se puede usar solo después de un régimen para enfermedad metastásica.

2.3.1.5. *Factor de riesgo en embarazo.* D, existe evidencia de riesgo para el feto basada en datos de investigación, datos post-comercialización, registros de reacciones adversas o estudios en humanos, aunque los beneficios potenciales de su uso en mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de los riesgos probables en algunas situaciones.

2.3.1.6. *Precauciones durante la Lactancia.*

No se sabe si Trastuzumab es secretado por la leche materna. Debido al potencial de reacciones adversas graves en el lactante, se debe tomar en cuenta el beneficio para la madre para tomar la decisión de discontinuar Lapatinib o interrumpir la lactancia.

2.3.1.7. *Precauciones, Contraindicaciones.*

Trastuzumab es asociado con reducción de la Función de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) sintomática o asintomática; la incidencia incrementa en pacientes que reciben Trastuzumab con un régimen a base

de Antraciclinas. Es importante evaluar la FEVI a todos los pacientes antes y durante el tratamiento, discontinuar si se detecta cardiomiopatía.

Eventos adversos serios, incluyendo reacciones de hipersensibilidad (anafilaxis), reacciones de infusión y eventos pulmonares (incluyendo el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda [SDRA]) han sido asociadas con Trastuzumab. Descontinuar por anafilaxis, angioedema, SDRA o neumonitis intersticial. La mayoría de estos eventos adversos ocurren con la primera infusión; los eventos pulmonares pueden ocurrir durante o 24 horas después de la infusión. Interrumpir infusión si se detecta disnea o hipotensión significativa.

La exposición a Trastuzumab durante el embarazo puede resultar en oligohidramnios.

2.3.1.8. *Reacciones adversas.*

2.3.1.8.1. Cardiovascular: disminución de FEVI (4-22%).

2.3.1.8.2. Sistema Nervioso Central: dolor (47%), fiebre (6-36%), escalofríos (5-32%), cefalea (10-26%), insomnio (14%), mareo (4-13%).

2.3.1.8.3. Dermatológico: rash (4-18%).

2.3.1.8.4. Gastrointestinal: náusea (6-33%), diarrea (7-25%), vómito (4-23%), dolor abdominal (2-22%), anorexia (14%).

2.3.1.8.5. Neuromuscular y óseo: debilidad (4-42%), dolor de espalda (5-22%).

2.3.1.8.6. Respiratorio: tos (5-26%), disnea (3-22%), rinitis (2-14%), faringitis (12%).

2.3.1.8.7. Misceláneos: escalofríos y fiebre durante la infusión (21-40%), infección (20%).

2.3.1.9. *Interacciones medicamentosas*

2.3.1.9.1. Contraindicado: Belimumab

2.3.1.9.2. Trastuzumab puede incrementar los niveles y/o efecto de: Antraciclinas, Belimumab, Inmunosupresores.

2.3.1.9.3. Los niveles y/o efecto del Trastuzumab puede incrementar debido a: Abciximab, Paclitaxel

2.3.1.9.4. Trastuzumab puede disminuir los niveles y/o efecto de: Paclitaxel.

2.3.1.10. *Almacenamiento y estabilidad.*

Mantener el medicamento sellado en refrigeración (2-8°C).

Después de la reconstitución con agua estéril para inyección, la solución es estable por 28 días en refrigeración; si se diluye en solución salina, es estable por 24 horas en refrigeración. Idealmente se debe administrar inmediatamente después de la reconstitución.

2.3.1.11. *Preparación para administración.*

Reconstituir el contenido del vial con 20 mL de agua estéril para inyección para una concentración de 21 mg/mL, mezclar suavemente y dejar reposar por 5 minutos.

2.3.1.12. *Mecanismo de acción.*

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal que se une al dominio extracelular de la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2); medía la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos inhibiendo la proliferación de células que sobreexpresan la proteína HER-2.

2.3.1.13. *Farmacodinamia/Farmacocinética*

Volumen de distribución: 44mL/Kg; no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Vida media: Para dosis semanal el promedio es de 6 días; para dosis trisemanal el promedio es de 16 días.

2.3.1.14. *Vía de administración*

Intravenosa o subcutánea, revisar la etiqueta del medicamento.

2.3.1.15. Posología

En tratamiento adyuvante, infusión IV:

- 2.3.1.15.1. En combinación con Paclitaxel o Docetaxel. Dosis inicial de 4 mg/Kg durante 90 minutos, seguido por dosis de mantenimiento semanal de 2 mg/Kg durante 30 minutos por 12 semanas, seguido por dosis de 6 mg/Kg durante 30-90 minutos cada tres semanas hasta completar 52 semanas de tratamiento.
- 2.3.1.15.2. En combinación con Docetaxel-Carboplatino. Dosis inicial de 4 mg/Kg durante 90 minutos, seguido por dosis de mantenimiento semanal de 2 mg/Kg durante 30 minutos por 18 semanas, seguido por dosis de 6 mg/Kg durante 30-90 minutos cada tres semanas hasta completar 52 semanas de tratamiento.
- 2.3.1.15.3. Secuencial a tratamiento con Antraciclinas. Dosis inicial de 8 mg/Kg durante 90 minutos, seguido por dosis de mantenimiento trisemanal de 6 mg/Kg durante 30-90 minutos hasta completar 52 semanas de tratamiento.

Tratamiento para Cáncer de Mama Metastásico HER-2 positivo, infusión IV:

- 2.3.1.15.4. Solo o en combinación con Paclitaxel. Dosis inicial de 4 mg/Kg durante 90 minutos, seguida por dosis de mantenimiento semanal de 2 mg/Kg durante 30 minutos hasta progresión de la enfermedad.
- 2.3.1.15.5. En combinación con Lapatinib (en pacientes con progresión). Dosis inicial de 4 mg/Kg durante 90 minutos, seguida por dosis de mantenimiento semanal de 2 mg/Kg durante 30 minutos.

2.3.1.16. Ajuste de dosis

Por disfunción renal y hepática, no requiere de ajuste de dosis.

Por toxicidad.

- 2.3.1.16.1. Cardiotoxicidad: disminución de FEVI \geq 16%, suspender por 4 semanas y reevaluar la FEVI para reiniciar el tratamiento. Si la FEVI no regresa a su nivel basal después de 8 semanas, se debe suspender el tratamiento.

2.3.1.16.2. Reacciones durante la infusión de leves a moderadas, disminuir el tiempo de infusión.

2.3.1.16.3. Disnea e hipotensión clínicamente significativa, interrumpir infusión.

2.3.1.17. *Regímenes*

2.3.1.17.1. AC (Doxorubicina-Ciclofosfamida) dosis densas seguida de Paclitaxel (dosis densas)-Trastuzumab.

2.3.1.17.2. AC (Doxorubicina-Ciclofosfamida) seguida de Paclitaxel-Trastuzumab

2.3.1.17.3. Capecitabina-Trastuzumab

2.3.1.17.4. Carboplatino-Docetaxel-Trastuzumab

2.3.1.17.5. Carboplatino-Paclitaxel-Trastuzumab

2.3.1.17.6. Docetaxel trisemanal-Trastuzumab

2.3.1.17.7. Docetaxel-Trastuzumab seguido de FEC

2.3.1.17.8. Docetaxel semanal-Trastuzumab

2.3.1.17.9. Lapatinib-Trastuzumab

2.3.1.17.10. Paclitaxel-Pertuzumab-Trastuzumab

2.3.1.17.11. Paclitaxel-Trastuzumab

2.3.1.17.12. Pertuzumab-Trastuzumab-Docetaxel

2.3.1.17.13. Trastuzumab-Paclitaxel

2.3.1.17.14. Trastuzumab-Vinorelbina

2.3.1.18. *Potencial emético: Bajo (10-30%).*

2.3.2. **Lapatinib** [35]

2.3.2.1. *Nombre comercial:* Tykerb®

2.3.2.2. *Nombre genérico:* Lapatinib Ditosilato

2.3.2.3. *Categoría farmacológica:* Agente inhibidor de la tirosina-cinasa, anti-HER-2

2.3.2.4. *Código ATC:* L01XE07

2.3.2.5. *Uso*

2.3.2.5.1. Tratamiento para Cáncer de Mama Metastásico HER-2 positivo (en combinación con Capecitabina) en pacientes que recibieron como primera línea de tratamiento una Antraciclina, un Taxano y Trastuzumab.

2.3.2.5.2. También en pacientes posmenopáusicas con sobreexpresión del receptor HER-2 y candidatas a recibir hormonoterapia (en combinación con Letrozol).

2.3.2.5.3. En pacientes que tuvieron progresión de la enfermedad durante el tratamiento con Trastuzumab, inician con terapia a base de Lapatinib y Capecitabina.

2.3.2.5.4. En los casos de cáncer metastásico (en especial metástasis en SNC) se usa en combinación con Trastuzumab.

2.3.2.6. *Factor de riesgo en embarazo.* D, existe evidencia de riesgo para el feto basada en datos de investigación, datos post-comercialización, registros de reacciones adversas o estudios en humanos, aunque los beneficios potenciales de su uso en mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de los riesgos probables en algunas situaciones.

2.3.2.7. *Precauciones durante la lactancia.*

No se sabe si Lapatinib se excreta por leche materna. Debido al potencial de reacciones adversas graves en el lactante, se debe tomar en cuenta el beneficio para la madre para tomar la decisión de discontinuar Lapatinib o interrumpir la lactancia.

2.3.2.8. *Precauciones, contraindicaciones*

2.3.2.8.1. Se recomienda la evaluación periódica de la FEVI, pues se han dado algunos casos de disminución de FEVI durante el tratamiento con Lapatinib. Además, también es recomendable realizar electrocardiograma debido a la probable prolongación del intervalo QT, sobre todo en pacientes con antecedentes de dicho problema o que están consumiendo medicamentos que provocan la prolongación del intervalo QT.

2.3.2.8.2. Han sido reportados casos de Neumonitis durante el uso de Lapatinib monoterapia y combinado, se recomienda monitorear signos y síntomas de neumonitis, discontinuar tratamiento si éstos son de grado 3 (disnea, tos seca).

2.3.2.8.3. Se ha detectado Hepatotoxicidad severa y/o fatal por el uso de Lapatinib (ALT o AST > 3 veces valor normal y Bilirrubina total > 2 veces valor normal). El comienzo de hepatotoxicidad puede ocurrir en días o meses del inicio del tratamiento, por lo tanto, es recomendable monitorear la función hepática cada 4 o 6 semanas durante el tiempo de tratamiento. Usar Lapatinib con precaución en pacientes con disfunción hepática o que estén consumiendo medicamentos que afecten la función hepática.

2.3.2.8.4. Puede ocurrir diarrea (generalmente dentro de los primeros 6 días del inicio del tratamiento), tomar en cuenta el uso de medicamentos para manejo de síntomas o reducción de dosis de Lapatinib de acuerdo con la severidad de dichos síntomas.

2.3.2.9. *Reacciones adversas*

2.3.2.9.1. Sistema Nervioso Central: fatiga (10-20%), cefalea ($\leq 14\%$), insomnio ($\leq 10\%$).

2.3.2.9.2. Dermatológico: eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mano-pie con Capecitabina 53%), rash (28-44%), resequedad de la piel (10-13%), alopecia ($\leq 13\%$), prurito ($\leq 12\%$), desordenes en uñas ($\leq 11\%$).

2.3.2.9.3. Gastrointestinal: diarrea (64-65%), náusea (31-44%), vómito (17-26%), dolor abdominal ($\leq 15\%$), mucositis ($\leq 15\%$), estomatitis ($\leq 14\%$), anorexia ($\leq 11\%$), dispepsia ($\leq 11\%$).

2.3.2.9.4. Hematológicas: anemia (con Capecitabina 56%), neutropenia (con Capecitabina 22%), trombocitopenia (con Capecitabina 18%).

2.3.2.9.5. Hepáticas: incremento de AST (49-53%), incremento de ALT (37-46%), incremento de Bilirrubina total (22-45%).

2.3.2.9.6. Neuromusculares y óseas: dolor de extremidades ($\leq 12\%$), debilidad ($\leq 12\%$), dolor de espalda ($\leq 11\%$).

2.3.2.9.7. Respiratorias: disnea ($\leq 12\%$), epistaxis ($\leq 11\%$).

2.3.2.9.8. Cardiovasculares: disminución de FEVI (2-4%)

2.3.2.10. *Interacciones medicamentosas*

2.3.2.10.1. Lapatinib puede incrementar los niveles y/o efecto de: Afatinib, Aripiprazole, Bosutinib, Colchicina, sustratos del CYP2C8, Etexilato de Dabigatran, Everolimus, Lomitapida, medicamentos que aumentan el riesgo de la prolongación del intervalo QT, Pazopanib, Sustratos de p-glicoproteína/ABCB1, Pomalidomide, Prucaloprida, Rivaroxaban, Silodosin, Topotecan, Vincristina liposomal, antagonistas de la Vitamina K.

2.3.2.10.2. Los niveles y/o efectos del Lapatinib pueden incrementarse por: Inhibidores del CYP3A4, Dasatinib, ácido fusídico, Ivabradine, Ivacaftor, Mifepristone, inhibidores de p-glicoproteína ABCB1.

2.3.2.10.3. Lapatinib puede disminuir los niveles y/o efecto de: glucósidos cardíacos, antagonistas de la Vitamina K.

2.3.2.10.4. Los niveles y/o efecto de Lapatinib puede disminuir por: Bosentan, inductores del CYP3A4, Dabrafenib, Deferasirox, inductores de p-glicoproteína ABCB1, Tocilizumab.

2.3.2.11. *Otras interacciones*

2.3.2.11.1. Alimentos: el jugo de uva puede incrementar los niveles y/o efectos del Lapatinib. Se recomienda administrar una vez al día 1 hora antes o después de la comida (siempre a la misma hora). Evitar el jugo de uva. Mantener una adecuada hidratación, a menos que sea indicada la restricción de ingesta de líquidos.

2.3.2.11.2. Hierbas/Suplementos alimenticios: Hierba de San Juan puede incrementar el metabolismo y disminuir las concentraciones de Lapatinib.

2.3.2.12. *Almacenamiento y estabilidad*

Conservar a temperatura ambiente (25°C), en traslados está permitido una temperatura de 15°C hasta 30°C.

2.3.2.13. *Mecanismo de acción*

Es un inhibidor de tirosina-cinasa (cinasa doble). Inhibe al EGFR (Receptor del Factor de Crecimiento Epidermal tipo 1, ErbB1) al y HER-2 (Receptor de Crecimiento Epidermal Humano tipo 2, ErbB2) por unión reversible a la tirosina-cinasa, bloqueando la fosforilación y la activación de segundos mensajeros en cascada (Erk1/2 y Akt), regulando la proliferación celular y la supervivencia de los tumores que expresan ErbB1 y ErbB2. La terapia combinada con Lapatinib y la terapia hormonal pueden superar la resistencia hormonal que ocurre en HER-2 positivo y en el cáncer con respuesta hormonal positiva.

2.3.2.14. *Farmacodinamia/farmacocinética*

2.3.2.14.1. Absorción: incompleta y variable.

2.3.2.14.2. Unión a proteínas: mayor a 99% para albúmina y alfa-glicoproteína.

2.3.2.14.3. Metabolismo: hepático, generalmente por la vía CYP3A4 y 3A5 y en menor medida por la vía CYP2C19 y 2C8 a metabolitos oxidados.

2.3.2.14.4. Vida media: aproximadamente 24 horas.

2.3.2.14.5. Tiempo de concentración máxima en plasma: aproximadamente 4 horas

2.3.2.14.6. Excreción: heces (27% como medicamento sin alterar), orina (<2%).

2.3.2.15. *Vía de administración:* Oral

2.3.2.16. *Posología*

2.3.2.16.1. Cáncer de mama metastásico HER-2+ (con tratamiento anterior con Antraciclina, Taxano y Trastuzumab). 1250 mg una vez al día (en combinación con Capecitabina) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

2.3.2.16.2. Cáncer de mama metastásico HER-2+ y terapia hormonal indicada. 1500 mg una vez al día (en combinación con Letrozol) hasta progresión de la enfermedad.

2.3.2.16.3. Cáncer de mama metastásico HER-2+ con metástasis a cerebro, primera línea de tratamiento. 1250 mg una vez al día (en combinación con Capecitabina) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

2.3.2.16.4. Cáncer de mama metastásico HER-2+ con progresión durante el tratamiento con Trastuzumab. 1000 mg una vez al día (en combinación con Trastuzumab).

2.3.2.17. *Ajuste de dosis*

2.3.2.17.1. Por disfunción renal: no es necesario ajustar dosis

2.3.2.17.2. Por disfunción hepática. Para disfunción hepática severa preexistente, en combinación con Capecitabina se debe reducir la dosis a 750 mg/día; en combinación Letrozol se debe reducir la dosis a 1000mg/día. Si se manifiesta hepatotoxicidad severa durante el tratamiento, discontinuar el tratamiento de manera permanente.

2.3.2.17.3. Por toxicidad cardíaca: suspender el tratamiento por 2 semanas si la disminución de la FEVI es menor a límite inferior normal. También se

puede disminuir la dosis a 1000mg/día (en combinación con Capecitabina)
o 1250 mg/día (en combinación con Letrozol).

2.3.2.17.4. Diarrea: si se presenta en grado 1 a 3, interrumpir la terapia o reducir la dosis hasta que se resuelvan los síntomas. Si la diarrea es de grado 4, suspender permanentemente el tratamiento.

2.3.2.17.5. Toxicidad pulmonar: suspender el tratamiento si existen signos y síntomas de neumonitis con grado mayor a 3.

2.3.2.18. *Regímenes*

2.3.2.18.1. Capecitabina-Lapatinib

2.3.2.18.2. Lapatinib-Letrozol

2.3.2.18.3. Lapatinib-Trastuzumab

2.3.2.19. *Potencial emético: Bajo (10 – 30%).*

3. Planteamiento del problema

Como ya se ha mencionado, el cáncer de mama metastásico con expresión de receptores HER-2 se asocia a mal pronóstico, por lo que el tratamiento se ha limitado a controlar la metástasis y a mejorar la calidad de vida del paciente. Actualmente en FUCAM (en convenio con Seguro Popular) se usa como tratamiento paliativo, un año con Trastuzumab combinado con taxano u otro tipo de quimioterapia, el cual ha demostrado tener buenos resultados, sin embargo, se han dado casos de resistencia a Trastuzumab. Existe una nueva alternativa para este tipo de cáncer, Lapatinib (es un inhibidor de los dominios intracelulares tirosina-cinasa de los receptores HER-2); se han hecho estudios que demuestran que este medicamento mejora significativamente la respuesta terapéutica, el tiempo libre de progresión y aumenta los años de vida ajustados a calidad.

Durante un periodo de dos años aproximadamente, en FUCAM se tuvo la oportunidad de brindar a las pacientes con cáncer de mama metastásico, un tratamiento con Lapatinib durante un año en combinación con algún agente de quimioterapia. En este tiempo se observó que las pacientes que recibieron un año de Trastuzumab y después un año de Lapatinib, mejoraron en su calidad de vida y aumentó el tiempo libre de progresión de la enfermedad. Por lo tanto, se considera importante realizar un estudio formal para determinar la rentabilidad de adicionar el Lapatinib después de un año con Trastuzumab versus no adicionar el Lapatinib después del Trastuzumab mediante un cuestionario que permita indagar tanto en las características clínicas como en los costos de recursos sanitarios de estas pacientes.

4. Justificación

En oncología es común el médico que echa mano de tratamientos no indicados en las guías de práctica clínica con el objetivo de brindarle a su paciente mejor calidad de vida, un ejemplo de esto es el tratamiento con Lapatinib que en FUCAM se usó como alternativa en pacientes con enfermedad metastásica y que habían concluido o presentado resistencia al tratamiento con Trastuzumab. Debido a lo anterior se considera importante aprovechar la información que el uso de Lapatinib nos brinda para realizar un estudio formal que nos aclare si merece la pena tratar a nuevos pacientes con este tratamiento o si, por el contrario, la evidencia indica que el tratamiento no es eficaz en estas condiciones y no se justifica su uso y el costo que esto conlleva tanto para la institución como para las pacientes.

Entonces, en esencia esta investigación tiene por objetivo encontrar si el uso del Lapatinib después de un año con Trastuzumab tiene beneficios superiores a su costo en la paciente con cáncer de mama en etapa IV.

Si los resultados son positivos para este estudio, sin duda será una buena alternativa para las pacientes que padecen esta enfermedad, sobre todo para aquellas mujeres de escasos recursos económicos y que cuentan con póliza de Seguro Popular.

Además, puede servir como una herramienta para orientar reformas en el ámbito del acceso de medicamentos para este programa de salud, pues ya se ha anunciado que en el nuevo sexenio que está por comenzar puede haber reestructuración del Seguro Popular.

5. Hipótesis

El tratamiento de un año de Trastuzumab seguido de un año de Lapatinib tiene un impacto positivo sobre el Costo-Beneficio desde la perspectiva del hospital y del paciente, aumentando el intervalo libre de progresión de la enfermedad y mejorando la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama metastásico.

6. Objetivos

6.1. Objetivo general

Determinar el Costo-Beneficio de adicionar Lapatinib después de un año de tratamiento con Trastuzumab en pacientes con Cáncer de Mama metastásico HER-2 positivo de FUCAM.

6.2. Objetivos particulares

- 6.2.1. Determinar si el uso del Lapatinib después de un año con Trastuzumab tiene beneficios superiores a su costo en la paciente con cáncer de mama en etapa IV.
- 6.2.2. Determinar la seguridad con base en las reacciones adversas a medicamentos que presentaron las pacientes durante el tratamiento con y sin Lapatinib.
- 6.2.3. Analizar la efectividad con base en el Intervalo Libre de Progresión en las pacientes para ambas alternativas, Lapatinib seguido de Trastuzumab y Sin Lapatinib.

7. Diseño del Estudio

7.1. Sujetos del estudio

De una lista de 80 pacientes con cáncer de mama avanzado que recibieron el tratamiento con Lapatinib se eligieron 50, para conformar el grupo A, con los siguientes criterios:

Tabla 2. Criterios para la selección de pacientes del grupo A.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Que hayan recibido un año completo de tratamiento con Trastuzumab	Que hayan estado en algún protocolo de investigación clínica. Debido a que estas pacientes han recibido otra terapia anti-HER2 (Pertuzumab específicamente), se sesgarían los resultados en cuanto al intervalo libre de progresión. Además, los medicamentos en investigación clínica aún no están aprobados para su venta, por lo tanto, el costo de dichos medicamentos no es cuantificable.
Que hayan recibido al menos dos ciclos completos de tratamiento con Lapatinib, después del Trastuzumab.	Pacientes que no cumplieron con el año completo de tratamiento con Trastuzumab. Pacientes con cardiopatías previas

Las 30 pacientes restantes fueron excluidas del estudio debido a:

Tabla 3. Descripción de las pacientes que recibieron Lapatinib y fueron excluidas del estudio.

Motivo de exclusión	No. pacientes	
Receptor HER2-negativo	2	
No autorizado por Seguro Popular	2	
Abandono del tratamiento	2	
Paciente en protocolo de investigación	3	
Cardiopatías	1	
Suspensión por RAM* a Trastuzumab	10	6 por cardiotoxicidad
		3 por resistencia
		1 por hepatotoxicidad
Suspensión por RAM* Lapatinib	10	4 por hepatotoxicidad
		3 por toxicidad GI**
		1 por cardiotoxicidad
		1 por trombocitopenia
1 por reacción alérgica		
Total	30	

*Reacción Adversa a Medicamentos

** Gastrointestinal

Con base en el tamaño del grupo A, se eligieron 50 pacientes de la base de datos de pacientes de FUCAM que recibieron Trastuzumab, para formar el grupo B con los siguientes criterios:

Tabla 4. Criterios para la selección de pacientes del grupo B.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Pacientes con cáncer de mama en etapa IV	Que hayan estado en algún protocolo de investigación clínica. Debido a que estas pacientes han recibido otra terapia anti-HER2 (Pertuzumab específicamente), esto sesgaría los resultados en cuanto al intervalo libre de progresión. Además, los medicamentos en investigación clínica aún no han sido aprobados para su venta, por lo tanto, el costo de dichos medicamentos no es cuantificable.
Que hayan recibido un año completo de tratamiento con Trastuzumab y progresaron después o durante dicho tratamiento.	Pacientes que no cumplieron con el año completo de tratamiento con Trastuzumab.
Que no hayan recibido en ningún momento el tratamiento con Lapatinib.	Pacientes con cardiopatías previas

7.2. Diseño y variables de análisis

7.2.1. Estudio farmacoeconómico

El presente estudio es de tipo observacional y retrospectivo; el tipo de análisis farmacoeconómico fue Costo-Beneficio con un horizonte temporal de 9 años (2008 a 2017) y la perspectiva adoptada para conducir el análisis fue desde el hospital y del paciente. Debido al horizonte temporal fue necesario ajustar los costos multiplicando el número de dosis utilizadas en cada paciente por el costo unitario actual de cada medicamento [13]; cabe mencionar que no se utilizó una Dosis Diaria Definida debido a que ésta depende de la superficie corporal de cada paciente, al tipo y gravedad de la enfermedad, así como del uso extensivo de la terapia en combinación.

Se revisó y analizó la historia clínica (expedientes clínicos) de 50 pacientes que tomaron el Lapatinib después de un año de tratamiento con Trastuzumab (grupo A) y de 50

pacientes que no tomaron el Lapatinib después de un año de tratamiento con Trastuzumab (grupo B).

Se usó el método de micro-costeo [13] para estimar los costos de las dos alternativas en estudio, por lo tanto, se revisaron los expedientes clínicos de las pacientes para determinar qué servicios específicos (medicamentos, laboratorios, procedimientos quirúrgicos, hospitalización, radioterapia) utilizaron y se le asignó un costo a cada servicio. Para facilitar esta tarea se elaboró un cuestionario (ver anexo 1) como herramienta para generar una base de datos.

Para los beneficios se recabó el ingreso económico mensual de cada paciente a partir de la base de datos del área de Trabajo Social de la fundación. En esta base de datos las pacientes están clasificadas en categorías de acuerdo con su ingreso económico y al diagnóstico social de cada paciente que ingresa a esta fundación.

El diagnóstico social considera el entorno socioeconómico de las pacientes, es decir, evalúa el nivel de estudios, la ocupación, el lugar y características de la residencia, así como los gastos personales y/o familiares de cada paciente. Entonces, el criterio de clasificación de las pacientes consiste en restar al ingreso los gastos mensuales, esta diferencia es la que se toma en cuenta para colocar a cada paciente en las categorías siguientes:

CATEGORIA	DESCRIPCION
E	Menos de un salario mínimo mensual
A	De 1 a 2 salarios mínimos mensuales
B	De 3 a 4 salarios mínimos mensuales
C	De 5 a 6 salarios mínimos mensuales
D	Más de 7 salarios mínimos mensuales

La NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, menciona que el consentimiento informado no es requisito para la autorización de investigaciones sin riesgo o con riesgo mínimo; y de acuerdo con la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, el presente trabajo está clasificado como investigación sin riesgo por ser de tipo retrospectivo, observacional y que usa únicamente el método de investigación documental (revisión de expedientes clínicos) para la obtención de datos. Por lo tanto, no se formuló un consentimiento informado para las pacientes, sin embargo, se cuenta con una carta de confidencialidad (anexo B) que asegura la protección de identidad y datos personales de los sujetos de investigación.

Las variables consideradas para este análisis fueron:

Costos

1. **Costos directos médicos bajo la perspectiva del hospital:** el tratamiento, número de consultas, estudios de laboratorio y gabinete, y uso de medicamentos para prevenir los efectos adversos del tratamiento, hospitalizaciones, radioterapia y cirugías.
2. **Costos directos no médicos bajo la perspectiva del paciente:** gasto en pasajes para asistir a consultas y aplicación de tratamiento.
3. **Costos indirectos bajo la perspectiva del paciente:** pérdida de productividad a través de los días perdidos de trabajo debido a las asistencias a consultas, aplicación del tratamiento y hospitalización.

Beneficios

1. **Beneficios directos médicos bajo la perspectiva del hospital:** ahorro en los recursos sanitarios como consultas de urgencia, hospitalizaciones, estudios de laboratorio y gabinete, y medicamentos paliativos cuando no se usa el tratamiento con Lapatinib.

2. **Beneficios directos no médicos desde la perspectiva del paciente:** ahorro en gastos de pasaje para asistir a consultas y aplicación del tratamiento.
3. **Beneficios indirectos desde la perspectiva del paciente:** ganancia de productividad debido al aumento del estado funcional de la paciente, es decir, la disminución en los días para asistir a consultas y hospitalización debido al deterioro por la enfermedad o por reacciones adversas al tratamiento.

Se cuantificó y calculó el costo promedio de todos los servicios de salud requeridos por las pacientes durante el tratamiento con las terapias en estudio y así también se obtuvieron los gastos ahorrados (beneficios) en pesos especificados en las variables señaladas previamente.

Finalmente, los resultados se presentaron como una razón entre los costos de no usar y si usar el Lapatinib; se siguió como criterio para determinar si el tratamiento es beneficioso, que el valor de dicha razón es mayor a cero.

7.2.2. Estudio de seguridad

Para este análisis se registraron en una base de datos las reacciones adversas a medicamentos (RAM) y su grado de severidad asociadas a los tratamientos en estudio, dicha información se obtuvo de las notas médicas contenidas en el expediente clínico de cada paciente.

Para la clasificación y asignación de grado de severidad de RAM, el personal médico de FUCAM usa como referencia el Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 4.1; por lo tanto, también ha sido referencia en este trabajo para el manejo de las RAM. Cabe mencionar que las pautas consideradas para clasificar dichas RAM dentro del CTCAE están en concordancia con la NOM-220-SSA1-2012. A continuación, se describen algunas definiciones relacionadas con las RAM y los criterios de clasificación de acuerdo con la severidad.

Evento Adverso. Cualquier signo desfavorable e involuntario (incluidos los hallazgos anormales en estudios de laboratorio clínico), síntoma o enfermedad temporal que puede o no estar asociado con el uso de un tratamiento o procedimiento médico [36]

Reacción Adversa a Medicamentos (RAM). Cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente empleadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento o para la modificación de una función fisiológica. [37].

Grados. El grado se refiere a la severidad del evento adverso, el CTCAE muestra grados del 1 al 5 con una descripción clínica única de severidad basada en los siguientes criterios:

Grado 1: leve; asintomático o se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.

Grado 2: Moderada; interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.

Grado 3: Grave o medicamento significativa pero no pone en peligro la vida inmediatamente, hace necesario la hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria y es causa de limitación o incapacidad persistente del autocuidado.

Grado 4: pone en peligro la vida y es necesaria la intervención urgente.

Grado 5: muerte relacionada con la reacción adversa.

7.2.3. Estudio de efectividad

Con el objeto de determinar si el uso del Lapatinib agrega una ventaja en cuanto a la estabilidad de la enfermedad (prolongación del tiempo de progresión de la enfermedad) y mejoramiento de la calidad de vida de las pacientes; se calculó el Intervalo Libre de Progresión, la supervivencia global, y la tasa de respuesta global, así como el estado funcional mediante la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG, tabla 5). El Intervalo Libre de Progresión (ILP) se definió como el tiempo transcurrido desde el comienzo del tratamiento hasta la fecha de progresión o muerte debido al cáncer de mama. La supervivencia como el tiempo entre la fecha de inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la muerte por cualquier causa; y la tasa de respuesta global definida como la respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable para al menos 6 meses.

A continuación, se definen los criterios para determinar la respuesta global al tratamiento en las lesiones blanco obtenida mediante estudios de imagenología [38],

Respuesta completa (RC): Desaparición de todas las lesiones objetivo. Cualquier ganglio linfático patológico (ya sea no objetivo) debe tener una reducción en el eje corto <10 mm.

Respuesta parcial (RP): al menos un 30% de disminución en la suma de diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma de los diámetros de referencia.

Enfermedad progresiva (EP): al menos un 20% de aumento en la suma de diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma más pequeña en el estudio (esto incluye la línea de base suma si ese es el más pequeño en estudio). Además, la aparición de una o más lesiones nuevas también se considera progresión.

Enfermedad estable (EE): No existe disminución suficiente para clasificar como RP o aumento suficiente para clasificar como EP, tomando como referencia la suma de los diámetros más pequeños durante el estudio de imagen.

Tabla 5. Escala del Eastern Cooperative Oncology Group para la evaluación del estado funcional del paciente oncológico.

GRADO	RENDIMIENTO DEL ESTADO FUNCIONAL
0	Totalmente activo, capaz de llevar a cabo todas sus actividades sin restricción y con el mismo rendimiento previo a la enfermedad.
1	Restringido en actividad físicamente extenuante pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajos de naturaleza ligera o sedentaria, por ejemplo, trabajo de casa ligero, trabajo de oficina.
2	Ambulatorio y capaz de todos los cuidados personales pero incapaz de llevar a cabo cualquier actividad laboral; en pie más del 50% de las horas de vigilia
3	Capaz de autocuidado solo limitado; confinado a la cama o silla más del 50% de las horas de vigilia
4	Completamente desactivado no puede llevar a cabo ningún cuidado personal; totalmente confinado a la cama o la silla
5	Muerte

8. Resultados

8.1. Características de las pacientes

Tabla 6. Características clínicas y demográficas de las pacientes de este estudio

Edad promedio de las pacientes	48 años
Origen	
Ciudad de México y Zona Metropolitana	64%
Hidalgo	12%
Puebla	8%
Morelos	4%
Oaxaca y Veracruz	3%
Guerrero y Guanajuato	2%
Chiapas y Tamaulipas	1%
Escolaridad	
Primaria	37%
Secundaria	29%
Bachillerato/Técnico	24%
Ninguna	7%
Licenciatura	3%
Ocupación	
Ama de casa	70%
Empleada	16%
Comerciante	11%
Campesina	3%
Clasificación socioeconómica	
A	37%
B	31%
E	1%
C	1%
Comorbilidades al diagnóstico de cáncer de mama	
Ninguna	67%
Diabetes Mellitus tipo 2	14%
Hipertensión Arterial Sistémica	12%
Otras	7%
Sitio de metástasis	
Local	29%
Ósea	24%
SNC	20%
Hepática	12%
Pulmonar	11%
Partes blandas	4%
Muertes después del tratamiento	
Con Lapatinib	23 pacientes
Sin Lapatinib	21 pacientes

*Insuficiencia venosa, Dislipidemia, Epilepsia, Hipotiroidismo, miomatosis uterina

La edad promedio de las pacientes estudiadas fue de 48 años, al ser una edad relativamente joven es viable encontrarnos que el 67% de las pacientes no tiene comorbilidades al diagnóstico de la enfermedad, el 26% de las pacientes presentaron Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial Sistémica al diagnóstico del cáncer de mama y estos resultados coinciden con las enfermedades de mayor incidencia en la población mexicana.

FUCAM es una institución que atiende a mujeres en su mayoría de escasos recursos de toda la República Mexicana y extranjero en menor medida; en el presente estudio el origen de las pacientes fue en más de la mitad (64%) de la ciudad de México y área Metropolitana seguido de los estados de Hidalgo (12%), Puebla (8%) y Morelos (4%). También se encontraron pacientes de estados más alejados como Oaxaca (3%), Veracruz (3%), Guerrero (2%), Guanajuato (2%), Chiapas (1%) y Tamaulipas (1%).

Cuando las pacientes ingresan al hospital se les realiza un examen socioeconómico, ya que en función de este resultado se clasifica a la paciente en categorías que son la referencia para el precio de los servicios que ofrece la fundación; aunque las pacientes de los grupos estudiados no pagaron ningún servicio ni tratamiento por estar afiliadas al Seguro Popular, esta información nos sirvió para caracterizar el status social de la población en estudio y se encontró que el 99% pertenece a los niveles socioeconómicos más bajos, en detalle el 37% se clasificaron como A y el 31% para cada uno se clasificaron como B y E (ver el punto 3.2.1 para las características de esta clasificación). Cuando miramos el nivel de escolaridad de las pacientes y comparamos con el estatus social, vemos que son directamente proporcionales, ya que la mayoría de las pacientes cuentan solamente con la educación básica, 37% nivel Primaria, 29% nivel Secundaria y 24% nivel medio. Cabe mencionar que aún existe una minoría que es analfabeta (7%) y que además provienen de zonas marginadas de los estados de Hidalgo, Chiapas, Guerrero, Puebla y Ciudad de México.

8.2. Estudio farmacoeconómico

Todas las pacientes están afiliadas al Seguro Popular, por lo tanto, las pacientes no pagaron ningún tipo de servicio médico proporcionado por la fundación; por lo que la perspectiva del estudio es desde el hospital. A continuación, se muestran los costos y beneficios obtenidos con el uso del Lapatinib versus no usar ningún tratamiento anti-HER2.

Tabla 7. Costos directos promedio por paciente entre los grupos de tratamiento, con y sin Lapatinib; desde la perspectiva del hospital.

	CON LAPATINIB	SIN LAPATINIB	Ahorro (beneficios directos)
Consultas	\$1,235.00	\$1,676.00	\$441.00
Patología	\$700.00	\$1,788.33	\$1,088.33
Laboratorios	\$4,302.00	\$4,338.00	\$36.00
Estudios de gabinete	\$6,126.00	\$10,558.00	\$4,432.00
Radioterapia	\$44,126.43	\$40,112.89	-\$4,013.54*
Procedimientos quirúrgicos	\$5,117.50	\$13,867.66	\$8,750.16
Hospitalización	\$3,176.25	\$6,034.12	\$2,857.87
Medicamentos	\$8,199.00	\$19,458.00	\$11,259.00
Quimioterapia	\$634,307.86	\$124,648.15	-\$509,659.71*
Total	\$707,290.04	\$222,481.15	-\$484,808.89*

*No hubo beneficio.

El análisis farmacoeconómico se hizo mediante diferencias entre beneficios y costos o valor actual neto, puesto que la única alternativa frente a la que se evalúa el programa es la de no llevarlo a cabo.

La diferencia entre costos de los tratamientos anti-HER2 (Trastuzumab y Lapatinib) realmente no es significativa, el costo promedio de un año con un esquema de Trastuzumab (combinado con Taxol) es de **\$652,086.20** y el costo promedio del esquema con Lapatinib (combinado con Capecitabina, Letrozol o Vinorelbina) es de **\$634,307.86**; de hecho, estrictamente un esquema con Lapatinib es más barato que con Trastuzumab,

con un ahorro de **\$17,778.34**. Lo anterior demuestra que cualquiera de estas alternativas anti-Her2 tiene el mismo impacto económico sobre el presupuesto del hospital.

Comparando ahora las alternativas en estudio (Lapatinib versus sin Lapatinib), vemos que la relación entre las alternativas nos deja ver que el esquema con Lapatinib es 3.2 veces mayor en costos totales al esquema sin Lapatinib desde la perspectiva del hospital. Pero es importante tomar en cuenta que este costo se eleva principalmente por el Lapatinib, ya que un esquema sin tratamiento anti-HER2 es 5 veces más barato que un esquema con éste.

$$\frac{\text{Costos con Lapatinib}}{\text{Costos sin Lapatinib}} = \frac{\$707,290.04}{\$222,481.15} = 3.2$$

Proporción 3:1

Desde la perspectiva del hospital, los beneficios no superan a los costos cuando se usa el tratamiento con Lapatinib. Calculando el Beneficio Neto (BN) para ambas alternativas:

$$\begin{aligned} BN(\text{con Lapatinib}) &= \text{Beneficio Total} - \text{Costo Total} = \$484,808.89 - \$707,290.04 \\ &= -\$222,481.15 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} BN(\text{sin Lapatinib}) &= \text{Beneficio Total} - \text{Costo Total} = \$484,808.89 - \$222,481.15 \\ &= \$262,327.74 \end{aligned}$$

$$BN(\text{con Lapatinib}) = -\$222,481.15 < 0$$

$$BN(\text{sin Lapatinib}) = \$262,327.74 > 0$$

Por lo tanto, la alternativa sin Lapatinib es beneficiosa desde la perspectiva del hospital.

En este estudio nos interesa conocer los gastos que se generan además de la alternativa en estudio, si consideramos lo anterior se concluye que los costos directos de Consultas, Patología, Laboratorios, Estudios de gabinete, Radioterapia, Procedimientos quirúrgicos, Hospitalización y Medicamentos paliativos generan un costo de **\$72,982.18** cuando usamos el Lapatinib y de **\$97,833.00** cuando no lo usamos. Entonces, la conclusión es que se generan más gastos paliativos cuando se omite el Lapatinib lo que también se traduce en mayor calidad de vida, pues las pacientes requieren menor cantidad de los servicios médicos arriba mencionados. En cuanto a los gastos indirectos asumidos por el hospital observamos que es más barata la alternativa con Lapatinib, ya que esta terapia es administrada vía oral por lo que se requiere menos tiempo de atención por parte de enfermería que para la administración de quimioterapia vía intravenosa (que ocupa en promedio 1 hora del tiempo de la enfermera).

Además de los gastos asumidos por el hospital es también importante considerar los gastos que las pacientes deben cubrir para asistir a las consultas y/o tratamientos, por lo que se analizaron los costos directos (pasajes) e indirectos (pérdida de productividad) desde la perspectiva del paciente (tabla 8) y obtuvimos que las pacientes sin tratamiento anti-HER2 gastó el doble en pasajes que las pacientes con tratamiento anti-HER2, ya que las primeras acudieron más veces a consultas médicas y aplicación de quimioterapia, además de que requirieron de más estudios de laboratorio y gabinete para seguimiento de la enfermedad. Debido a que las pacientes y en muchos casos acompañantes tenían que faltar al trabajo para asistir a las consultas, estudios y/o tratamientos, se calculó como costos indirectos la pérdida de productividad medida en la cantidad de días laborales perdidos y su impacto económico tomado como base el valor del salario mínimo. Así se obtuvo que las pacientes con Lapatinib faltaron menos veces al trabajo y por lo tanto la pérdida de productividad es 1.5 veces menor que las pacientes sin tratamiento con Lapatinib.

Tomando en cuenta el párrafo anterior se concluye que la alternativa de quimioterapia con Lapatinib es beneficiosa desde la perspectiva del paciente.

Tabla 8. Costos y beneficios promedio de las pacientes que recibieron el tratamiento con Lapatinib versus las que no tomaron ningún tratamiento anti HER-2, desde la perspectiva del paciente.

COSTOS DIRECTOS			BENEFICIOS DIRECTOS	
<i>Pasajes</i>	Con Lapatinib	Sin Lapatinib	<i>Ahorro en pasajes</i>	\$11,532.16
	\$10,622.88	\$22,155.04		
COSTOS INDIRECTOS			BENEFICIOS INDIRECTOS	
<i>Días perdidos de trabajo</i>	27	41	<i>Diferencia entre días perdidos de trabajo</i>	14
<i>Disminución de la productividad¹</i>	\$1,744.65	\$2,653.39	<i>Aumento de la productividad²</i>	\$908.74

1. Dinero perdido promedio por faltas al trabajo

2. Dinero ganado promedio

$$\frac{\text{Costos sin Lapatinib}}{\text{Costos con Lapatinib}} = \frac{\$24,808.43}{\$12,367.53} = 2.006$$

Proporción 2:1

Desde la perspectiva del paciente, los beneficios superan a los costos en una proporción 2 a 1 cuando se usa el tratamiento con Lapatinib. Y calculando el Beneficio Neto para ambas alternativas:

$$BN(\text{con Lapatinib}) = BT - CT = \$12,440.90 - \$12,367.53 = \$73.37$$

$$BN(\text{sin Lapatinib}) = BT - CT = \$12,440.90 - \$24,808.43 = -\$12,367.53$$

$$BN(\text{con Lapatinib}) = \$73.37 > 0$$

$$BN(\text{sin Lapatinib}) = -\$12,367.53 < 0$$

Por lo tanto, solo la alternativa con Lapatinib es beneficiosa desde la perspectiva del paciente.

8.3. Estudio de seguridad

Tabla 9. Reacciones Adversas a Medicamentos más comunes registradas para ambos grupos durante el estudio.

RAM	Con Lapatinib Grupo A		Sin Lapatinib Grupo B	
	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Fatiga	63	2	82	6
Disfunción hepática	48	8	14	0
Diarrea	48	16	54	10
Eritrodisestesia palmoplantar	45	8	24	6
Náusea	38	0	54	4
Mucositis oral	24	4	28	0
Vómito	22	0	20	6
Rash	16	0	2	0
Onicosis	10	0	12	2
Resequedad cutánea	10	2	10	2
Resequedad ocular	8	0	12	0
Dolor abdominal	8	4	12	0
Artralgia	6	0	68	0
Constipación	6	0	22	2
Neuralgia	6	0	64	12
Hiporexia	6	0	6	0
Edema facial	4	0	10	2
Mialgia	4	0	68	0
Anemia	2	0	12	2
Fiebre	2	0	0	0
Hiperpigmentación cutánea	2	0	4	0
Hipoacusia	2	2	2	0
Neutropenia	2	2	28	14
Fotofobia	0	0	2	0
Flebitis	0	0	2	2
Gastritis	0	0	4	2
Leucopenia	0	0	10	0
TOTAL	34	4	56	6

De estos resultados podemos resaltar que del total de las pacientes del grupo A (con Lapatinib) 34% presentaron RAM en cualquier grado y solo 4% de éstas fueron reacciones graves que requirieron hospitalización o de suspensión de la terapia. En el caso del grupo B (sin Lapatinib) 56% del total de las pacientes presentaron reacciones adversas y el 6% requirieron de intervención hospitalaria y de suspensión de la quimioterapia.

Además, existen algunas diferencias en las incidencias de estas reacciones relacionadas con la terapia utilizada, por ejemplo, para la alternativa con Lapatinib las reacciones adversas que más se presentaron fueron fatiga, disfunción hepática, desórdenes del sistema gastrointestinal y dermatológico, así como la eritrodisestesia palmoplantar o también conocido como el síndrome mano-pie debido a la Capecitabina. Para la alternativa sin Lapatinib se encontró que las reacciones con mayor incidencia y que coinciden con el grupo A fue fatiga, desordenes gastrointestinales y dermatológicos; a diferencia del grupo A, en el B encontramos una gran incidencia en reacciones de dolor neuromuscular y afecciones hematológicas de las cuales la neutropenia fue la que se presentó en los grados más severos.

En conclusión, la alternativa sin Lapatinib provocó mayor incidencia de RAM y en grados más graves que requirieron de hospitalización o intervención médica urgente.

Es importante destacar que no se encontraron registros en los expedientes sobre cómo se hizo la evaluación de la causalidad para cada una de las RAM, ni mucho menos que éstas hayan sido notificadas al CNFV.

8.4. Estudio de efectividad

Para la evaluación de la efectividad de las alternativas se utilizaron los parámetros de Intervalo Libre de Progresión (ILP) y Supervivencia Global (SG) según lo descrito en los métodos, para obtener estos resultados se realizó un análisis Kaplan-Meier debido a que varias pacientes en este estudio no tuvieron una observación completa, es decir, abandonaron el tratamiento y no fue posible dar seguimiento a la progresión de la enfermedad o se desconoce la fecha de defunción; y para comparar los resultados y determinar diferencias estadísticamente significativas se utilizó el método Log-rank test. Además, también se analizó por estadística descriptiva la respuesta al tratamiento y el estado funcional del paciente mediante la escala ECOG.

Para determinar el tiempo que tardan las pacientes en progresar entre los grupos de tratamiento, se midió el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de progresión de la enfermedad. Estos resultados se resumen en la tabla siguiente,

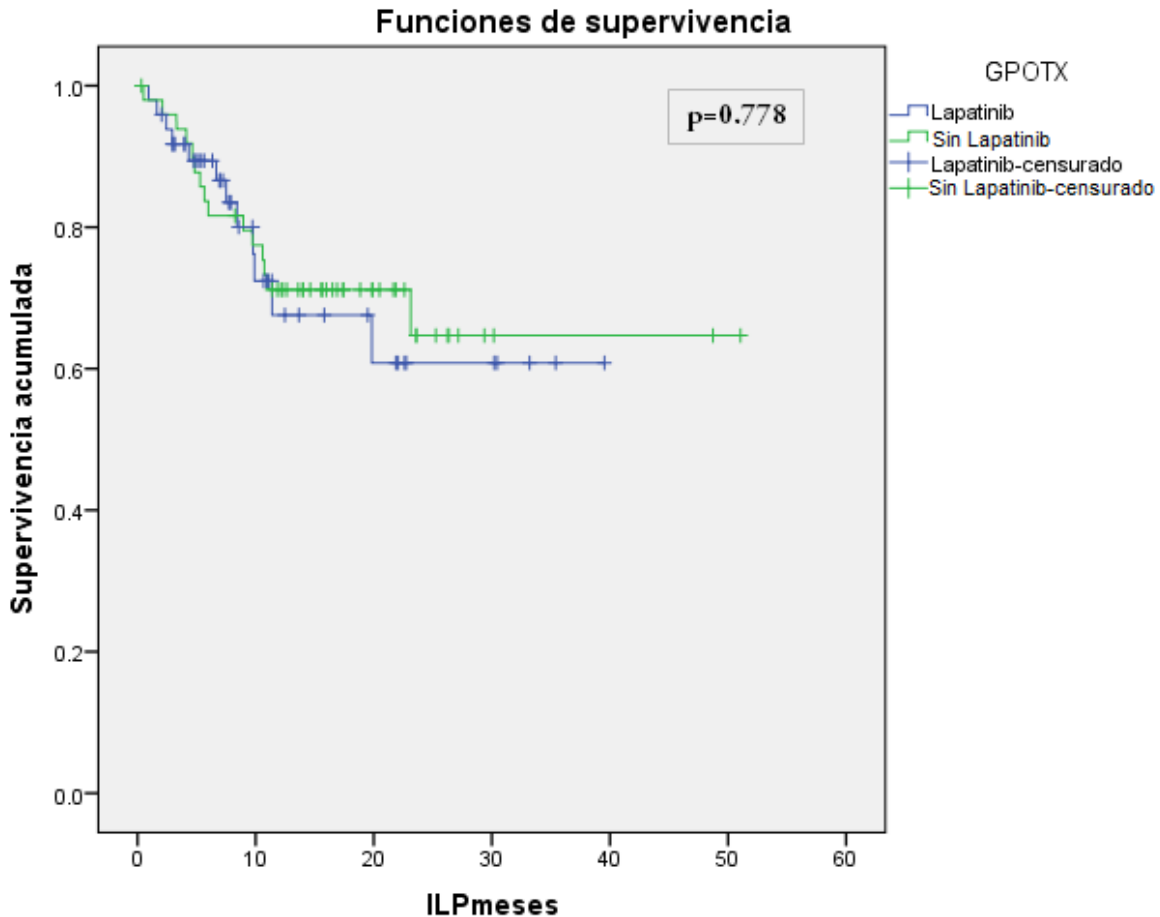
Tabla 10. Resultados del Intervalo Libre de Progresión para ambos grupos, medido en meses mediante análisis Kaplan-Meier.

Grupo de Tratamiento	Estimación	Error estándar	Media ^a	
			Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Lapatinib	27.663	2.865	22.048	33.278
Sin Lapatinib	36.348	3.252	29.974	42.722
Global	35.823	2.511	30.900	40.745

8.5. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Se obtuvieron y compararon las curvas Kaplan-Meier para determinar existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento (gráfico 1).

Gráfico1. Curvas Kaplan-Meier y prueba de igualdad de distribuciones para el ILP entre los grupos de tratamiento.



En la gráfica anterior claramente se observa que no hay diferencia estadísticamente significativa entre las alternativas estudiadas en cuanto al tiempo libre de progresión de las pacientes. Es decir, que las pacientes se mantienen sin progresión de la enfermedad el mismo tiempo tomen o no el Lapatinib y con este resultado podemos decir que añadir el Lapatinib después de un tratamiento con Trastuzumab no garantiza una respuesta completa o por lo menos estable ante la enfermedad, por lo tanto no es rentable para el hospital financiar el uso del Lapatinib con pacientes que han completado las dosis (1 año) de Trastuzumab como tratamiento anti-HER2.

En cuanto a la supervivencia global de las pacientes se estimó el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la muerte por cualquier causa, los resultados

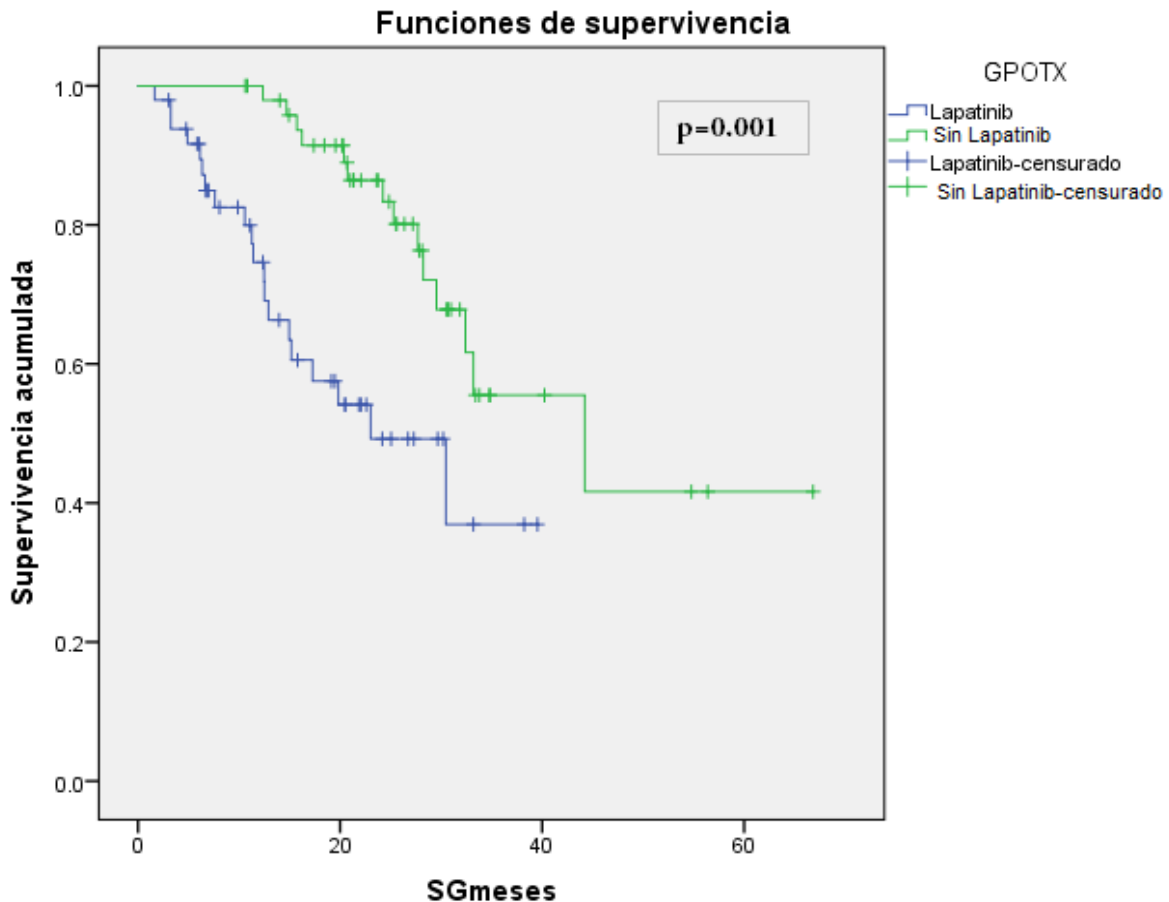
obtenidos se resumen en la tabla 11 y la comparación entre las curvas de supervivencia se pueden apreciar en el gráfico 2.

Tabla 11. Resultados de la supervivencia global de las pacientes para ambos grupos, medido en meses mediante Kaplan-Meier.

Grupo de Tratamiento	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Lapatinib	24.348	2.391	19.661	29.035	23.033	5.659	11.943	34.124
Sin Lapatinib	45.364	4.458	36.627	54.102	44.233	11.434	21.823	66.643
Global	39.613	3.720	32.322	46.904	33.200	5.402	22.612	43.788

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Gráfico 2. Curvas Kaplan-Meier y prueba de igualdad de distribuciones para la SG entre los grupos de tratamiento.



En la gráfica anterior claramente se observa que hay diferencia estadísticamente significativa entre las alternativas estudiadas en cuanto a la supervivencia global de las pacientes y esta diferencia está a favor del grupo B, es decir, que las pacientes viven más tiempo sin el Lapatinib que con el tratamiento.

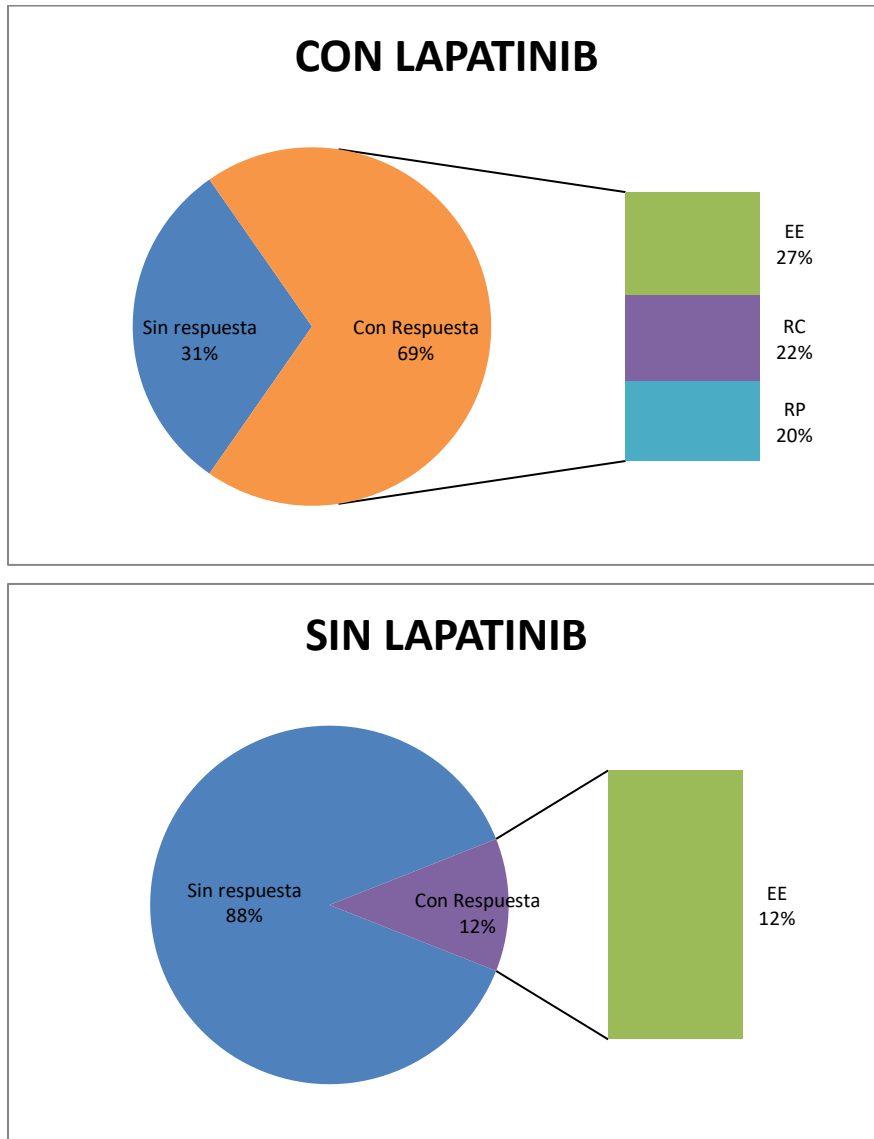
Por lo tanto, con estos resultados podemos decir que añadir el Lapatinib después de un tratamiento con Trastuzumab (completo) no vale la pena en términos de ILP Y SG.

Ahora, tomando en cuenta la respuesta al tratamiento y el estado funcional observamos que con el tratamiento de Lapatinib el 69% de las pacientes respondieron a la terapia, en la mayoría de los casos con una enfermedad estable, seguida de respuesta completa y finalmente con respuesta parcial; en cambio, con la alternativa Sin Lapatinib, solo se obtuvo enfermedad estable como respuesta en un 12% de las pacientes (gráfico 3).

Para el estado funcional, que en este estudio se tomó como criterio para evaluar la calidad de vida, se observa en el gráfico 4 que durante el tratamiento con Lapatinib, las pacientes gozaron de autonomía para llevar a cabo sus actividades cotidianas y también es muy notorio que en cuanto se suspendió el uso del Lapatinib el estado funcional disminuyó considerablemente y casi la mitad de las pacientes falleció dentro de los tres meses siguientes a la suspensión de esta terapia. Para el caso del grupo B la mayoría de las pacientes se encontraron entre los niveles 1 y 2 de la escala ECOG y también se observa un drástico deterioro hasta llegar a la muerte en poco menos de la mitad de las pacientes.

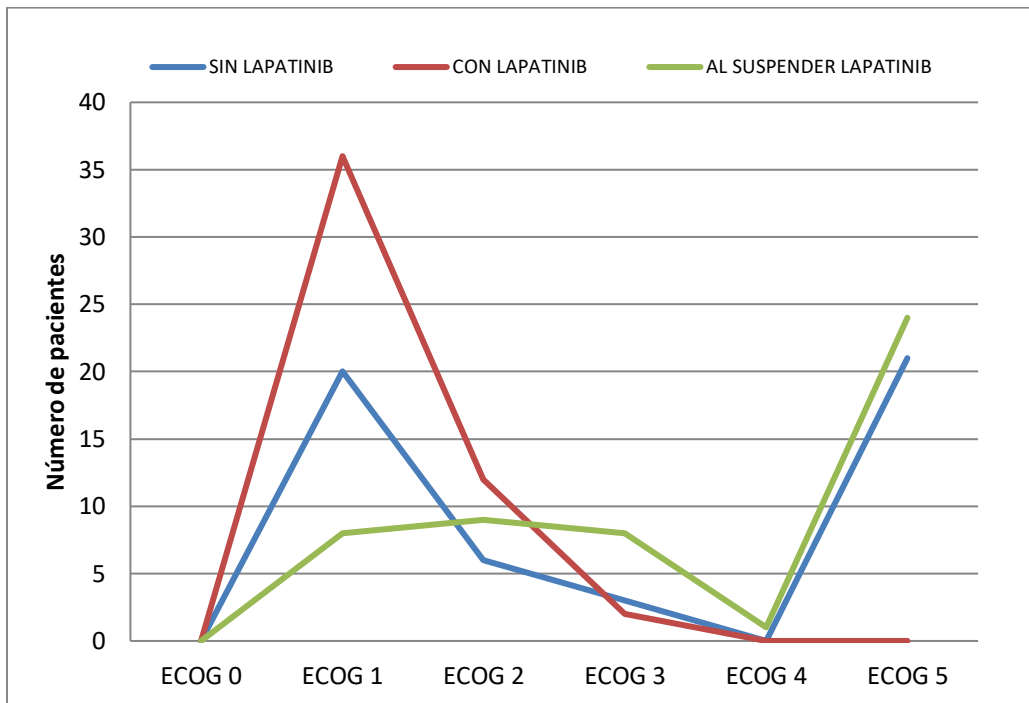
El estudio de efectividad nos describe que a pesar de que las pacientes progresan casi al mismo tiempo con ambas alternativas, el tratamiento con Lapatinib permitió que algunas pacientes lograran obtener la disminución de lesiones cancerosas o incluso la desaparición de éstas por un tiempo antes de progresar y que más de la mitad de las pacientes pudiera realizar sus actividades normales, ya que el estado funcional fue de 1 en la escala ECOG. Sin embargo, al suspender la terapia anti-HER2 la calidad de vida disminuye drásticamente hasta culminar en la muerte, la cual es mayor para el grupo A como se observa en las gráficas de supervivencia.

Gráfico 3. Detalle de la respuesta al tratamiento durante las alternativas en estudio.



RC=respuesta completa, RP=respuesta parcial, EE=enfermedad estable, EP=enfermedad progresiva.

Gráfico 4. Comportamiento del estado funcional entre los grupos de tratamiento, además se adiciona el comportamiento de éste después de la suspensión del tratamiento anti-HER2.



9. Discusión

Este estudio analiza las diferencias de costos y beneficios (ahorro) entre la alternativa A: usar Lapatinib después de un año con Trastuzumab y alternativa B: no usar Lapatinib después de un año con Trastuzumab mediante la estimación y comparación del costo social asociado con ambas alternativas de tratamiento.

Los resultados muestran que la alternativa Con Lapatinib no genera un ahorro total sobre la alternativa Sin Lapatinib desde el punto de vista del hospital, debido a que el costo de la terapia anti-HER2 es mucho más elevado a cualquier otro tipo de quimioterapia. Ahora bien, sí solo se considera el uso de recursos médicos extras para el tratamiento de las reacciones adversas debidas a la quimioterapia o al deterioro de la enfermedad, sí genera un ahorro a favor de la alternativa con Lapatinib, pues se ahorraron gastos en más de la mitad para servicios como hospitalizaciones debidas a RAM, procedimientos quirúrgicos como colocación de catéter central y medicamentos paliativos y de premedicación. El único beneficio indirecto observado desde esta perspectiva fue la del ahorro de tiempo para el personal de enfermería, ya que al ser el Lapatinib un medicamento que se administra por vía oral, se requiere de un promedio de 15 minutos de una enfermera por turno para la dispensación y verificación de este medicamento; mientras que para otros tipos de quimioterapia que se administran por vía intravenosa, la enfermera ocupa en promedio una hora de su tiempo en atender a una paciente y se requieren aproximadamente diez enfermeras por turno para atender la sala de quimioterapia.

Desde la perspectiva del paciente, se encontró que si existe beneficio, ya que las pacientes con Lapatinib se ahorraron el doble en gastos directos no médicos (pasajes) y en gastos indirectos (pérdida de productividad) que las pacientes Sin Lapatinib; además cabe mencionar que de acuerdo a los resultados en calidad de vida (escala ECOG) durante el tratamiento Sin Lapatinib se puede inferir que las pacientes pudieron necesitar más medicamentos y cuidados paliativos que aquí no fueron cuantificados debido a que varias pacientes habían fallecido antes de comenzar con este estudio.

En cuanto a la seguridad de las alternativas, el esquema con Lapatinib presentó menos cantidad de RAM, así como menos porcentaje de hospitalización asociada con éstas. El hecho de que el esquema con Lapatinib es administrado vía oral, implica un impacto positivo sobre la calidad de vida de las pacientes como ya se comentó en los resultados.

A pesar de que la alternativa Con Lapatinib ofrece calidad de vida aceptable y respuesta favorable a la enfermedad, el tiempo libre de progresión y la supervivencia global no juegan a favor de esta alternativa, lo que nos lleva a la conclusión de que los beneficios en eficacia no superan la inversión del hospital en este medicamento.

10. Conclusión

Proporcionar el Lapatinib a la paciente oncológica en etapa IV después del tratamiento completo con Trastuzumab no es costo-beneficioso desde la perspectiva del hospital, ya que la adición del Lapatinib no presentó diferencias estadísticamente significativas respecto a no usar este medicamento desde el punto de vista del Intervalo Libre de Progresión y Supervivencia Global. Sin embargo, desde el punto de vista del paciente se encontró un impacto positivo sobre los costos indirectos, directos no médicos y en el estado funcional de éstas porque la incidencia de RAM en las pacientes con Lapatinib fue menor y la productividad fue mayor en comparación al grupo sin Lapatinib.

11. Referencias

- [1]. Globocan 2012. Fast Stats. Most frequent cancers: both sexes. http://globocan.iarc.fr/old/bar_sex_site_prev.asp?selection=3152&title=Breast&statistic=3&populations=6&window=1&grid=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=%C2%A0Execute%C2%A0 (Acceso, 07 Diciembre 2017).
- [2]. Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Séptima revisión. Colima, México 2017.
- [3]. Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:714.
- [4]. American Cancer Society. *Types of breast cancer*. Recuperado de <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-breast-cancer-types>. Fecha de acceso 07/12/2017.
- [5]. Robles-Castillo J, Ruvalcaba-Limón E, Maffuz A, Rodríguez-Cuevas S. Cáncer de mama en mujeres mexicanas menores de 40 años. *Ginecol Obstet Mex* 2011; 79(8):482-488.
- [6]. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379:432-44.
- [7]. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1796-1804.
- [8]. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007; 110:973-9.

- [9]. Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, et al. Is breast cancer survival improving? *Cancer* 2004; 100:44-52.
- [10]. Berger M, Binglefors K, Hedflom E, Pashos C, Torrance G. Health Care, Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR book of terms. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 2003, USA.
- [11]. Drummond M, Sculpher M, Torrance G, O'Brien B, Stoddart G. *Métodos para la evaluación económica de los programas de salud*. 3º Edición Oxford: Prensa universitaria de Oxford, 2007.
- [12]. Sanz Granada, Angel. Curso básico, introducción a la farmacoeconomía en farmacia comunitaria *Farmacia Profesional* 2011; Vol. 25, Núm. 1 - 5.
- [13]. Rascati Karen L, PhD. *Essentials of Pharmacoeconomics*. 2º Edición Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins 2014.
- [14]. Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJ, et al. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130:725.
- [15]. Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. *Breast J* 2009; 15:593.
- [16]. O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res* 2010; 16:6100.
- [17]. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379:432-44.

- [18]. Salmon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER-2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011; 365:1273-83.
- [19]. Goldhirsch A, Piccart-Gebhart MJ, Procter M, et al. HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER-2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up. *Cancer Research* 2012; 72: S5-2.
- [20]. Pivot X, Romieu G, Bonnefoi H, et al. PHARE trial results of subset analysis comparing to 12 months of trastuzumab in adjuvant early breast cancer. *Cancer Research* 2012; 72: S5-3.
- [21]. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1796-1804.
- [22]. Kaufmann M, Puzstai L. Use of standard markers and incorporation of molecular markers into breast cancer therapy: Consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer* 2011; 117:1575-82.
- [23]. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22:1736-47.
- [24]. Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Knott A, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Baselga J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14(6):461-471.
- [25]. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:109-119.
- [26]. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy

- and safety of Trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23:4265-4274.
- [27]. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus Trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. The HERNATA Study. *J Clin Oncol* 2011; 29:264-271.
- [28]. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *n Engl J Med* 2012;367(19):1783-1791.
- [29]. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2733-2743.
- [30]. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:1124-30.
- [31]. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009; 27:1999-2006.
- [32]. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines). Breast Cancer versión 1.2017. Disponible en: www.nccn.org. Acceso el 01/02/2018.
- [33]. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, et al. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2017; 28:16-33.
- [34]. <https://www.micromedexsolutions.com/trastuzumab>, fecha de acceso 27/02/2018.
- [35]. <https://www.micromedexsolutions.com/lapatinib>, fecha de acceso 27/02/2018.
- [36]. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 4.1

- [37]. NOM-220-SSA1-2016 Instalación y operación de la farmacovigilancia.
- [38]. Mizuki Nishino, Jyothi P. Jagannathan, Nikhil H. Ramaiya, Annick D. Van den Abbeele. Revised RECIST Guideline Version 1.1: What Oncologists Want to Know and What Radiologists Need to Know. AJR:195, August 2010
- [39]. Fleeman N, Bagust A, Boland A, Dickson R, Dundar Y, Moonan J, Blondell M, Davis H, Armstrong A, Thorp N. Lapatinib and Trastuzumab in Combination an Aromatase Inhibitor for the First-Line Treatment of Metastatic Hormone Receptor-Positive Breast Cancer which Over-Expresses Human Epidermal Growth Factor 2 (HER-2): A Systematic Review and Economic Analysis. HTA 2011; 15(42): ISSN 1366-5278.
- [40]. Pérez-Sánchez V M, Vela-Chávez T A, Mora-Tiscareño A. Diagnóstico Histopatológico y Factores Pronóstico en Cáncer Infiltrante de Glándula Mamaria. Cancerología 2008; 3: 7-17.
- [41]. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama en Segundo y Tercer Nivel de Atención. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-232-09. México; Secretaría de Salud, 2009.
- [42]. Prieto L, Sacristán JA, Antoñanzas F, Rubio-Terrés C, Pinto JL, Rovira J. Análisis Coste-Efectividad en la Evaluación Económica de Intervenciones Sanitarias. Med Clin (Barc) 2004; 122(13): 505-10.
- [43]. Machado M, Einarson TR. Lapatinib in Patients with Metastatic Breast Cancer Following Initial Treatment with Trastuzumab: An Economic Analysis from the Brazilian Public Health Care Perspective. Breast Cancer: Targets and Therapy 2012; 4: 173-182.
- [44]. Chicaíza-Becerra L, García-Molina M, Gamboa O, Castañeda-Orjuela C. ErbB2+ Metastatic Breast Cancer Treatment After Progression on Trastuzumab: A Cost-Effectiveness Analysis for a Developing Country. Rev Salud Pública 2014; 16(2): 270-280.

12. Anexo: Hoja de Recolección de Datos

REVISIÓN DE ANTECEDENTES PACIENTE ESPECÍFICO

Las siguientes preguntas confirmarán que este paciente cumple los criterios de inclusión para el estudio.

B11. ¿Cuándo fue diagnosticada con cáncer de mama la paciente?

____/____/____ (dd/mm/aaaa)

bb= Por favor marque si esta fecha es aproximada
a= Desconocido

B1. ¿Cuándo fue diagnosticada con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico?

____/____/____ (dd/mm/aaaa)

aa= Igual a la fecha de la diagnosis original de cáncer de mama arriba
a= Desconocido

B8. ¿Fue previamente diagnosticada con cáncer metastásico o cualquier otro tumor maligno sólido antes del diagnóstico primario de Cáncer de mama?

- a. Si
b. No

B2.a ¿En qué fecha tuvo un resultado positivo para la prueba de IHC o FISH de Her2 neu?

____/____/____ (dd/mm/aaaa)

aa= Por favor marque si esta fecha es aproximada
a= Desconocido

B2b ¿Qué tipo de prueba se utilizó para diagnosticar Her2neu?

- a= Hibridación fluorescente in situ (FISH)
b= Detección Immunohistoquímica de la proteína EGFR (IHC)
c= Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR)
d= Otros (especifique) _____
e= Desconocido

B9. ¿La paciente estuvo o actualmente está inscrito en un ensayo clínico?

- a= Si
b= No

B5. ¿La paciente aún está viva?

- a= Si
b= No
c= No se sabe

B6. ¿Cuál fue la fecha de muerte de la paciente?

____/____/____ (dd/mm/aaaa)

Por favor marque si esta fecha es aproximada
a= Fecha desconocida

B4. ¿Cuál fue el año de nacimiento del paciente? _____
Se tendrá que revisar la fecha en poliza de seguro popular

a= Desconocido

El paciente debe haber tenido por lo menos 18 años de edad al diagnóstico de CM para calificar para esta revisión de expedientes. Introduce el año aproximado de nacimiento si no se conoce el año exacto.

B7. ¿Cuál es la última fecha en que se tiene información disponible sobre el paciente? (por ejemplo, última fecha de la visita, o último contacto)

____/____/____ (dd/mm/aaaa)

Las siguientes preguntas solicitarán datos demográficos y características clínicas de la paciente en el momento del diagnóstico CM.

B10. ¿Cuándo vio la paciente por primera vez en su práctica?
____/____/____ (dd/mm/aaaa)

Por favor marque si esta fecha es aproximada
a= Desconocido

B13. ¿Lugar de origen? Estado o país.

B14. ¿Qué tipo de seguro tenía la paciente en el momento del diagnóstico CM localmente avanzado o metastásico? (Seleccione todas las que apliquen)

- 1= Plan de seguro público (reembolso del gobierno)
2= Plan de seguro privado
3= Otros, por favor especifique _____
4= Sin seguro
5= Desconocido /no tiene la información

B15. ¿El paciente trabajaba en el momento del diagnóstico de CM localmente avanzado o metastásico?
Se tendrá que revisar en poliza de seguro popular

B16. ¿Qué comorbilidades tenía el paciente en el momento del diagnóstico CM localmente avanzado, metastásico? (Seleccione todas las que apliquen)

B17. Cuando el paciente fue diagnosticado ¿En qué etapa estaba el CM primario?

- 1= Carcinoma oculto
2= Estadio 0
3= Estadio IA
4= Estadio IB
5= Estadio IIA
6= Estadio IIB
7= Estadio IIIA
8= Estadio IIIB
9= Estadio IIIC
10= Estadio IV
11= Desconocido o no hay certeza

B18. ¿Cuál es el subtipo histológico en el diagnóstico primario de CM?

- a= Carcinoma ductal infiltrante
b= Carcinoma lobulillar infiltrante
c= Mixto
d= Otros, por favor especifique _____
e= Desconocido

B19. ¿Fue resecable el tumor en el diagnóstico primario de CM?

- a= Si
b= No
c= Desconocido

B21.a ¿Qué medicamentos recibió el paciente antes de ser diagnosticado con CM localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, en el entorno adyuvante o neoadyuvante)? (Si recibió drogas en combinación, selección a todos los agentes farmacéuticos activos incluidos)

- 1= Esquema basado en Antraciclinas (epidubicina, doxorubicina+ciclofosfamida +5FU)
2= Carboplatino
3= Docetaxel
4= Paclitaxel
5= Otros, por favor especifique _____
6= Sin tratamiento sistémico previo al diagnóstico de CM

*** La paciente ha cumplido los criterios de inclusión para esta cohorte.

B21b. Terapia sistémica para CM localmente avanzado o metastásico

En orden cronológico, por favor liste todas las terapias sistémicas que el paciente recibió durante el tratamiento de CM localmente avanzado o metastásico. Tanto el cambio de terapias como la modificación de un régimen de tratamiento (es decir, añadir o eliminar uno o más tratamientos) deben considerarse como la iniciación de un nuevo régimen de tratamiento.

Régimen Número	Régimen de terapia sistémica Si el paciente recibió terapia combinada, por favor seleccione a todos los agentes farmacéuticos activos incluidos.	¿Cuándo se inició el régimen de tratamiento? (día/mes/año)	¿Este tratamiento modificado o discontinuado?	¿Fecha en que el régimen de tratamiento fue modificado/descontinuado? (día/mes/año)
1	2= Regimen con Antracilcina 3= Carboplatino 4= Vinorelbina 5= Gemcitabina 6= Docetaxel 7= Paclitaxel 8= Otros, especifique	____/____/____ <input type="checkbox"/> La fecha es aproximada <input type="checkbox"/> Fecha desconocida	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No, el paciente recibía esta terapia en la última fecha de seguimiento o hasta la muerte	____/____/____ <input type="checkbox"/> La fecha es aproximada <input type="checkbox"/> Fecha desconocida
2	2= Regimen con Antracilcina 3= Carboplatino 4= Vinorelbina 5= Gemcitabina 6= Docetaxel 7= Paclitaxel 8= Otros, especifique	____/____/____ <input type="checkbox"/> La fecha es aproximada <input type="checkbox"/> Fecha desconocida	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No, el paciente recibía esta terapia en la última fecha de seguimiento o hasta la muerte	____/____/____ <input type="checkbox"/> La fecha es aproximada <input type="checkbox"/> Fecha desconocida

KARNOFSKI - ECOG DE ESTE RÉGIMEN			
¿Cuáles fueron las razones por las que se eligió el régimen? 1= Por las guías de tratamiento. 2= Enfermedad sintomática. 2= Progresión de la enfermedad. 3= Intolerancia al régimen de tratamiento anterior. 4= Potencial impacto en calidad de vida o en las actividades cotidianas del paciente. 5= Petición del paciente. 6= Reclutamiento en un ensayo clínico. 7= Otro, especifique.			
Los eventos adversos experimentados por el paciente durante el curso del régimen provocaron: a= adición o cambio de tratamiento. b= hospitalización. c= ninguna de las anteriores.			
Basado en su evaluación clínica, ¿cuál fue la mejor respuesta del paciente al régimen de tratamiento? a= Respuesta completa respuesta — la desaparición de todas las lesiones diana. b= Respuesta parcial. c= Enfermedad estable. d= Progresión. e= Desconocido.			
¿Cuándo progresó el paciente durante el curso del tratamiento? ____/____/____ (dd/mm/aaaa) a= No progresó			
¿Por qué fue modificado o discontinuado el régimen de tratamiento? 1= Eventos adversos 2= Progresión de la enfermedad 3= Limitación de recursos 4= Curso completo de tratamiento 5= Enfermedad estable por más de tres meses 6= Muerte 7= Otro, por favor especifique			
DESPUÉS DE LA DISCONTINUACIÓN O MODIFICACIÓN Y ANTES DE OTRO RÉGIMEN (O PÉRDIDA DE SEGUIMIENTO O LA MUERTE ¿EL PACIENTE RECIBIÓ RT O CUIDADOS PALIATIVOS?			

- ¿Qué tipo de eventos adversos experimentó el paciente durante el curso del tratamiento? (Seleccione todos los que apliquen). También indique si el paciente tuvo que recibir tratamiento gratuito o tuvo que ser hospitalizado debido a un evento adverso en particular
- Fechas de todas las progresiones de la enfermedad.
- Número de sesiones de Radioterapia
- Número de días de Hospitalización, ¿cuál fue el motivo?
- Número de Laboratorios clínicos y de gabinete realizados
- Número de Medicamentos administrados durante la quimioterapia (premedicación), durante días de hospitalización y paliativos