

**UNIVERSIDAD SAN PEDRO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**PROGRAMA DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**



**Reacciones adversas en monoterapia con Trastuzumab, en pacientes  
ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia - Piura, de enero a junio  
de 2021**

Tesis para obtener el título profesional de Químico Farmacéutico

**Autor:**

**Juarez Navarro Ericson Alexander**

**Asesor – Código ORCID**

**Gonzales Ruiz Walter**

**0000-0002-9347-4058**

**PIURA – PERÚ**

**2021**

### Palabras clave

<b>Tema</b>	Reacciones adversas Trastuzumab.
<b>Especialidad</b>	Farmacia y Bioquímica

### Keywords

<b>Subject</b>	Adverse reactions Trastuzumab.
<b>Speciality</b>	Pharmacy and Biochemistry

### Línea de investigación

Línea de Investigación	Farmacia clínica y comunitaria.
Área	Ciencias médicas de la salud.
Subárea	Ciencias de la salud.
Disciplina	Ciencias del cuidado de la salud y servicios.

**Titulo:**

**Reacciones adversas en monoterapia con Trastuzumab, en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura de enero a junio de 2021.**

## Resumen

En el presente estudio se tuvo como objetivo identificar las reacciones adversas que ocasiona el uso en monoterapia con Trastuzumab en los pacientes ambulatorios atendidos en el servicio de oncología clínica y quimioterapia del Hospital José Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021, un estudio de tipo observacional, descriptivo y retrospectivo donde se analizaron 31 historias clínicas correspondientes al total de pacientes que usan de Trastuzumab en sus esquemas de quimioterapia, excluyéndose de este estudio a 6 pacientes que no cumplieron con los criterios de uso de Trastuzumab como monoterapia. La muestra en estudio fue de 25 pacientes; contrastado con las historias clínicas para determinar si presentaron reacciones adversas al medicamento identificando los factores que influyeron en la reacción que presentaron. Los resultados obtenidos fueron que, de 25 pacientes que se trataron con Trastuzumab como monoterapia, el 52% presentaron reacciones adversas al medicamento, de las cuales un 8% corresponde al grupo etario de 30 a 40 años, 38% de 41 a 50 años, 23% de 51 a 60 años y 31% a personas mayores de 60 años. Según el grado de la reacción adversa, se logró identificar que el 46% fueron leves, el 38% moderadas y el 15% graves, con un índice de 31% de los pacientes que necesitaron intervención hospitalaria. Tras el análisis de los resultados obtenidos con este estudio se concluye la evidente presencia de reacciones adversas con el uso de monoterapia con Trastuzumab en la mayoría de los pacientes tratados con este medicamento, de las cuales, los sistemas u órganos más afectados son el sistema cardiovascular, respiratorio y musculoesquelético respectivamente.

## **Abstract**

The objective of this study was to identify the adverse reactions caused by the use of Trastuzumab in monotherapy in outpatients treated in the clinical oncology and surgery service of the José Cayetano Heredia Hospital - Piura, from January to June 2021, one of observational, descriptive and retrospective type where 31 medical records were analyzed corresponding to the total number of patients who use Trastuzumab in their chemotherapy schemes, excluding from this study 6 patients who did not meet the criteria for the use of Trastuzumab as monotherapy. The study sample was 25 patients; Contrasted with the medical records to determine if there were adverse reactions to the drug, identifying the factors that influenced the reaction that appeared. The results obtained were that, of 25 patients who were treated with Trastuzumab as monotherapy, 52% presented adverse drug reactions, of which 8% corresponded to the age group of 30 to 40 years, 38% from 41 to 50 years, 23% from 51 to 60 years old and 31% to people over 60 years old. Depending on the degree of the adverse reaction, it will be improved to identify that 46% were mild, 38% moderate and 15% severe, with a rate of 31% of patients who required hospital intervention. After analyzing the results obtained with this study, the evident presence of adverse reactions with the use of Trastuzumab monotherapy is concluded in the majority of patients treated with this drug, of which the most affected systems or organs are the cardiovascular system. , respiratory and musculoskeletal respectively.

## ÍNDICE

Palabras clave.....	i
Keywords .....	i
Línea de investigación.....	i
Título:.....	ii
Resumen .....	iii
Abstract .....	iv
ÍNDICE .....	v
I. Introducción .....	1
1.1. Antecedentes y fundamentación científica.....	1
1.2. Justificación de la investigación.....	9
1.3. Problema.....	10
1.4. Marco Referencial .....	10
1.5. Hipótesis.....	25
1.6. Objetivos.....	25
1.6.1. Objetivo General .....	25
1.6.2. Objetivos Específicos.....	26
II. Metodología .....	26
2.1. Tipo y diseño de la investigación .....	26
2.1.1. Tipo .....	26
2.1.2. Diseño .....	27
2.2. Población y muestra .....	27
2.2.1. Población.....	27
2.2.2. Muestra.....	28
2.3. Técnicas e instrumentos de la investigación .....	28
2.4. Procesamiento y análisis de la información .....	29
III. Resultados .....	30
IV. Análisis y Discusión.....	42
V. Conclusiones .....	45
VI. Recomendaciones.....	46
VII. Agradecimiento .....	47
VIII.Referencias bibliograficas .....	48
Anexos y apendices.....	54

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Manifestación de reacciones adversas a tratamiento de monoterapia con Trastuzumab en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.....	30
Tabla 2. Distribución de reacciones adversas a tratamiento de monoterapia con Trastuzumab según el órgano o sistema afectado en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021 .....	31
Tabla 3. Distribución de reacciones adversas a tratamiento de monoterapia con Trastuzumab manifestadas en el sistema cardiovascular, en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021. ....	32
Tabla 4. Distribución de reacciones adversas a tratamiento de monoterapia con Trastuzumab manifestadas en el sistema respiratorio, en los pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021 .....	33
Tabla 5. Distribución de reacciones adversas a tratamiento de monoterapia con Trastuzumab manifestadas en los pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.....	34
Tabla 6. Clasificación de las reacciones adversas al tratamiento de monoterapia con trastuzumab en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.....	35
Tabla 7. Gravedad de las reacciones adversas al tratamiento de monoterapia con trastuzumab en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.....	36
Tabla 8. Clasificación, según grupo etario de las reacciones adversas al tratamiento de monoterapia con trastuzumab en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.....	37
Tabla 9. Clasificación por edades de las pacientes en tratamiento de monoterapia con Trastuzumab, atendidos en el Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021. ....	38
Tabla 10. Clasificación según grado de instrucción de las pacientes en tratamiento de monoterapia con Trastuzumab, atendidos en el Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021. ....	39
Tabla 11. Clasificación según el tiempo diagnóstico de la enfermedad de las pacientes en tratamiento de monoterapia con Trastuzumab, atendidos en el Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.....	40
Tabla 12. Clasificación de las pacientes según el tiempo de tratamiento de monoterapia con Trastuzumab, atendidos en el Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021. ....	41

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Manifestación de reacciones adversas al tratamiento de monoterapia con Trastuzumab en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021. ....	30
Gráfico 2. Distribución de reacciones adversas a tratamiento de monoterapia con Trastuzumab según el órgano o sistema afectado en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021. ....	31
Gráfico 3. Distribución de reacciones adversas a tratamiento de monoterapia con Trastuzumab manifestadas en el sistema cardiovascular, en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021. ....	32
Gráfico 4. Distribución de reacciones adversas a tratamiento de monoterapia con Trastuzumab manifestadas en el sistema respiratorio, en los pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021. ....	33
Gráfico 5. Distribución de reacciones adversas a tratamiento de monoterapia con Trastuzumab manifestadas en los pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021. ....	34
Gráfico 6. Clasificación de las reacciones adversas al tratamiento de monoterapia con trastuzumab en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021. ....	35
Gráfico 7. Gravedad de las reacciones adversas al tratamiento de monoterapia con trastuzumab en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021. ....	36
Gráfico 8. Clasificación, según grupo etario de las reacciones adversas al tratamiento de monoterapia con trastuzumab en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021. ....	37
Gráfico 9. Clasificación por edades de los pacientes en tratamiento de monoterapia con Trastuzumab, atendidos en el Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021. ....	38
Gráfico 10. Clasificación según grado de instrucción de las pacientes en tratamiento de monoterapia con Trastuzumab, atendidos en el Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021. ....	39
Gráfico 11. Clasificación según el tiempo diagnosticado de la enfermedad de las pacientes en tratamiento de monoterapia con Trastuzumab, atendidos en el Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021. ....	40
Gráfico 12. Clasificación de las pacientes según el tiempo en tratamiento de monoterapia con Trastuzumab, atendidos en el Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021. ....	41



## **I. Introducción**

### **1.1. Antecedentes y fundamentación científica.**

Garzon y Beltran (2018), en su investigación “Caracterización de reacciones adversas con Trastuzumab reportadas en Bogotá D.C. 2008 – 2017” para obtener el título de Químico Farmacéutico, presentado a la Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales, Bogotá – Colombia; los autores tienen como objetivo caracterizar las reacciones adversas a Trastuzumab reportadas en Bogotá D.C. en los años 2008 a 2017, describiendo las variables de persona, tiempo y lugar, así como la causa y seriedad de las reacciones adversas en el uso de Trastuzumab; se hizo un estudio del tipo reporte de casos descriptivo de cohorte transversal, para describir los reportes de reacciones adversas a Trastuzumab basados en la metodología Case Report CARE para el abordaje de casos. Los resultados obtenidos fueron 14 reportes asociados al uso de Trastuzumab, durante el periodo 2008 – 2017, estos se caracterizaron y analizaron en su totalidad de acuerdo al año de reporte, género, grupo etario, seriedad, estado, causalidad, clasificación WHOART CLASS y WHOART SUB; siendo el 2015 el año en el que se reportaron más reacciones adversas, de los cuales el 86 % corresponde al género femenino, el 28.6 % a personas entre 47 – 62 años de edad. Las reacciones que más predominaron fueron las generales con el 40 % de las RAM, dentro de las cuales destacan escalofríos, fiebre y dolor. Respecto a la seriedad de la reacción se presentaron 79 % no serias, 21 % serias.

Moreno (2019), en su tesis doctoral “Reacciones Adversas Inmediatas Relacionadas con la Infusión Intravenosa de Medicamentos en el Hospital de Día Oncológico”, presentada en la Universidad Complutense de Madrid – España; el autor tiene como objetivo cuantificar y caracterizar las reacciones adversas inmediatas en pacientes sometidos a quimioterapia antineoplásica en el Hospital de día oncológico. Estudio de tipo descriptivo, retrospectivo en el que se revisaron y caracterizaron los registros de sospechas de reacción adversa

inmediata a medicamentos antineoplásicos, en pacientes tratados en el Hospital de Día Oncológico clínico San Carlos de Madrid, de enero de 2013 hasta diciembre de 2017; a la información fue comparada y complementada con la historia clínica de los pacientes y los datos aportados por el servicio de farmacia del hospital, siendo la muestra en estudio, el paciente con sospecha de reacción adversa en alguno de su ciclo de tratamiento. La información recogida se insertó en un sistema de gestión de bases de datos en el servidor del hospital. Los resultados obtenidos del estudio arrojaron el reporte de 488 reacciones adversas en 371 pacientes diferentes; de los cuales un 56 % corresponde a pacientes entre 51 y 70 años de edad, las reacciones fueron clasificadas como graves en un 5 % de los pacientes, siendo los medicamentos más frecuentes involucrados Docetaxel (30%), Oxaliplatino (20%), Paclitaxel (19%) y Carboplatino (13%). Los Taxanos, Anticuerpos Monoclonales y antraciclinas, causaron reacción principalmente durante los tres primeros ciclos de tratamiento (85%, 87% y 92% respectivamente). Siendo los órganos y sistemas más frecuentes afectados, la piel y tejido subcutáneo (61%), sistema respiratorio (40%) y trastornos del sistema vascular (34%). Las reacciones adversas clasificadas como “definitivas” se presentaron en un 4% de los casos.

Campos y Carrasco (2018) en su trabajo de fin de grado “Cardiotoxicidad inducida por fármacos biológicos: Trastuzumab y Bevacizumab”, presentado en la Universidad Complutense de Madrid – España. Los autores tienen como objetivo estudiar la cardiotoxicidad inducida por fármacos biológicos, utilizando dos anticuerpos monoclonales: bevacizumab y trastuzumab; en el cual se pretende elucidar el mecanismo de acción, causas y consecuencias de la cardiotoxicidad inducida por estos fármacos y conocer si realmente supone una de las principales causas de suspensión e interrupción del tratamiento, así como la disminución de la calidad de vida de los pacientes. Los autores realizan una revisión de la bibliografía publicada en bases de datos como PubMed con el fin de, poniendo en común la información sacada de un gran número de artículos, publicaciones y ensayos clínicos, alcanzar unas conclusiones claras sobre la

cardiotoxicidad inducida por estos anticuerpos monoclonales. Tras la evaluación del estudio se puede concluir que, está demostrado que ambos anticuerpos producen este tipo de reacción adversa pero el mecanismo por el cual la generan es diferente, así como su gravedad. Bevacizumab da lugar a una cardiotoxicidad dosis-dependiente, por lo que revierte al suspender el tratamiento con este anticuerpo. Lo que más caracteriza a bevacizumab es su capacidad para producir hipertensión y tromboembolismo debido a su mecanismo de acción neutralizando la actividad biológica del VEGF. Trastuzumab, sin embargo, se caracteriza por producir una disfunción del ventrículo izquierdo y se trata de una cardiotoxicidad no dosis-dependiente, pero que revierte con un tratamiento adecuado y también con la interrupción del mismo. La cardiotoxicidad de ambos anticuerpos está marcada por una serie de factores de riesgo comunes como son la edad y haber sufrido episodios cardiovasculares anteriormente. Por lo cual se recomienda en este tipo de pacientes la monitorización exhaustiva.

Lima et al. (2017), en su investigación: “Reacciones adversas por el uso de anticuerpo monoclonal Trastuzumab en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo”, de la revista *ArsPharm*, Caruaru – Brasil. En este estudio, los autores tienen el objetivo identificar las principales reacciones adversas presentadas con el uso de Trastuzumab por los pacientes con cáncer de mama HER2 positivo de la clínica ambulatoria especializada en quimioterapia de la ciudad de Caruaru-PE en Brazil. Se recogieron los datos obtenidos mediante análisis de los registros médicos en los pacientes atendidos en la consulta externa entre enero de 2015 y diciembre de 2016, seleccionando a 24 pacientes, de los cuales el 12.5 % presentaron cardiotoxicidad y el 4.16 % dolor abdominal y náuseas entre otros efectos adversos. Con lo cual concluyen que la identificación de tales eventos adversos permite una mejor asistencia al paciente oncológico y una mejor adherencia al tratamiento, debido a que son medicamentos específicos, pocos estudios se preocupan por evaluar estos efectos adversos, lo que a menudo dificulta la atención clínica.

Gamaleri (2015) en su tesis titulada: “Caracterización de la toxicidad a Trastuzumab y Docetaxel en pacientes mujeres con cáncer de mama de un Hospital universitario de alta complejidad: su implicancia en los Reingresos hospitalarios” presentado en la Universidad de Belgrano, de la ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. El objetivo del autor fue analizar las reacciones adversas a Trastuzumab y Docetaxel en pacientes con cáncer de mama de un hospital universitario; un estudio de tipo retrospectivo, observacional y longitudinal de pacientes con cáncer de mama que han acudido a un hospital universitario de Pilar, durante los años 2003 – 2014. Se analizaron un total de 118 pacientes con cáncer de mama, 100% de mujeres. Se halló una media de RAM de 7.75 en esquemas con Trastuzumab, 4.68 en esquemas con Docetaxel y 9.8 en esquemas con los dos fármacos ( $p < 0.05$  en los tres casos). Los tipos de RAMs fueron comparables a las fichas técnicas siendo infecciones y la leucopenia y neutropenia uno de los dominios más frecuentes en los dos esquemas y las RAM relacionadas a la infusión en el caso de Docetaxel. Las variables asociadas a la aparición de las RAM fueron: presencia de mucositis y neutropenia febril, edad superior a 50 años y presencia de deterioro renal. El estudio concluye que la frecuencia de RAM a los medicamentos es comparable por órgano sistema afectado y tipo de RAM a lo publicado por las fichas técnicas. El impacto de las RAMs sobre el sistema sanitario es relevante desde el punto de vista de los ingresos hospitalarios por RAM en estos pacientes. Las RAMs más frecuentes con Docetaxel y Trastuzumab son comparables a la ficha técnica en esta población de pacientes, reacciones infusionales, diarrea, neutropenia, leucopenia para Docetaxel y leucopenia, artralgia para Trastuzumab.

Cantero (2017), en su trabajo de fin de grado denominado: “Principales efectos adversos de los tratamientos antineoplásicos. Manejo de enfermería”. Presentado en la Universidad de Rioja, España. Un estudio llevado a cabo mediante una revisión bibliográfica basada en la búsqueda de información con evidencia científica de la literatura existente en castellano e inglés perteneciente a los últimos 10 años; cuyo objetivo fue conocer los principales efectos adversos de

los tratamientos antineoplásicos, así como el manejo de sus efectos secundarios por parte del personal de enfermería. Tras el estudio se encontró que existen gran cantidad de efectos adversos por cada tipo antineoplásico donde las reacciones más destacables son: astenia, toxicidad digestiva (diarrea, estreñimiento, náuseas y vómitos), toxicidad cutánea (rash, eritema, reacciones ungueales, alopecia, prurito, fotosensibilidad, flebitis, extravasación), toxicidad hematológica (neutropenia, anemia, trombocitopenia y leucocitopenia), toxicidad cardíaca (arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva, etc.), reacciones de hipersensibilidad y durante la perfusión (fiebre, hinchazón de cara o labios, eritema, rash, escalofríos, cambios en la tensión arterial, etc.). El estudio concluye que es necesaria una mejor y mayor formación y capacitación del personal de enfermería en relación al manejo de este tema, ya que estos medicamentos requieren una gran cualificación para que los pacientes oncológicos sean atendidos con cuidados de calidad basados en la evidencia científica y así llevar a cabo una correcta validación, manipulación, administración, control y prevención de los posibles efectos secundarios que pueden causar los antineoplásicos.

Idrogo (2019), en su Tesis de grado “Trastuzumab endovenoso y subcutáneo sobre cardiotoxicidad de pacientes con cáncer de mama, Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte”, presentado en la Universidad César Vallejo, Trujillo – Perú, para obtener el grado de Médico Cirujano. El autor tiene como objetivo evaluar si la aplicación de Trastuzumab por vía endovenosa induce a mayor cardiotoxicidad que la vía subcutánea en pacientes con cáncer de mama, atendidos en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte. Un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo en cual se realizó empleando la revisión documentaria de Historias Clínicas de cada paciente, trabajando con 58 pacientes mayores de 18 años diagnosticados con cáncer de mama HER2 positivo a los cuales a 29 pacientes se le administró Trastuzumab vía endovenosa y otros 29 por vía subcutánea. Obteniendo el resultado que el 41 % de los pacientes que se les administró el medicamento por vía subcutánea

presentó efectos cardiotoxicos, mientras que el 34 % de los pacientes que se les administró por vía endovenosa presentaron también los mismos efectos, evidenciando de esta manera que no existe diferencia significativa estadística. Por lo cual se concluye que la aplicación de Trastuzumab por vía endovenosa presenta igual riesgo para producir efectos cardiotoxicos en comparación con la vía subcutánea en los pacientes con cáncer de mama, atendidos en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte.

Ruiz-Mori et al. (2017) en su estudio: “Cardiotoxicidad por quimioterapia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas”, publicado en la revista *Horiz Med*, Lima – Perú. Los autores tienen el objetivo de reportar la frecuencia de los efectos adversos producidos por la quimioterapia en los pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, a nivel cardiaco (cardiotoxicidad), durante el periodo 2012 – 2016; un estudio no experimental, descriptivo y retrospectivo, en el cual la población de estudio fueron los pacientes atendidos en el Servicio de Cardiología del INEN por presentar durante la quimioterapia molestias cardiovasculares. Se realizaron 985 evaluaciones por sintomatología cardiaca de pacientes en tratamiento antineoplásico, obteniendo como resultados, entre los efectos adversos a nivel del corazón de la terapia oncológica, las arritmias cardiacas fueron las más frecuentes (41.2%), en segundo lugar, los episodios de angina de pecho (18.7%) y la insuficiencia cardiaca (4.9%). La bradicardia sinusal ha sido la arritmia más usual (55.9%), seguida por la taquicardia sinusal sintomática (17.7%) y, en tercer lugar, la fibrilación auricular (12.0%). Las conclusiones del estudio detallan que la arritmia cardiaca fue el efecto adverso más frecuente del tratamiento oncológico, siendo la bradicardia sinusal asintomática la de mayor prevalencia.

Ludeña (2016) en su Tesis de Grado “Incidencia de reacciones adversas asociadas a quimioterapia en pacientes con cáncer gastrointestinal hospitalizados en el servicio de oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen,

entre octubre de 2013 y marzo de 2014”; presentada a la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima – Perú. El objetivo del autor fue, determinar la incidencia de las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) de los seis esquemas de tratamiento en pacientes con cáncer gastrointestinal hospitalizados en el servicio de oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de EsSalud – Lima, de octubre de 2013 a marzo de 2014; un estudio descriptivo, retrospectivo y longitudinal en el que se determinó la incidencia de reacciones adversas asociadas a la quimioterapia en pacientes con cáncer gastrointestinal hospitalizados en el servicio de Oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen; entre los meses de octubre de 2013 y marzo de 2014, utilizando como metodología la entrevista directa y recolección de datos de las historias clínicas registrando los efectos adversos, determinando su causalidad a la reacción, por el algoritmo de Naranjo, cuya muestra de estudio fueron 166 pacientes, de los cuales el 53.6% fueron varones. Basados en la clasificación por grupos etarios del “Modelo de Atención Integral de Salud”, la mayor cantidad de pacientes se encontraron en el grupo de Adulto mayor (36,7%). El cáncer intestinal fue más frecuente con un 53,6%; y el 50,0% del total de pacientes se encontraban en estadio III. Los resultados obtenidos fue que todos los pacientes desarrollaron algún tipo de reacción adversa desarrollada en uno o más sistemas El 4,2% desarrollaron RAM en sólo 1 sistema; el 7,2% de pacientes tuvieron una incidencia de RAM en sólo dos sistemas y el resto de pacientes presentaron una incidencia de RAM en 3 o más sistemas.

Casas y Falcon (2017) en su tesis de grado titulada: “Intervención Farmacéutica en las Reacciones Adversas al Medicamento del Paciente Oncológico del Hospital Regional Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión”, presentado en la Universidad Privada de Huancayo Franklin Roosevelt, Junín, Perú. Cuyo objetivo fue realizar la intervención farmacéutica para la detección de reacciones adversas al medicamento del paciente oncológico del Hospital Regional Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión. Un estudio de tipo básico, prospectivo y transversal realizado en 50 pacientes oncológicos que recibían tratamiento

ambulatorio, empleándose para la recolección de datos la entrevista para detectar RAMs frente a la medicación de medicamentos oncológicos, teniendo como instrumento el reporte de sospechas de Reacciones Adversas a medicamentos del Ministerio de Salud adaptado; en el cual se concluye con la detección de un 86% de reacciones adversas identificadas gracias a la intervención farmacéutica en los pacientes que padecen cáncer del Hospital Regional Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión.

Revilla (2016) en su Tesis de Postgrado: “Nivel de conocimientos sobre reacciones adversas a la quimioterapia en pacientes del servicio de oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2015” presentado en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima. Perú, en el cual el objetivo fue identificar el nivel de conocimientos de los pacientes hospitalizados sobre las reacciones adversas de la quimioterapia e identificar el nivel de conocimientos de los pacientes sobre las reacciones adversas de la quimioterapia en la dimensión física y psicológica. El estudio es de nivel aplicativo, tipo cuantitativo, método descriptivo de corte transversal, teniendo como población de estudio 54 pacientes hospitalizados, utilizando como instrumento un formulario tipo cuestionario. Los resultados obtenidos fueron que el 62.5% (34) tuvieron conocimiento medio, el 20% (11) alto y el 17.5% (9) bajo. En la dimensión física, 77.5% (42) medio, 12.5% (7) alto y 10% (5) bajo. En la dimensión psicológica, 80% (43) medio, 15% (8) alto y 5% (3) bajo. Concluyendo que el nivel de conocimientos sobre las reacciones adversas a la quimioterapia en su mayoría (80%) es medio con tendencia a bajo referido a su preocupación de no curarse rápido y que tener o presentar dolor general; bajo porque desconocen respecto a cómo enfrentarse al tratamiento y la efectividad del mismo, sin embargo, existe un mínimo porcentaje de alto (20%) referido a que conocen las medidas de protección solar y como evitar la infección.



## 1.2. Justificación de la investigación

El propósito para la realización de este estudio está basado en los diferentes datos nacionales y mundiales, en el cual indica el incremento de la incidencia y mortalidad de los casos de cáncer, siendo el cáncer de mama uno de las frecuentes y mortales en las mujeres. Nuestra región no es la excepción a esta estadística, pues, se ve a menudo en el Hospital regional, el aumento de los pacientes diagnosticados con este mal que están en tratamiento quimioterápico. Los tratamientos antineoplásicos por su parte al mismo tiempo que generan un beneficio en el paciente tratado en la evolución de su enfermedad, como todo medicamento, generan reacciones beneficiosas y no beneficiosas en el paciente a quien se le administra. Dado que los medicamentos antineoplásicos generan diferentes grados de toxicidad pueden producir efectos inesperados de complicada identificación y manejo.

Si bien es cierto, son pocos y/o quizás escasos los estudios sobre la identificación de reacciones adversas a los medicamentos que se realizan en este hospital, pero presenta una gran importancia y relevancia para ampliación farmacéutica de la farmacovigilancia y de esta manera identificar las apariciones de estas reacciones y preverlas en casos posteriores para un mejor manejo de los pacientes oncológicos.

El Trastuzumab es un medicamento de anticuerpos monoclonales usado para tratar exclusivamente el cáncer de mama HER2+, presentando reacciones adversas de considerable importancia.

Esta investigación beneficiaría directamente a los pacientes oncológicos diagnosticados con cáncer de mama que se encuentran recibiendo tratamiento quimioterápico con Trastuzumab, con el objetivo de brindar información que les permita identificar las reacciones adversas que tiene el medicamento que consumen, beneficiando también indirectamente al personal de salud, quienes podrán generar estrategias y alternativas que ayuden a mejorar y fortalecer los programas de prevención para reducir los factores de riesgo sobre el tratamiento de esta enfermedad.

Finalmente, mediante este estudio se proyecta a dar una importante aportación sobre el manejo de las reacciones adversas de Trastuzumab y tomar las medidas

necesarias que sirvan para contribuir a tener un mejor cuidado de su tratamiento, al mismo tiempo servirá como marco referencial para próximas investigaciones.

### **1.3. Problema.**

¿Cuáles son las principales reacciones adversas observadas en el tratamiento de monoterapia con Trastuzumab, en pacientes Ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021?

### **1.4. Marco Referencial**

De acuerdo a la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de cáncer de mama HER2 positivo No metastásico:

“El cáncer de mama sigue siendo una de las principales causas de muerte por cáncer en todo el mundo. El cáncer de mama en Perú es el tercer cáncer más común en la población general y el segundo en las mujeres. Por otro lado, el cáncer de mama es una enfermedad prioritaria en nuestro país. Aunque la quimioterapia ha mejorado los resultados de los pacientes, el beneficio marginal de los agentes citotóxicos parece haber disminuido”. (IETSI, 2017)

En este párrafo se hace énfasis en que el cáncer de mama constituye el más frecuente entre las mujeres a nivel mundial, más de 2 millones de casos se diagnostican anualmente en todo el mundo, siendo más frecuente en los países desarrollados, pero por las mismas condiciones de desarrollo, tiene mayor impacto en los países de bajos y medios ingresos, debido al aumento de los urbanismos y cambios en los estilos de vida, como es el caso del Perú, donde se estima que en los próximos años se continúe presentando un incremento en la frecuencia y mortalidad del mismo. Cabe destacar que esta entidad patológica es una de las más importantes causas de muerte, y en nuestro país no es la excepción a esta estadística, otro aspecto importante a resaltar es que en nuestro sistema de salud se tiene un trato preferente con la evaluación de este crecimiento anormal, desordenado y sin control que se origina en las células del epitelio de los conductos mamarios, así como con la implementación de estudios clínicos para el desarrollo de técnicas

diagnósticas y terapias biológica, y que en los últimos años se han venido desarrollando e implementando a nivel mundial y con los cuales se han obtenido importantes avances en el logro del combate contra esta enfermedad mortal.

Jiménez (2003) establece:

La biología molecular se ha convertido en uno de los campos más rigurosos de la investigación científica, ya que su rápido desarrollo permitió no solo una descripción sin precedentes de los procesos celulares, sino que también inició revoluciones, una verdadera red conceptual en las ciencias naturales. La biología evolutiva es sin duda una de las áreas que más se ha beneficiado, ya que ha permitido crear nuevas herramientas que nos permiten examinar las relaciones genéticas más íntimas.

En la reseña anterior Jiménez hace referencia a los adelantos que ha generado la incorporación de la biología molecular en los avances y desarrollos dentro de las ciencias naturales, ya que a través del estudio de los procesos que ocurren dentro de los seres vivos a nivel molecular, principalmente lo que concierne a las interacciones de los diferentes sistemas que conforman la células, incluyendo las relaciones entre las moléculas de proteínas y ácidos nucleicos, se han podido explicar de una manera única los fenómenos celulares a través de las vías de señalización o mecanismos integrales, creando verdaderos avances en la implementación de nuevas terapias oncológicas. Estas señales químicas que reciben las células son grandísimas y pueden alterar o determinar muchas de las funciones celulares, estos mensajes químicos activan las vías de señalización, las cuales forman redes altamente interconectadas, provocando la interacción de una célula a otra o también llamada respuestas celulares. En el caso de las células cancerosas existen tres vías que se encuentran alteradas: en primer lugar, la Inestabilidad genética, en segundo lugar, la apoptosis y ciclo celular y por último la proliferación, angiogénesis y metástasis.

Pérez-Cabeza de Vaca (2017) señala con respecto al el uso de anticuerpos clonados:

Además de en KRAS, también es necesario determinar mutaciones en otros segundos mensajeros abajo en la vía de señalización del EGFR, como son mutaciones en BRAF, las cuales también disminuyen la eficacia de tratamientos contra el EGFR21. Otros anticuerpos monoclonales incluyen al trastuzumab y el pertuzumab, que se utilizan en pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión por inmunohistoquímica del receptor del EGFR humano HER2neu22-24.

Cuando hay sustancias extrañas en nuestro organismo, el cuerpo humano a través de su sistema inmunitario, comienza a producir una enorme cantidad de anticuerpos, con el fin de atacarlas, circulando a través de él hasta hallar y adherirse al antígeno, y destruir las células que lo contienen. En base a este principio se diseñaron anticuerpos que tuvieran un antígeno específico como objetivo, a los que llamaron anticuerpos monoclonales (mAbs o Moabs). Específicamente en el caso de aquellos tratamientos que terminan en -zumab, como el trastuzumab y el pertuzumab, están elaborados de pequeñas partes de proteínas de ratón unidas a proteínas humanas. Se puede señalar que en muchas ocasiones las células de cáncer de mama contienen grandes cantidades de células HER2 (biomarcador receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano), y cuando se activan comienza el crecimiento descontrolado de las células cancerígenas, en pacientes que contienen una gran cantidad de estas proteínas que han influido en la formación del cáncer y que han sido determinadas a través de pruebas de localización, y con el fin de evitarlo, la terapia a través del anticuerpo monoclonado, en este caso el trastuzumab se adhiere a la proteína HER2 evitando que esta se active, controlando el crecimiento y metástasis del cáncer.

Existen diferentes ensayos clínicos que se han enfocado en el análisis de las reacciones adversas del Trastuzumab, las cuales sirven de base a este proyecto y aportando valiosa información sobre el comportamiento de estas variables.

Un antecedente de relevancia, es el artículo de Morgenstern-Kaplan Dan (2017), titulado: *“Efectos del Trastuzumab como Terapia Coadyuvante para Pacientes con Cáncer de Mama Her2-Positivo: Una Revisión Sistemática”*, donde realiza una revisión sistemática de artículos que evaluaran la eficacia de Trastuzumab y su efecto en pacientes con cáncer de mama HER2+ con el objetivo de Evaluar la eficacia del tratamiento con Trastuzumab, su combinación con otras terapias para el cáncer de mama HER2+ y sus efectos adversos. Llegando a la siguiente conclusión:

A pesar de la investigación sobre trastuzumab y su potencial como adyuvante del cáncer de mama HER2, la mayoría de los artículos no cumplieron con los criterios metodológicos requeridos para ser considerados parte de la revisión. Además, una pequeña cantidad de artículos que cumplieron con estos criterios tuvieron efectos únicos, por lo que se necesita más investigación para establecer la efectividad real y a largo plazo de este tratamiento, así como cualquier efecto adverso.

De lo anteriormente expuesto se infiere que luego de evaluar la eficacia del Trastuzumab y sus repercusiones se observa que el mismo tiene un alto potencial para el tratamiento del cáncer de mama HER2+ en las diferentes etapas de la enfermedad, como son la etapa inicial del cáncer, en pacientes con metástasis, y en pacientes con metástasis no resecables, pero el autor hace referencia de que es necesario continuar con más ensayos clínicos, estudios e investigaciones de los efectos reales y las reacciones adversas, como lo son efectos cardíacos secundarios, infiltraciones pulmonares, diarrea grado 2, vómitos, hepatotoxicidad, hipoglucemia y neutropenia, que puedan generarse en los pacientes a quienes se les administre. Es importante resaltar, que la falta de homogeneidad de los resultados y la carencia de artículos con alta calidad metodológica no permite la definición sistemática del Trastuzumab como un tratamiento alternativo recomendado para esta enfermedad. Cabe destacar que esta experiencia de Morgenstern-Kaplan Dan se toma como antecedente, porque realiza una revisión sistemática de diferentes ensayos clínicos donde se evalúan las reacciones adversas que presentan los pacientes

que se le administra el Trastuzumab, las cuales son las principales variables de estudio de esta investigación.

Lima (2017) describe que las reacciones adversas por el uso de trastuzumab lo siguiente:

Con respecto al uso de Monoterapia de trastuzumab, los eventos adversos más frecuentes fueron dolor (19,6%), fatiga (10,8%), náuseas y vómitos (9,8%) y dolor de cabeza (8,8%).

El seguimiento cardiológico de estos pacientes es de fundamental importancia con un enfoque en la reducción de riesgos y el beneficio de la terapéutica”

Con base en los datos encontrados en la investigación, se reconoció la necesidad de combinar esfuerzos entre oncólogos, cardiólogos, enfermeras y farmacéuticos clínicos para identificar estos eventos adversos.

Tal como lo menciona Lima, en su artículo; el seguimiento de la evolución del paciente es indispensable para alcanzar los mejores resultados, por eso al aplicarle cualquier tratamiento, el realizar un continuo monitoreo, permite determinar si existe en el paciente alguna respuesta nociva, no deseada o no intencionado de la aplicación del medicamento. Cabe destacar, que en el caso del Trastuzumab se han documentado diferentes reacciones adversas, teniendo entre las más comunes las siguientes: presencia de Cardiotoxicidad, tromboembolismo pulmonar, disuria, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas y odinofagia, siendo la cardiotoxicidad uno de los más críticas, ya que hay estudios clínicos que demuestran que causa daños al miocardio, con disminución de la fuerza contráctil del ventrículo izquierdo o insuficiencia cardíaca, es por este motivo que como conclusión en el estudio realizado por Lima, hace especial énfasis en el seguimiento cardiológico a los pacientes que son tratados con Trastuzumab, para la minimización de los peligros, es por esto la necesidad de realizar un trabajo multidisciplinario, incluyendo especialistas de diversas áreas de la ciencia de la salud, que permita detectar de forma efectiva el cuadro presentado, y la toma de decisiones asertivas para lograr la mejoría significativa en el paciente.

Denduluri y col. (2020) en la adaptación de la guía de la Sociedad estadounidense de Oncología Clínica de la guía de práctica clínica de Ontario sobre el cuidado del cáncer, titulada *Selección de regímenes óptimos de quimioterapia adyuvante para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2): terapia dirigida adyuvante y negativa para cánceres de mama positivos para HER2, 2016*, señala:

Solo se debe ofrecer trastuzumab adyuvante a pacientes con cáncer de mama positivo para HER2 (sobrexpresado en base a inmunohistoquímica [3+] o amplificado en base a hibridación in situ [relación  $\geq 2,0$  o número medio de copias de HER2  $\geq 6,0$ ]).

El Panel de ASCO modificó ligeramente la recomendación de selección de pacientes de CCO del lenguaje original de CCO de "6+ copias del gen HER2 por núcleo celular" para hacer que este criterio sea consistente con la definición de la directriz 10 de ASCO-College of American Pathologists de "positivo para HER2" como un número medio de copias del gen HER2 de  $\geq 6,0$  por núcleo celular.

En el párrafo anterior se hace referencia que en el tratamiento del cáncer de mama con el trastuzumab adyuvante, es el recomendado de acuerdo al panel de expertos de Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica, cuando el número de copias del gen HER2 es  $\geq 6,0$  por núcleo celular, cabe destacar que en estudios clínicos realizados se ha observado la disminución de la mortalidad en pacientes con estas enfermedades, cuando se utiliza el trastuzumab como terapia debido a que la proteína HER2 en muchas ocasiones se encuentra en grandes cantidades en las superficies de las células cancerígenas del cáncer de mama, cabe destacar que los receptores HER2 en las células envían señales que le dicen a la célula que crezcan y se dividan, siendo el trastuzumab un anticuerpo monoclonal contra la proteína HER2, se adhiere a esta para inactivarla, y de esta forma controlar el crecimiento de las células cancerígenas, la incorporación de las terapias anti HER2 para estos tumores, presentan pronósticos favorables, beneficiando el aumento del tiempo de supervivencia del paciente libre de la enfermedad. Cabe destacar, que el trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado del tipo IgG1,

con capacidad de unirse de forma selectiva a la molécula HER2 y fue la primera terapia anti HER2 en desarrollarse.

Cameron y col. (2017), en su artículo *11 años de seguimiento de trastuzumab después de la quimioterapia adyuvante en el cáncer de mama temprano HER2 positivo: análisis final del ensayo Herceptin Adjuvant (HERA)*, refiere:

El uso de 1 año de trastuzumab adyuvante mejora significativamente los resultados de la enfermedad cuando se administra además de la atención estándar, incluida la quimioterapia, en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo. El riesgo relativo de un evento de supervivencia libre de enfermedad se reduce en un 24% cuando se administra trastuzumab además de la atención estándar, lo que confiere un beneficio absoluto de una mejora del 6,8% en la supervivencia libre de enfermedad a 10 años en aquellas mujeres que fueron asignadas al azar.

Cameron en su artículo hace referencia a los resultados de los estudios clínicos realizados luego de 11 años de seguimiento, observando resultados muy beneficiosos en su uso, conjuntamente a una garantizada y adecuada calidad en la prestación de servicios médicos al paciente, cabe destacar que para el análisis estadístico se usaron los cocientes de riesgo (HR), por ser un estudio prospectivo, los mismos se estimaron a partir de modelos de Cox, con los supuestos que las observaciones eran independientes y la tasa de riesgo constante a lo largo del tiempo, por otra parte las curvas de supervivencia se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier, la proyecciones de la supervivencia de los pacientes es una de las técnicas más comúnmente utilizadas en la epidemiología clínica, ya que permite tomar decisiones efectivas y éticas acerca de la selección del tratamiento más adecuado a implementar. Esta técnica es aplicada a estudios de duración variable y permite la incorporación de observaciones incompletas o datos censurados, los cuales aportan información muy útil. Es importante hacer notar que el Método de Kaplan-Meier es especialmente útil en estudios donde el número de pacientes es pequeño, caracterizándose porque la proporción acumulada que sobrevive se calcula para el tiempo individual de cada paciente.



Genuino y col. (2019) en su artículo: *Régimen adyuvante de trastuzumab para el cáncer de mama en estadio temprano positivo para HER2: revisión sistemática y metanálisis*, publicado en la revista *Expert Review of Clinical Pharmacology*, indica:

La combinación de trastuzumab adyuvante con quimioterapia puede obtener los beneficios de la SG y la SSE sobre el riesgo de ICC, pero no para la disminución de la FEVI en comparación con la quimioterapia sola en mujeres con EBC HER2 positivo. La evidencia actualmente disponible bajo los análisis de subgrupos mostró que la administración de trastuzumab adyuvante en un ciclo semanal al mismo tiempo que el régimen de quimioterapia con antraciclina-taxanos puede reducir la toxicidad cardiogénica que el ciclo de 3 semanas, dado que no hay muchas diferencias en el beneficio de la SG y la SSE.

Es importante resaltar que en la revisión sistemática realizada por Genuino y col, en los pacientes con cáncer de mama HER2 positivo (receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2, por sus siglas en inglés), tratados con de trastuzumab adyuvante denota altos beneficios obtenidos en la Supervivencia general (SG) y la Supervivencia libre de enfermedad (SSE), sobre el riesgo de Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Es de hacer notar que trastuzumab aumenta la cardiotoxicidad de las antraciclinas. Cabe destacar que los riesgos cardiotóxicos disminuyeron significativamente con el régimen del ciclo semanal, administración concurrente combinado con quimioterapias con antraciclina-taxanos. Por lo que es recomendable antes de la inclusión de un paciente a este tratamiento realizar una evaluación cardiológica previa: ecocardiograma o una Ventriculografía nuclear (MUGA scan), con el propósito de evaluar la función cardíaca, antes, durante y después del tratamiento, a través de una prueba de la calidad del bombeo de la sangre, determinando la fracción de eyección, que es la cantidad de sangre que es bombeada en cada latido cardíaco o contracción. Las fracciones de eyección normal del ventrículo izquierdo esta entre el 50% y 75%.

Hara y col. (2019) en su artículo *Situación actual y desafíos de los biosimilares en Japón: un ejemplo de biosimilares de trastuzumab para el cáncer de mama*, publicado en la revista *Future Oncology*, señala lo siguiente:

Los productos biológicos han cambiado drásticamente el tratamiento del cáncer de mama y seguirán siendo medicamentos esenciales. Se espera que los biosimilares que son potencialmente menos costosos refuercen el sistema de salud japonés. Varios biosimilares de trastuzumab estuvieron disponibles para pacientes con cáncer de mama en Japón; sin embargo, el entorno todavía es demasiado inmaduro para aprovechar al máximo las drogas. Se anticipan vigorosas actividades educativas y el suministro de información en Japón, así como en los EE. UU. Y la UE para comprender y utilizar correctamente los biosimilares.

Lo interesante de la conclusión de Hara en su artículo, es la innovación que ha representado en la medicina y en la industria farmacéutica, la inclusión de inmunoterapias para el tratamiento del cáncer, la inmunoterapia es un tipo de terapia biológica que usa sustancias, producidas por organismos vivos para el tratamiento del cáncer. Debido a que las células cancerosas, crean mecanismos de defensa como cambios genéticos o presencia de proteínas en la superficie, con el propósito de que el sistema inmune del individuo afectado con la patología no logre de forma efectiva destruir las células anormales e impedir su crecimiento, a través de la biología molecular e ingeniería genética se crearon los anticuerpos monoclonales, el cual es un tipo de inmunoterapia, basado en el desarrollo de proteínas del sistema inmunitario en un laboratorio genético, es fundamental referir que debido al alto costo de elaboración de estos productos, que están cambiando la perspectiva del tratamiento del cáncer, se han estado realizando estudios y desarrollo de los biosimilares, los cuales son medicamentos biológicos cuyos atributos de calidad son muy similares a los medicamentos biológicos originales, y que en caso de encontrarse alguna diferencia en las características de calidad, a través de estudios clínicos, farmacocinéticos y estudios no clínicos, se realizan estudios más profundos para garantizar que no existe un impacto adverso en la seguridad y eficacia del mismo. Por último, es importante mencionar, que la

formación y capacitación al personal de salud es una variable crítica para dar continuidad a estos avances innovadores en las ciencias de la salud.

Taira y col. (2021), en su artículo: *Calidad de vida relacionada con la salud con la monoterapia con trastuzumab versus la quimioterapia estándar con trastuzumab más terapia adyuvante en pacientes mayores con cáncer de mama HER2 positivo DOI*, publicado en la revista *Journal of Clinical Oncology* indica:

“La terapia adyuvante con trastuzumab como agente único no fue inferior a trastuzumab más quimioterapia en pacientes mayores con cáncer de mama HER2 positivo. Además, se desconoce si la monoterapia adyuvante con trastuzumab ofrece un beneficio sobre ninguna terapia adyuvante. Por lo tanto, la monoterapia con trastuzumab no debe basarse únicamente en su superioridad en este subestudio de CdV” “El apoyo social también es importante para mejorar la EWB a largo plazo”.

De lo anteriormente expuesto se infiere que al realizar subestudios de la Calidad de Vida de los pacientes que han sido sometidos a monoterapias con trastuzumab, se ha reflejado una superioridad en los resultados, con respecto al uso concomitante del trastuzumab. Aunque existe evidencia sobre el incremento significativo en la supervivencia general y supervivencia libre de enfermedad por el uso de la inmunoterapia con trastuzumab, Taira hace énfasis de que no hay evidencia de que la monoterapia adyuvante ofrezca beneficios sobre ninguna terapia adyuvante, ya que los estudios solo demuestran su efectividad en los subestudios de calidad de vida. Otro aspecto importante a mencionar son las variables que determinan el estilo de vida de los pacientes sometidos a tratamientos para cáncer son: bienestar físico, bienestar social y familiar, bienestar emocional y bienestar. Por último, Taira hace mención de la incidencia positiva que tiene el apoyo social en el buen desarrollo del Bienestar emocional (EWB), llamado así por sus siglas en inglés, lo cual refuerza la importancia de que el paciente en la fase de supervivencia posea un entorno saludable, sano, donde se encuentre bien, tranquilo y con total control de sus emociones.

En lo que corresponde a las reacciones adversas del trastuzumab, Espinoza (2021), en su artículo titulado *Toxicidades dermatológicas de la terapia dirigida y la inmunoterapia en los cánceres de cabeza y cuello*, publicado en la revista *Frontiers in Oncology*, refiere:

Se han observado reacciones adversas cutáneas raras a trastuzumab. En una mujer que recibió monoterapia con trastuzumab, se observó foliculitis capilar con mechones. Además, aunque poco común, se observó una erupción asociada a una reacción grave a la perfusión en menos del 0,3% de los pacientes.

Espinoza. (2021) también indica otros efectos adversos poco común como son: las erupciones papulopustulosas, la carotenodermia, carotenosis cutis, y la aurantiasis cutis, así como también se han informado de casos de dermatomiositis inducida por trastuzumab, una miopatía inflamatoria idiopática mediada por el complemento que se manifiesta por cambios en la piel y debilidad muscular proximal”.

Cuando el paciente inicia la inmunoterapia, el trastuzumab bloquea las vías de señalización intracelular, inactivando el HER2, cabe destacar que en el caso de la piel la proteína HER2 se encuentra en los queratinocitos de la capa basal, al llegar el anticuerpo monoclonal para inhibir la proteína, interrumpe el desarrollo de la célula cancerosa, además de esto promueve la expresión de quimiocinas, es importante definir que las quimiocinas inflamatorias actúan como un quimioatrayente de monocitos, neutrófilos y otras células efectoras, desde la sangre hasta el lugar donde el sistema inmune detecta la sobreexpresión de la proteína HER2. Al favorecerse la expresión de quimiocinas se favorece la apoptosis o muerte celular programada de los queratinocitos, que son las células que producen la queratina y las citocinas, es importante señalar que las mismas cumplen funciones de regulación de las células epiteliales y de las células dérmicas, por consiguiente al crearse el desbalance en la concentraciones de queratina, y siendo esta la proteína responsable de la impermeabilización y protección de la piel, se afecta la regeneración celular, la elasticidad y firmeza de la piel, observándose los

efectos adversos señalados por Espinoza en el párrafo anterior como los son las reacciones adversas cutáneas.

Massicano y col. (2018), en su artículo titulado: *Orientación de HER2 en medicina nuclear para diagnóstico por imágenes y terapia*, publicado en la revista Sagel Journals señala lo siguiente:

Un número significativo de pacientes es principalmente resistente a este fármaco (resistencia intrínseca), y el tratamiento prolongado a menudo termina con la mayoría de los pacientes que inicialmente tenían un beneficio clínico que se vuelve resistente (resistencia adquirida).

Para superar esta resistencia en la enfermedad avanzada, se pueden combinar otros medicamentos con trastuzumab. Pertuzumab, trastuzumab emtansina (T-DM1) y lapatinib están aprobados para inhibir la actividad de HER2 en el tratamiento de BCa metastásico HER2 positivo.

Con respecto a lo expresado en el párrafo anterior, es importante señalar que pese a los numerosos ensayos clínicos donde se ha evidenciado la efectividad de la inmunoterapia con el anticuerpo monoclonal, favoreciendo la Supervivencia General y la supervivencia de paciente libre de enfermedad, tal como refiere Massicano, algunos pacientes comienzan a presentar resistencia adquirida, debido a modificaciones en el nivel de señalización o pérdida de la expresión de HER2 en el transcurso de la enfermedad, es por esto que para mejorar la eficacia de la terapia dirigida la biotecnología ha desarrollado con metodología de modelado molecular los ADC, los cuales a partir del año 2000 han sido aprobado por la FDA. El ADC, también llamado conjugado de fármaco de anticuerpo es una sustancia compuesta por un anticuerpo monoclonal y un fármaco que contiene cargas útiles citotóxicas de moléculas pequeñas de alta potencia con enlazadores estables, con el propósito de mejorar las desventajas que presenta la terapia tradicional para combatir el cáncer, como es la alta toxicidad de la quimioterapia y la citotoxicidad. Cabe destacar que los ADC son capaces de entregar las cargas útiles altamente citotóxicas directamente en el sitio del tumor. Por último, cabe señalar que el ADC, trastuzumab emtansina (T-DM1) es una terapia

dirigida y el principal tratamiento de segunda línea para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo, donde el anticuerpo monoclonal (trastuzumab) lleva al agente quimioterapéutico (DM1) dentro de la célula tumoral de forma selectiva.

Lerman (2019) hace referencia a los resultados obtenidos del estudio clínico realizado por Santos y col, titulado “*Alertas de cardiotoxicidad en el tratamiento con trastuzumab en cáncer de mama, cuatro años de seguimiento. Primer reporte nacional*” y señala lo siguiente:

El trastuzumab, es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea dicho receptor y aumenta la sobrevida en un 33% a 3 años, pero puede provocar disfunción ventricular de más del 20% de los casos, especialmente si se asocia a antraciclinas o agentes alquilantes. Esta droga produce cambios estructurales en las proteínas contráctiles y las mitocondrias, pero raramente muerte celular, lo que explica la potencial reversibilidad. Los factores de riesgo de la cardiotoxicidad de los anti-HERS2 incluyen exposición previa a antraciclinas, baja fracción de eyección o edad avanzada.

De lo antes expuesto se denota, que, al realizar quimioterapias con antraciclinas, las cuales bloquean la división celular de las células cancerosas, como consecuencia de la inactividad de la molécula de ADN y luego del cual se aplica la monoterapia con el anticuerpo monoclonal (trastuzumab), se incrementa la posibilidad de cardiotoxicidad como reacción adversa del tratamiento de inmunoterapia, principalmente por la aparición de la disminución de la fuerza contráctil del ventrículo izquierdo. Cabe destacar que la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI o FE) tiene que ser mayor del 50%, pero tener valores bajos de FE no siempre indica que el paciente presente fatiga. Es importante señalar que el sarcómero, es la unidad contráctil elemental del músculo y que la contractilidad le permite a la célula acortar su longitud en una dirección determinada, volviendo a su tamaño, gracias a la presencia de proteína contráctiles como lo son la actina y miosina, así como también la troponina y la tropomiosina, que son las proteínas reguladoras del sarcómero y que se enlazan con la actina regulando la

interacción actina-miosina y la contracción del músculo en respuesta a la concentración de  $\text{Ca}^{+2}$ , es por esto que al afectarse la estructura de las proteínas contráctiles se afecta la función cardíaca. Igualmente, la función cardíaca depende de las energías generadas en las mitocondrias por oxidación de los ácidos grasos y de los carbohidratos a través del mecanismo de fosforilación oxidativa, es por esto que al existir una mutación en el ácido desoxiribonucleico mitocondrial, se afecta la fosforilización oxidativa y por ende la función cardíaca.

Barron y col. (2019), en su artículo *Terapia adyuvante con trastuzumab: ¿podemos equilibrar la eficacia y la seguridad?* Concluye lo siguiente:

Aunque SCHOLAR y SAFE-HEaRT sugieren que puede ser factible continuar con trastuzumab en pacientes que desarrollan cardiotoxicidad leve, estos fueron ensayos de un solo brazo, y persiste el riesgo de deterioro progresivo de la función sistólica del VI y de insuficiencia cardíaca clínica. Se necesita un ensayo controlado aleatorio que evalúe los riesgos de insuficiencia cardíaca y los beneficios con respecto a las tasas de finalización de trastuzumab para comprender mejor si es aconsejable la estrategia de continuar con trastuzumab a pesar de la cardiotoxicidad leve.

El planteamiento de Barron indica que es necesario continuar realizando ensayos clínicos aleatorios, para la obtención de información permitiendo de esa manera que profesionales sanitarios puedan tomar decisiones asertivas, que garanticen la seguridad de los pacientes y den respuestas a sus necesidades. En muchas ocasiones se realizan ensayos de un solo brazo, debido a que los ensayos estándares aleatorios no son posibles, a causa de que la población de pacientes a estudiar es muy pequeña, pero tienen una alta necesidad médica no cubierta, que necesita ser atendida, es por esto que se implementan ensayos de un solo brazo, que permite la aprobación regulatoria de productos oncológicos, seguros, efectivos y de calidad. Es de hacer notar, que en muchas ocasiones en la superficie de las células cancerosas existen grandes cantidades de los receptores HER2, el HER2 se expresa en miocitos cardíacos, que son las células contráctiles del tejido muscular, donde se

genera el movimiento del músculo por la interacción de la actina-miocina. Debido a que el HER2 interviene en la protección contra el estrés miocárdico, cuando el anticuerpo monoclonal (trastuzumab) lo inhibe, se incrementa la posibilidad de daños al miocardio, este estrés biomecánico del miocardio es inducido por las anticiclina de la quimioterapia, previamente aplicada, es por esto que se incrementa la susceptibilidad del paciente a la cardiotoxicidad, cuando es sometido a ambas terapias. Por último, en caso de considerar la suspensión del tratamiento de trastuzumab, antes del tiempo establecido, es necesario evaluar los riesgos de cardiotoxicidad, contra los beneficios de supervivencia asociadas a la no interrupción del tratamiento, ya que existen evidencia emergente de riesgo de recurrencia del cáncer de mama, por la interrupción del tratamiento.

Lawrenson y col. (2018), en su artículo titulado: *El uso de trastuzumab en mujeres neozelandesas con cáncer de mama*, indica lo siguiente:

En general, este estudio observacional ha mostrado una mejora sustancial en la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama en estadio I-III HER2 + ve, y esta mejora se puede atribuir al tratamiento de trastuzumab. Los cambios en la quimioterapia también parecen haber conducido a mejores resultados. Se necesitan más investigaciones para establecer el beneficio del tratamiento de 12 meses con trastuzumab sobre 9 semanas.

Lawrenson mediante la observación y registros de detalles clínicos de 12.372 mujeres y aplicación de herramientas estadísticas, realiza un análisis de los pacientes de cáncer de mama, agrupándolos por subgrupos y definiendo variables como características del paciente, biología del tumor, tratamiento aplicado y progresión del cáncer. La aplicación de estudios observacionales permite tener un enfoque real al observador y apropiado del fenómeno observado, minimizando el sesgo, en contraste, esta metodología tiene como desventajas, que el investigador no tiene control sobre la clasificación de los subgrupos, así como también es difícil establecer el aislamiento de las variables dependientes. Cabe señalar que la determinación de las diferencias entre sub grupos se realizaron a través del Modelo de Regresión Logística y



la prueba de Chi cuadrado. Como en otros estudios el uso de Trastuzumab, refleja avances positivos en la supervivencia general, en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia específica. Para la determinación de la supervivencia se utiliza el modelo de riesgos proporcionales de Cox Cabe y el Método de Kaplan Meier, este último permite cuantificar a través de fórmulas matemáticas la fracción de pacientes que todavía están vivos, luego de un tiempo después de un tratamiento. Por último, todavía existe incertidumbre con respecto al tiempo de aplicación de Traszuzumab, no presentando diferencia significativa la supervivencia específica de los pacientes que recibieron 9 semanas de tratamiento y los que recibieron 12 meses.

### **1.5. Hipótesis.**

Los pacientes ambulatorios atendidos de enero a junio de 2021 en tratamiento de monoterapia con Trastuzumab del Hospital Cayetano Heredia, presentaron reacciones adversas al medicamento.

### **1.6. Objetivos**

#### **1.6.1. Objetivo General**

- ✓ Determinar las Reacciones Adversas en monoterapia con Trastuzumab, en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.

### **1.6.2. Objetivos Específicos**

- ✓ Clasificar las reacciones adversas por incidencia y/o frecuencia en la monoterapia con Trastuzumab, en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.
- ✓ Clasificar las reacciones adversas según el órgano o tejido afectado en la monoterapia con Trastuzumab, en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.
- ✓ Clasificar y ordenar por grupo etario, la presencia de reacciones adversas identificadas en la monoterapia con Trastuzumab, en paciente ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.
- ✓ Clasificar las reacciones adversas por su gravedad en la monoterapia con Trastuzumab en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.

## **II. Metodología**

### **2.1. Tipo y diseño de la investigación**

#### **2.1.1. Tipo**

El presente estudio es de tipo observacional, descriptivo y retrospectivo.

Observacional, porque se limita a la observación de las variables y la toma de sus medidas de estudio.

Descriptivo, porque se busca describir la longitud del objeto de estudio, centrándose en la recolección de datos, estimación de su frecuencia y examinar tendencias según las variables de estudio.

Retrospectivo, porque se revisa y analiza las historias clínicas, recetas, hojas de trabajo del servicio; de las pacientes en estudio con la finalidad de poder identificar el objeto de estudio.

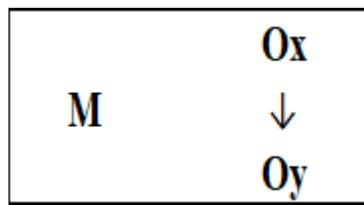
### 2.1.2. Diseño

El diseño utilizado en este estudio es no experimental, transversal y descriptivo.

No experimental, porque no se manipulan las variables de estudio, solo se limita a observarla, tomando las medidas y describirla.

Transversal, porque se toman los datos en una sola oportunidad a cada unidad de estudio.

El diseño utilizado se grafica de la siguiente manera:



Dónde:

- **M:** Muestra de estudio.
- **Ox:** Variable que predomina.
- **→:** Influencia.
- **Oy:** Variable influida.

## 2.2. Población y muestra

### 2.2.1. Población

La población la conforman 31 pacientes en tratamiento con Trastuzumab atendidas de enero a junio de 2021 en el Hospital Cayetano Heredia – Piura.

### **2.2.2. Muestra**

La muestra estuvo compuesta por 25 pacientes en tratamiento con Trastuzumab como monoterapia, atendidas en el Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.

#### **2.2.2.1. Criterio de inclusión**

Pacientes en tratamiento con Trastuzumab como monoterapia, atendidas en el Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.

#### **2.2.2.2. Criterio de exclusión**

Se excluyeron del estudio a 06 pacientes que recibieron tratamiento con Trastuzumab en combinación con otro medicamento quimioterápico.

### **2.3. Técnicas e instrumentos de la investigación**

Para la obtención de la información se procedió al envío de la solicitud de permiso a la jefatura de Farmacia y área de admisión para la obtención de las facilidades de acceso a la información y con el uso del sistema de gestión hospitalaria (SGH) y revisión y análisis de las historias clínicas que corresponden a los pacientes de la muestra en estudio, se logró obtener la información necesaria para el estudio. Así mismo se dio a conocer a los pacientes el motivo del estudio para proceder a la revisión de su tratamiento contando con su autorización.

Ya obtenida la autorización respectiva se procedió al acceso al sistema para la verificación de reacciones durante su tratamiento, se analizó los resultados y se logró clasificar las reacciones encontradas de acuerdo a los objetivos planteados en el estudio.

Luego de obtenida la información necesaria se clasificó y se ingresó a una base de datos donde se analizan los resultados obtenidos.

#### **2.4. Procesamiento y análisis de la información**

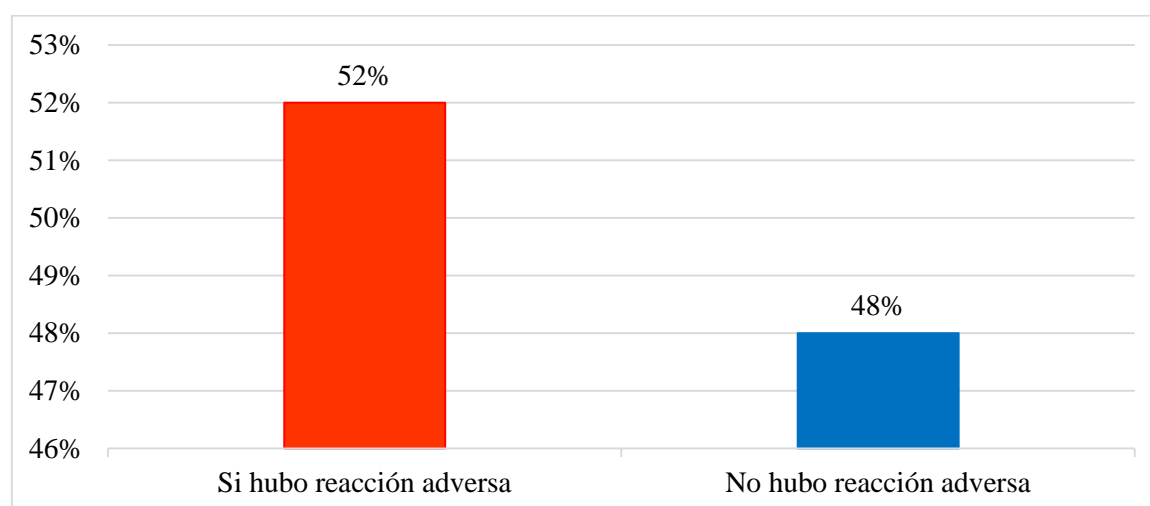
Los datos obtenidos fueron ordenados y clasificados estadísticamente mediante el programa excel, con el cual se procesaron los resultados obtenidos y posteriormente fueron presentados en tablas y gráficos con indicadores que permitieron analizar los resultados obtenidos según el objetivo de la investigación.

### III. Resultados

Tabla 1. Manifestación de reacciones adversas a tratamiento de monoterapia con Trastuzumab en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 20121.

Reacción	N° Pacientes	Porcentaje %
Si hubo reacción adversa	13	52%
No hubo reacción adversa	12	48%
Total	25	100%

Fuente: Historias clínicas de las pacientes atendidas en el Hospital Cayetano Heredia – Piura



Fuente: Historias clínicas de las pacientes atendidas en el Hospital Cayetano Heredia – Piura

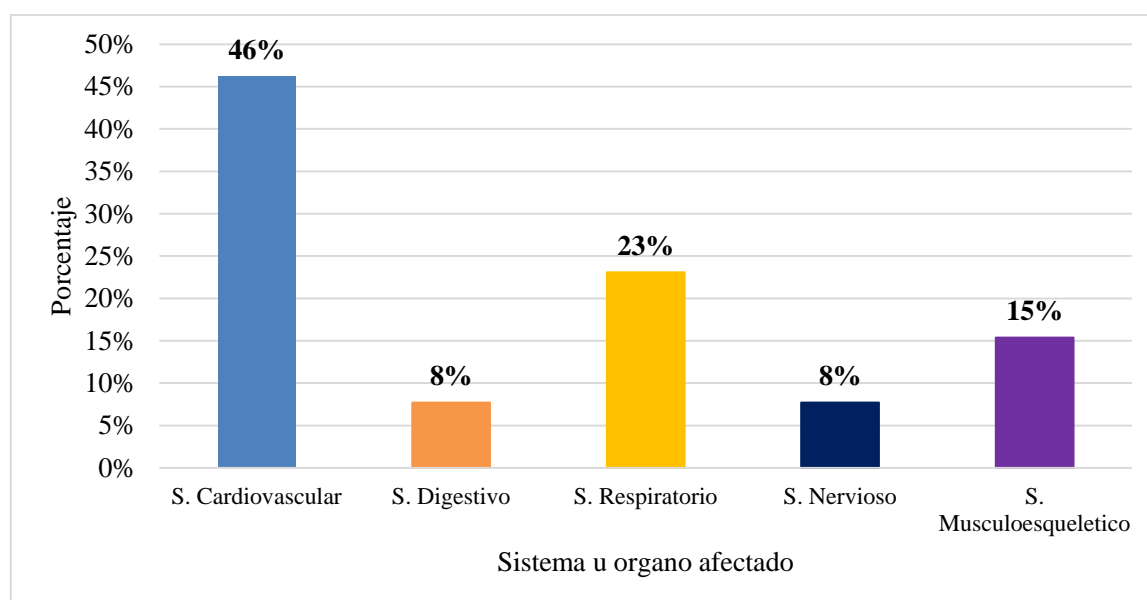
Gráfico 1. Manifestación de reacciones adversas al tratamiento de monoterapia con Trastuzumab en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.

Interpretación: En la tabla 1 al igual que en el gráfico 1 se muestra la manifestación de reacciones adversas a la monoterapia de Trastuzumab en las pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021, en el cual se identificó que 13 de 25 pacientes presentaron reacción adversa al medicamento, el cual representa un 52% del total de la muestra en estudio.

Tabla 2. Distribución de reacciones adversas a tratamiento de monoterapia con Trastuzumab según el órgano o sistema afectado en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021

Sistema afectado	N° Pacientes	Porcentaje %
S. Cardiovascular	6	46%
S. Digestivo	1	8%
S. Respiratorio	3	23%
S. Nervioso	1	8%
S. Musculoesquelético	2	15%
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>100%</b>

Fuente: Historias clínicas de las pacientes atendidas en el Hospital Cayetano Heredia – Piura



Fuente: Historias clínicas de las pacientes atendidas en el Hospital Cayetano Heredia – Piura

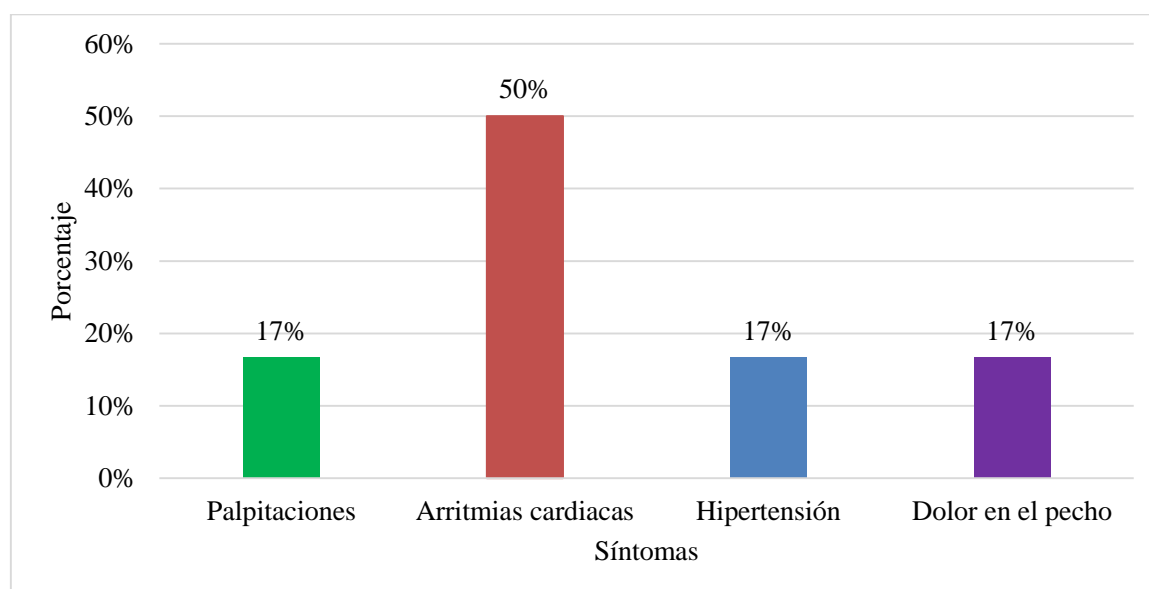
Gráfico 2. Distribución de reacciones adversas a tratamiento de monoterapia con Trastuzumab según el órgano o sistema afectado en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.

Interpretación: En la tabla 2 y gráfico 2 reportan las reacciones adversas manifestadas en los pacientes con tratamiento de monoterapia con Trastuzumab, clasificadas por órgano o sistema afectado, siendo el sistema cardiovascular el más afectado con un 46% del total de las reacciones manifestadas.

Tabla 3. Distribución de reacciones adversas a tratamiento de monoterapia con Trastuzumab manifestadas en el sistema cardiovascular, en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.

Síntoma	N° Pacientes	Porcentaje %
Palpitaciones	1	17%
Arritmias cardiacas	3	50%
Hipertensión	1	17%
Dolor en el pecho	1	17%
Total	6	100%

Fuente: Historias clínicas de las pacientes atendidas en el Hospital Cayetano Heredia – Piura



Fuente: Historias clínicas de las pacientes atendidas en el Hospital Cayetano Heredia – Piura

Gráfico 3. Distribución de reacciones adversas a tratamiento de monoterapia con Trastuzumab manifestadas en el sistema cardiovascular, en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.

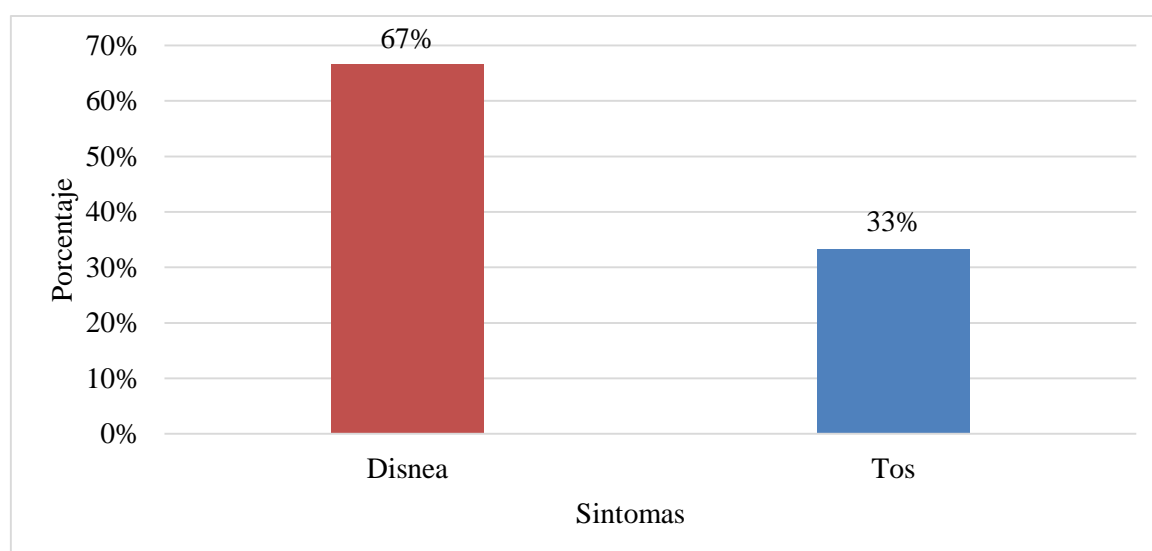
Interpretación: En la tabla 3 y gráfico 3 observamos los síntomas manifestados por las reacciones adversas ocasionadas por Trastuzumab que afectan el sistema cardiovascular, siendo las arritmias cardiacas las de mayor importancia con un 50% de los síntomas.



Tabla 4. Distribución de reacciones adversas a tratamiento de monoterapia con Trastuzumab manifestadas en el sistema respiratorio, en los pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021

Síntoma	N° Pacientes	Porcentaje %
Disnea	2	67%
Tos	1	33%
Total	3	100%

Fuente: Historias clínicas de las pacientes atendidas en el Hospital Cayetano Heredia – Piura



Fuente: Historias clínicas de las pacientes atendidas en el Hospital Cayetano Heredia – Piura

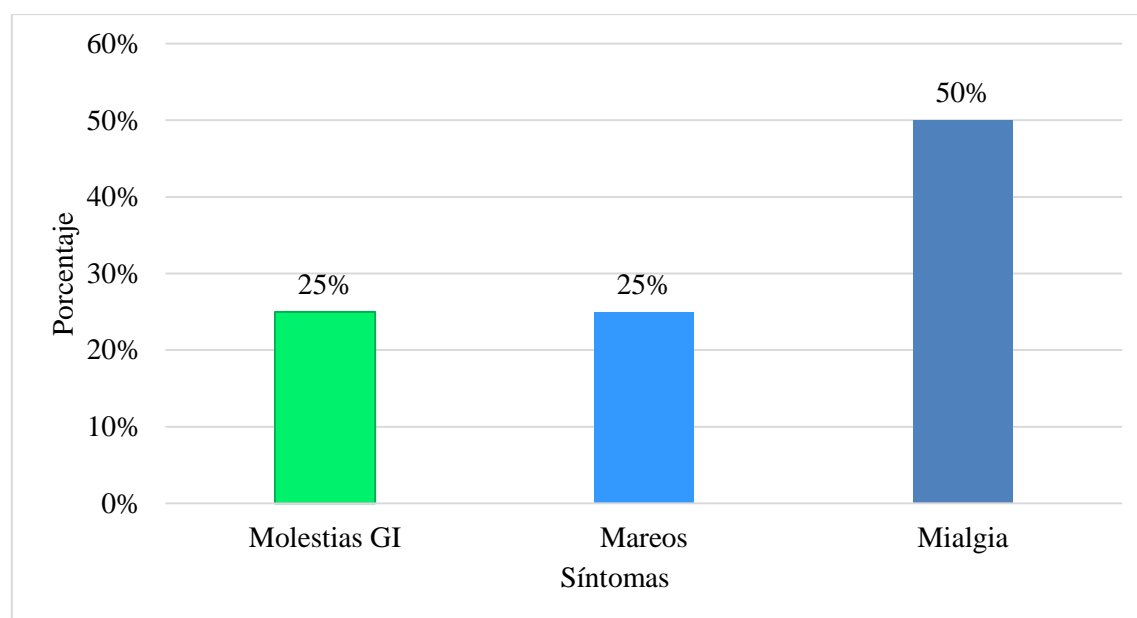
Gráfico 4. Distribución de reacciones adversas a tratamiento de monoterapia con Trastuzumab manifestadas en el sistema respiratorio, en los pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.

Interpretación: En la tabla 4 y gráfico 4 observamos los síntomas manifestados por las reacciones adversas ocasionadas por Trastuzumab que afectan el sistema respiratorio, siendo la disnea la de mayor importancia con un 67% de los síntomas.

Tabla 5. Distribución de reacciones adversas a tratamiento de monoterapia con Trastuzumab manifestadas en los pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021

Síntoma	N° Pacientes	Porcentaje %
Molestias GI	1	25%
Mareos	1	25%
Mialgia	2	50%
Total	4	100%

Fuente: Historias clínicas de las pacientes atendidas en el Hospital Cayetano Heredia – Piura



Fuente: Historias clínicas de las pacientes atendidas en el Hospital Cayetano Heredia – Piura

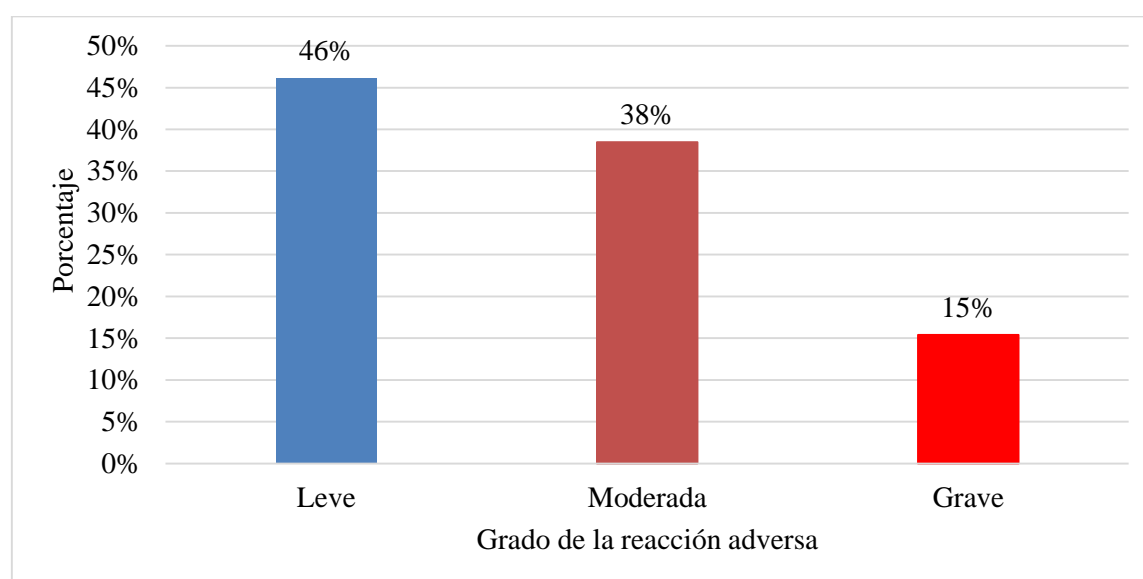
Gráfico 5. Distribución de reacciones adversas a tratamiento de monoterapia con Trastuzumab manifestadas en los pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.

Interpretación: En la tabla 5 y gráfico 5 observamos otros síntomas ocasionados por las reacciones adversas de Trastuzumab que afectan otros órganos o sistemas.

Tabla 6. Clasificación de las reacciones adversas al tratamiento de monoterapia con trastuzumab en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.

Grado de reacción adversa	N° Pacientes	Porcentaje %
Leve	6	46%
Moderada	5	38%
Grave	2	15%
Total	13	100%

Fuente: Historias clínicas de las pacientes atendidas en el Hospital Cayetano Heredia – Piura



Fuente: Historias clínicas de las pacientes atendidas en el Hospital Cayetano Heredia – Piura

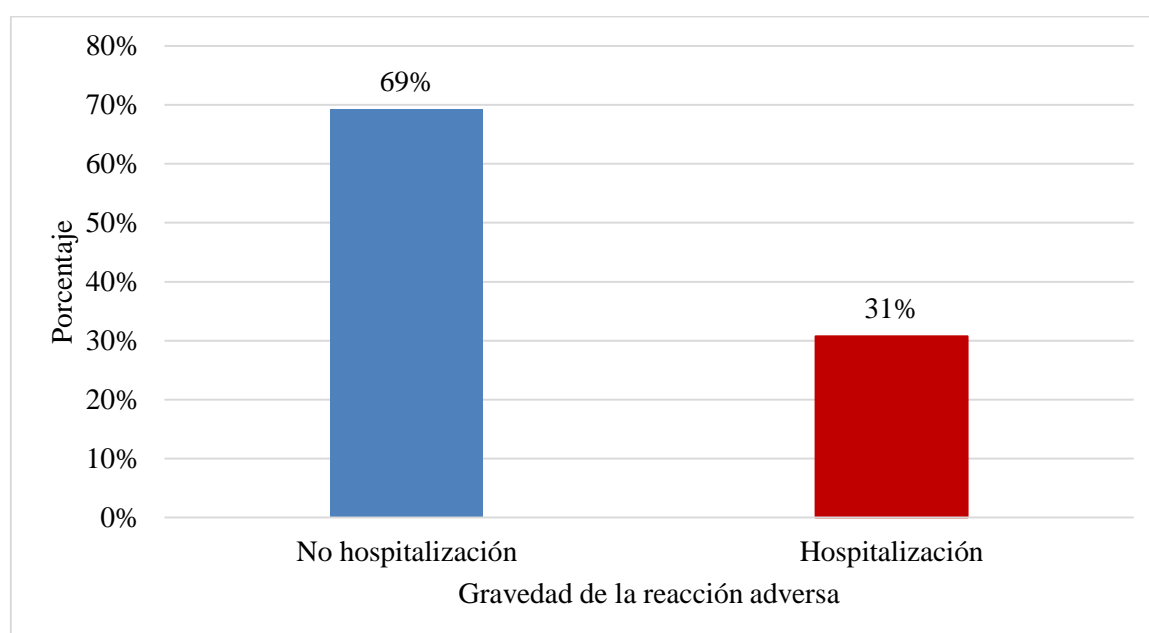
Gráfico 6. Clasificación de las reacciones adversas al tratamiento de monoterapia con trastuzumab en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.

Interpretación: En la tabla 6 y gráfico 6 se clasifica a las reacciones adversas ocasionadas por Trastuzumab según en grado de la reacción adversa encontrando mayor incidencia en las reacciones de leve y moderada intensidad con un 46% y 38% respectivamente.

Tabla 7. Gravedad de las reacciones adversas al tratamiento de monoterapia con trastuzumab en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.

Gravedad de la reacción adversa	N° Pacientes	Porcentaje %
No hospitalización	9	69%
Hospitalización	4	31%
Total	13	100%

Fuente: Historias clínicas de las pacientes atendidas en el Hospital Cayetano Heredia – Piura



Fuente: Historias clínicas de las pacientes atendidas en el Hospital Cayetano Heredia – Piura

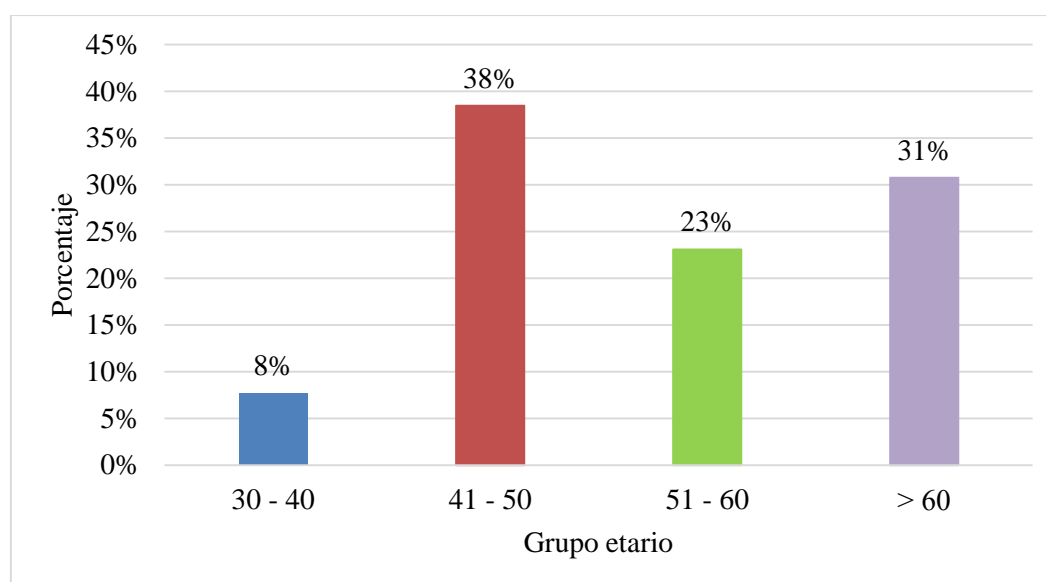
Gráfico 7. Gravedad de las reacciones adversas al tratamiento de monoterapia con trastuzumab en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.

Interpretación: En la tabla 7 y gráfico 7 se clasifican las reacciones adversas por Trastuzumab observadas por su gravedad, considerando si la paciente requirió atención hospitalaria o no, encontrando que el 31% de las reacciones requirieron hospitalización.

Tabla 8. Clasificación, según grupo etario de las reacciones adversas al tratamiento de monoterapia con trastuzumab en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.

Grupo etario	N° Pacientes	Porcentaje %
30 - 40	1	8%
41 - 50	5	38%
51 - 60	3	23%
> 60	4	31%
Total	13	100%

Fuente: Historias clínicas de las pacientes atendidas en el Hospital Cayetano Heredia – Piura



Fuente: Historias clínicas de las pacientes atendidas en el Hospital Cayetano Heredia – Piura

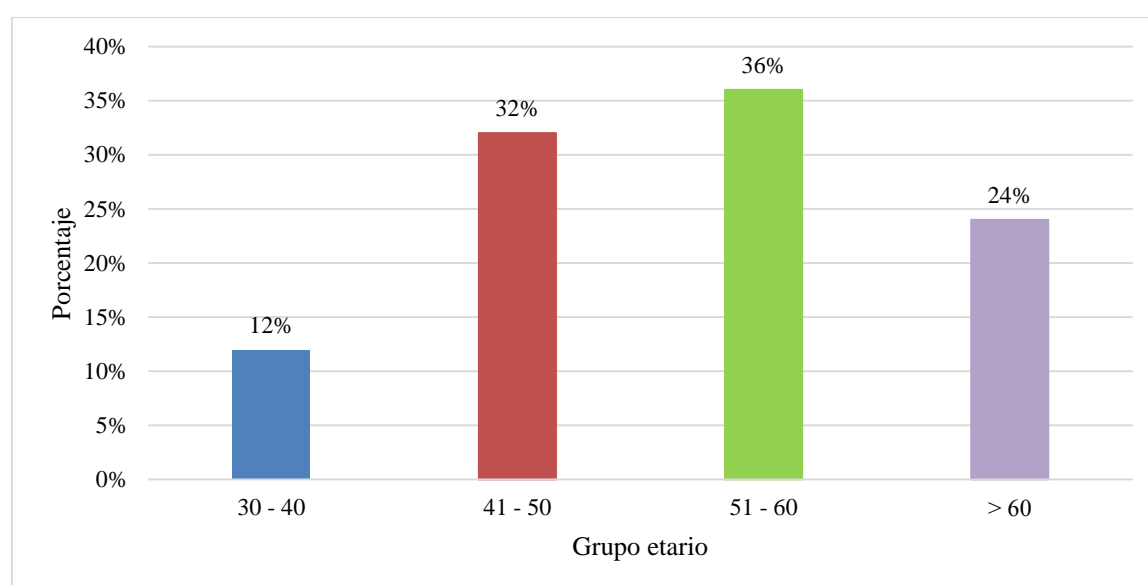
Gráfico 8. Clasificación, según grupo etario de las reacciones adversas al tratamiento de monoterapia con trastuzumab en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.

Interpretación: En la tabla y gráfico 8 se clasifican las reacciones adversas observadas por Trastuzumab, por grupo etario, teniendo mayor índice en el desarrollo de reacciones adversas las pacientes comprendidas entre 41 a 50 años, representando un 38% de las reacciones adversas, seguido de las personas mayores a 60 años con un 31%

Tabla 9. Clasificación por edades de los pacientes en tratamiento de monoterapia con Trastuzumab, atendidos en el Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.

Grupo etario	N° Pacientes	Porcentaje %
30 - 40	3	12%
41 - 50	8	32%
51 - 60	9	36%
> 60	6	24%
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100%</b>

Fuente: Historias clínicas de las pacientes atendidas en el Hospital Cayetano Heredia – Piura



Fuente: Historias clínicas de las pacientes atendidas en el Hospital Cayetano Heredia – Piura

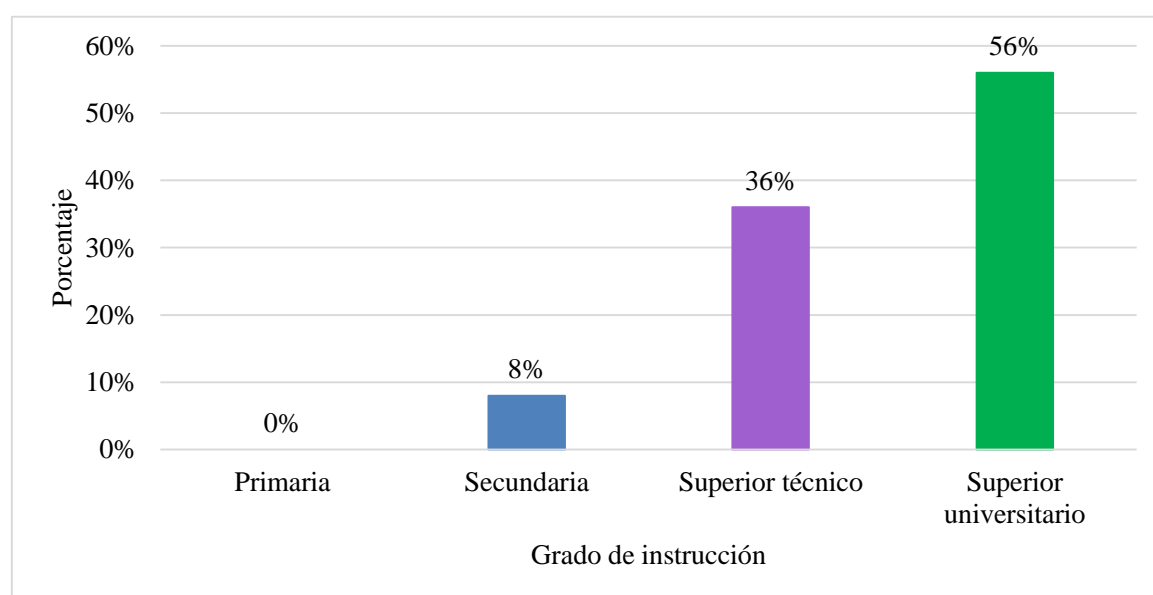
Gráfico 9. Clasificación por edades de las pacientes en tratamiento de monoterapia con Trastuzumab, atendidos en el Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.

Interpretación: En la tabla 9 y gráfico 9 se clasifica el total de los pacientes tratados con monoterapia de Trastuzumab por grupo etario. Observamos que el grupo etario de mayor incidencia son las personas entre 51 – 60 años, representado un 36% del total de la muestra en estudio.

Tabla 10. Clasificación según grado de instrucción de las pacientes en tratamiento de monoterapia con Trastuzumab, atendidos en el Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.

Grado de instrucción	N° Pacientes	Porcentaje %
Primaria	0	0%
Secundaria	2	8%
Superior técnico	9	36%
Superior universitario	14	56%
Total	25	100%

Fuente: Historias clínicas de las pacientes atendidas en el Hospital Cayetano Heredia – Piura



Fuente: Historias clínicas de las pacientes atendidas en el Hospital Cayetano Heredia – Piura

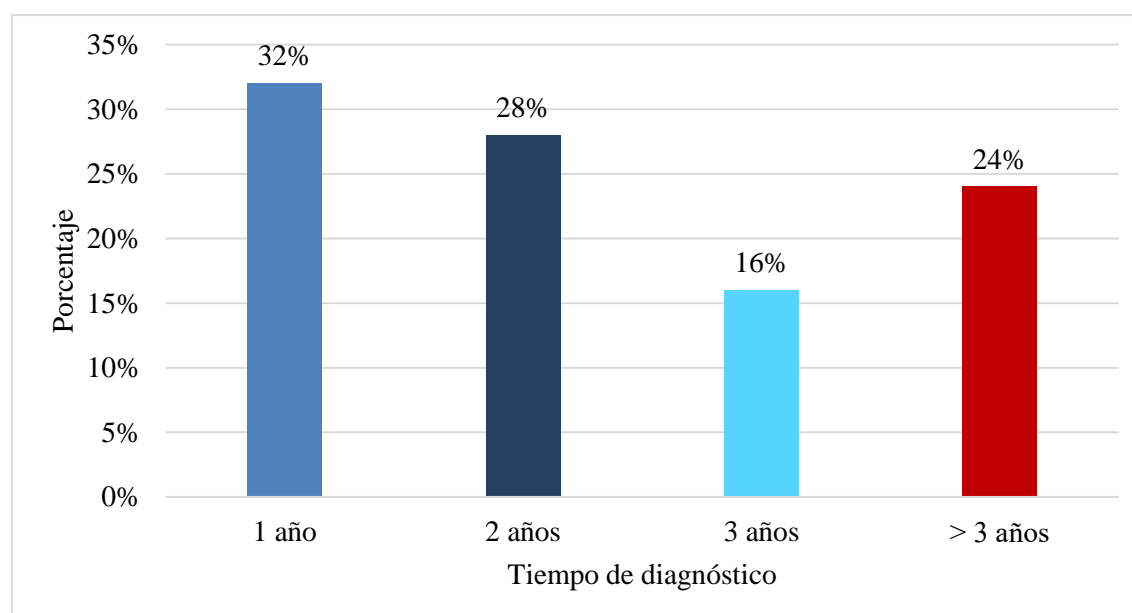
Gráfico 10. Clasificación según grado de instrucción de las pacientes en tratamiento de monoterapia con Trastuzumab, atendidos en el Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.

Interpretación: En la tabla 10 y gráfico 10 clasificamos a los pacientes con monoterapia con Trastuzumab por grado de instrucción, observamos que el 56% de los pacientes son de grado de instrucción superior universitaria, el 36% superior técnico y el 8% secundaria.

Tabla 11. Clasificación según el tiempo diagnosticado de la enfermedad de las pacientes en tratamiento de monoterapia con Trastuzumab, atendidos en el Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.

Tiempo de diagnóstico	N° Pacientes	Porcentaje %
1 año	8	32%
2 años	7	28%
3 años	4	16%
> 3 años	6	24%
Total	25	100%

Fuente: Historias clínicas de las pacientes atendidas en el Hospital Cayetano Heredia – Piura



Fuente: Historias clínicas de las pacientes atendidas en el Hospital Cayetano Heredia – Piura

Gráfico 11. Clasificación de las pacientes, según el tiempo diagnosticado de la enfermedad, en tratamiento de monoterapia con Trastuzumab, atendidos en el Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.

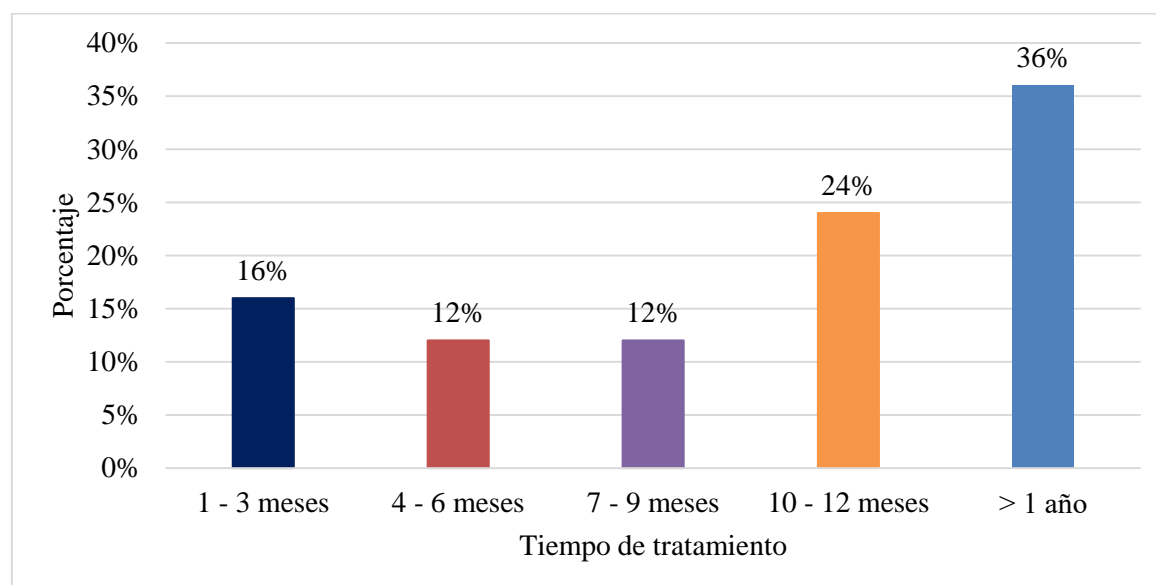
Interpretación: La tabla 11 y gráfico 11 muestra el tiempo diagnosticado de cáncer de mama, observando un 32% de los casos pertenecen a casos recientes de hace un año.



Tabla 12. Clasificación de las pacientes, según el tiempo en tratamiento de monoterapia con Trastuzumab, atendidos en el Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.

Tiempo de tratamiento	N° Pacientes	Porcentaje %
1 - 3 meses	4	16%
4 - 6 meses	3	12%
7 - 9 meses	3	12%
10 - 12 meses	6	24%
> 1 año	9	36%
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100%</b>

Fuente: Historias clínicas de las pacientes atendidas en el Hospital Cayetano Heredia – Piura



Fuente: Historias clínicas de las pacientes atendidas en el Hospital Cayetano Heredia – Piura

Gráfico 12. Clasificación de las pacientes, según el tiempo de tratamiento de monoterapia con Trastuzumab, atendidos en el Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.

Interpretación: La tabla 12 y gráfico 12 clasifica a los pacientes por el tiempo en el que llevan con tratamiento de monoterapia con Trastuzumab, observando que el 64% de los casos son relativamente nuevos en el tratamiento con un tiempo menos a un año de tratamiento con Trastuzumab frente a un 36% de los casos que es mayor a un año.

#### IV. Análisis y Discusión

Se realizó la evaluación de las historias clínicas para determinar las reacciones adversas en monoterapia con Trastuzumab en los pacientes ambulatorios del hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021; como se aprecia en la tabla 1: de 25 pacientes que constituye el total de pacientes con tratamiento de Trastuzumab como monoterapia, el 52% presentaron reacción adversa al medicamento. Los resultados obtenidos sustentan los observados por Garzon y Beltran (2017), en el que estudiaron la caracterización de las reacciones adversas con Trastuzumab reportadas en Bogotá D.C. 2008 – 2017, en el cual encontraron 14 reportes asociados al uso de Trastuzumab. Asimismo, Moreno (2019) en su estudio sobre las reacciones adversas inmediatas que se relacionan tras la infusión intravenosa de medicamentos en el Hospital de Día oncológico de Madrid, reportó un total de 488 casos de reacciones adversas en 371 pacientes, reportando reacciones adversas en diferentes tratamientos entre los cuales el 87% corresponden a anticuerpos monoclonales como Trastuzumab, que se manifestaron durante los tres primeros ciclos de tratamiento. Así también Gamaleri (2018) en su estudio caracterización de la toxicidad al Trastuzumab y al docetaxel en pacientes con cáncer de mama de un hospital universitario, se encontró que, de un total de 118 pacientes con cáncer de mama, una media de 7.75 presentó reacciones en esquemas con Trastuzumab. Del mismo modo Idrogo (2019) en su tesis denominada Trastuzumab endovenoso y subcutáneo sobre cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte, encontró un índice de 34% de los pacientes que se le administró Trastuzumab por vía endovenosa presentó reacciones cardiotóxicas, concluyendo que la aplicación de Trastuzumab por vía endovenosa y subcutánea presenta igual riesgo para producir efectos cardiotóxicos

En relación a órganos o sistemas afectados con las reacciones adversas asociadas al uso de Trastuzumab como monoterapia, como se muestra en la tabla 2, los sistemas más afectados fueron: el sistema cardiovascular (46%), sistema gastrointestinal (8%), sistema respiratorio (23%), sistema nervioso (8%) y sistema musculoesquelético (15%). Entre los síntomas más destacados que se encontraron en el estudio, los cuales

clasificamos de acuerdo a sistemas afectados fueron: en el sistema cardiovascular como se muestra en la tabla 3, son palpitaciones (17%), arritmias (50%), hipertensión (17%) y dolor (17%); en la tabla 4 muestran las reacciones a nivel del sistema respiratorio, como disnea (67%) y tos (33%); además en la tabla 5 manifiesta otros síntomas encontrados como molestias gastrointestinales (25%), mareos (25%) y mialgias (50%). Al respecto Lima y col. (2017) en su investigación realizada sobre reacciones adversas por el uso de anticuerpo monoclonal Trastuzumab en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, los investigadores reportan que 12.5% de los pacientes presentaron cardiotoxicidad y 4.16% molestias gastrointestinales como dolor abdominal, náuseas entre otros eventos adversos. Así mismo Gamaleri (2015) asocia la leucopenia y artralgia a las reacciones adversas producidas por Trastuzumab en su estudio.

Según el grado y gravedad de las reacciones adversas encontradas en este estudio, como se puede observar en la tabla 6 podemos clasificarlas en: leves (46%), moderadas (38%) y graves (15%); con un total de 31% del total de las reacciones con necesidad de atención hospitalaria, tal como lo muestra la tabla 7. Al respecto Garzón y Beltran (2018), en su tesis sobre la caracterización de las reacciones adversas con Trastuzumab reportadas en Bogotá D.C. 2008 – 2017, los autores clasifican los resultados obtenidos agrupándolas en reacciones serias (21%) y no serias (79%). De igual manera Moreno (2019), en su tesis doctoral sobre las reacciones adversas inmediatas relacionadas con la infusión intravenosa de medicamentos en el Hospital de Día oncológico clínico San Carlos de Madrid de enero de 2013 a diciembre de 2017, el autor atribuye según los resultados obtenidos que un 5% de las reacciones observadas fueron graves.

La identificación de reacciones adversas manifestadas por la administración de monoterapia con Trastuzumab tal como lo muestra la tabla 8, fueron clasificadas por grupos etarios, los clasificamos en mujeres de 30 a 40 años (8%), 41 a 50 años (38%), 51 a 60 años (23%) y en mayores de 60 años (31%). Para Campos y Carrasco (2018),

en su investigación sobre cardiotoxicidad inducida por fármacos biológicos: Trastuzumab y Bevacizumab, los autores concluyen que la cardiotoxicidad de ambos anticuerpos monoclonales está marcada por diferentes factores de riesgo comunes entre los que menciona la edad, entre otras funciones fisiológicas. Así también Garzon y Beltran (2018) en su estudio sobre la “caracterización de reacciones adversas con Trastuzumab reportadas en Bogotá D.C. 2008 – 2017”, afirman que el 28.6% de las reacciones adversas reportadas en su estudio fueron personas entre 47 y 62 años de edad. Del mismo modo para Moreno (2019) en su tesis “las reacciones adversas inmediatas relacionadas con la infusión de medicamentos en el Hospital de Día Oncológico” los resultados de las reacciones adversas reportadas investigación, un 56% de estas corresponde a un grupo etario de pacientes comprendidos entre 51 y 70 años. Con estos estudios se sustenta que a mayor edad. Determinando mediante estos estudios que, a mayor edad, los pacientes pueden llegar a desarrollar una mayor incidencia de reacciones adversas por disminución de las funciones fisiológicas.

## V. Conclusiones

- El 52% de los pacientes presentaron reacciones adversas al tratamiento de monoterapia con Trastuzumab.
- Los órganos o sistemas afectados con las reacciones adversas a monoterapia de Trastuzumab son:
  - ✓ Sistema cardiovascular (46%)
  - ✓ Sistema respiratorio (23%)
  - ✓ Sistema musculoesquelético (15%)
  - ✓ Sistema nervioso (8%)
  - ✓ Sistema digestivo (8%).
- Las reacciones adversas a monoterapia con Trastuzumab identificadas por grupo etario son:
  - ✓ 30 – 40 años (8%)
  - ✓ 41 – 50 años (38%)
  - ✓ 51 – 60 años (23%)
  - ✓ Mayores de 60 años (31%)
- Las reacciones adversas en monoterapia con Trastuzumab observadas podemos clasificarlas en leves (46%), moderadas (38%) y graves (15%); obteniendo un 31% del total de los pacientes con necesidad de atención hospitalaria.

## **VI. Recomendaciones**

Después del análisis de la presente investigación y encontrando un índice considerable de reacciones adversas a monoterapia con Trastuzumab, el autor sugiere las siguientes recomendaciones:

- Que la realización de este estudio sirva como referencia para la continuidad de investigaciones posteriores con otros medicamentos oncológicos para la identificación de las reacciones adversas y la intervención para su tratamiento.
- Implementar la participación activa y constante del Químico Farmacéutico al trabajo del equipo con la participación del médico – enfermería, para la búsqueda de mejoras en el trabajo profesional y manejo del paciente oncológico.
- Aplicación de la intervención farmacéutica con el sistema de farmacovigilancia y seguimiento farmacoterapéutico en el servicio de oncología clínica y quimioterapia con el fin de monitorear a los pacientes oncológicos en el desarrollo de su tratamiento e identificar reacciones adversas que puedan tener los medicamentos administrados.

## **VII.Agradecimiento**

Infinitamente a Dios por ser fuente de fortaleza espiritual e inspiración. De la misma manera a mis padres y hermanos que en cada momento han sido mi guía y ejemplo de superación.

A la Universidad San Pedro y a sus docentes del Programa de Farmacia y Bioquímica, y de manera especial a mi asesor de tesis por su constante orientación en el proceso para el desarrollo de este estudio.

A los trabajadores del Servicio de Oncología Clínica y Quimioterapia, así como de la Unidad de Mezclas Oncológicas del Hospital Cayetano Heredia – Piura por su colaboración para la realización y aplicación de este estudio.

## VIII. Referencias bibliográficas

- Barron, C., Tyagi, N., Alhussein, M., Mukhherjee, S., Ellis, P., Dhesy-Thind, S. y Leong, D. (2019). *Terapia adyuvante con trastuzumab: ¿podemos equilibrar la eficacia y la seguridad?* *The Oncologist*. 2019; Vol. 24:1405-1409. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6853116/>
- Cameron, D., Piccart-Gebhart, M. J., Gelber, R. D., Procter, M., Goldhirsch, A., de Azambuja, E., Castro, G., Jr, Untch, M., Smith, I., Gianni, L., Baselga, J., Al-Sakaff, N., Lauer, S., McFadden, E., Leyland-Jones, B., Bell, R., Dowsett, M., Jackisch, C., y Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. (2017). *11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial*. *Lancet*, 389(10075), 1195–1205. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5465633/pdf/nihms861564.pdf>
- Campos, M. y Carrasco, L. (2018). *Cardiotoxicidad inducida por fármacos biológicos: Trastuzumab y bebacizumab*. [Tesis de grado]. Universidad Complutense de Madrid, España. Recuperado de: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MARTA%20CAMPOS%20CAMPOS.pdf>
- Cantero, C. (2017). *Principales efectos adversos de los tratamientos antineoplásicos. Manejo de enfermería*. [Tesis de grado]. Repositorio Institucional de la Universidad de Rioja, España.
- Casas, L. y Falcon, P. (2017). *Intervención farmacéutica en las reacciones adversas al medicamento del paciente oncológico del Hospital regional clínico quirúrgico Daniel Alcides Carrión*. [Tesis de grado]. Universidad Privada de Huancayo Franklin Roosevelt. Huancayo, Perú. Recuperado de:



<https://repositorio.uroosevelt.edu.pe/bitstream/handle/ROOSEVELT/102/tesis.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Denduluri, N., Somerfield, M. R., Chavez-MacGregor, M., Comander, A. H., Dayao, Z., Eisen, A., Freedman, R. A., Gopalakrishnan, R., Graff, S. L., Hassett, M. J., King, T. A., Lyman, G. H., Maupin, G. R., Nunes, R., Perkins, C. L., Telli, M. L., Trudeau, M. E., Wolff, A. C., & Giordano, S. H. (2021). Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO guideline update. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 39(6), 685–693. Recuperado de: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.02510>

Espinosa, M. L., Abad, C., Kurtzman, Y. y Abdulla, F. R. (2021). *Toxicidades dermatológicas de la terapia dirigida y la inmunoterapia en los cánceres de cabeza y cuello*. *Frontiers in Oncology*, 11. 605941. Recuperado de: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.605941/full>

Gamaleri, E. (2015). *Caracterización de la toxicidad de trastuzumab y docetaxel en pacientes mujeres con cáncer de mama en un hospital universitario de alta complejidad: su importancia en los reingresos hospitalarios*. [Tesis de grado]. Universidad de Belgrano. Buenos aires, Argentina. Recuperado de: [http://repositorio.ub.edu.ar/bitstream/handle/123456789/8255/869\\_Gamaleri.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.ub.edu.ar/bitstream/handle/123456789/8255/869_Gamaleri.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

Garzón, Y. y Beltran, Y. (2018). *Caracterización de Reacciones Adversas con Trastuzumab reportadas en Bogotá D.C. 2008-2017*. [Tesis de grado]. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales. Bogotá, Colombia.

Recuperado de:  
<https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/1007/1/Trabajo%20de%20grado%20Trastuzumab.pdf>

Genuino, A. J., Chaikledkaew, U., The, D. O., Reungwetwattana, T., & Thakkinstian, A. (2019). Adjuvant trastuzumab regimen for HER2-positive early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 12(8), 815–824. Recuperado de:  
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17512433.2019.1637252>

Idrogo, H. (2019). *Trastuzumab endovenoso y subcutáneo sobre cardiotoxicidad de pacientes con cáncer de mama*, Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte. [Tesis de grado]. Universidad César Vallejo. Trujillo, Perú. Recuperado de:  
[https://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12692/40333/Idrogo\\_TH.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12692/40333/Idrogo_TH.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

IETSI. (2017). *Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer de Mama HER2 Positivo No Metastásico*. Versión en Extenso. GPC N°3. Perú. Recuperado de:  
[http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/guias/4\\_GPC\\_diagnostico\\_y\\_tratamiento\\_cancer\\_de\\_mama\\_HER\\_2\\_positivo\\_no\\_metastasisico\\_version%20extensa.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/guias/4_GPC_diagnostico_y_tratamiento_cancer_de_mama_HER_2_positivo_no_metastasisico_version%20extensa.pdf)

Jiménez L. y Merchant, H. (2003). *Biología celular y molecular: La célula cancerosa*. México: Editorial Pearson Educación, 2003; pp 663-675. Recuperado de: <https://oncouasd.files.wordpress.com/2015/06/biologia-celular-y-molecular.pdf>

- Laura, J. (2015). *Caracterización y valoración de la terapia con Trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima*. [Tesis de grado]. Universidad Nacional San Luis Gonzaga de Ica, Perú. Recuperado de: <http://repositorio.unica.edu.pe/bitstream/handle/UNICA/2279/500.110.0000049.PDF?sequence=1&isAllowed=y>
- Lawrenson, R., Lao, C., Campbell, I., Harvey, V., Brown, C., Seneviratne, S., Edwards, M., Elwood, M., & Kuper-Hommel, M. (2017). El uso de trastuzumab en mujeres neozelandesas con cáncer de mama. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 14(2), e152–e160. <https://doi.org/10.1111/ajco.12766>. Recuperado de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ajco.12766>
- Lerman, J. (2018). *Premio Fundación Dr. Pedro Cossio 2018*. *Revista Argentina de Cardiología*. 2019, 87(2), 89-91. ISSN: 0034-7000. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=305360754001>
- Lima, L. D., Silveira, A. G. y Dos Santos, J. R. (2017). *Reacciones adversas por el uso del anticuerpo monoclonal trastuzumab en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo*. *Ars Pharm*. 2017, 58 (4), 171-174. Recuperado de: <http://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/6766/5867>
- Ludeña, C. (2016). *Incidencia de reacciones adversas asociadas a quimioterapia en pacientes con cáncer gastrointestinal hospitalizados en el servicio de oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, entre octubre 2013 y marzo del 2014*. [Tesis de grado]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú. Recuperado de: [http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/5022/Lude%c3%b1a\\_llc.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/5022/Lude%c3%b1a_llc.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

- Massicano, A. V., Marquez-Nostra, B. V., y Lapi, S. E. (2018). *Orientación de HER2 en medicina nuclear para diagnóstico por imágenes y terapia*. *Sage Journals Molecular Imaging*, 17. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5784567/>
- Moreno, R. (2019). *Las reacciones adversas inmediatas relacionadas con la infusión intravenosa de medicamentos en el Hospital de día oncológico*. [Tesis doctoral]. Universidad Complutense de Madrid, España. Recuperado de: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/59707/1/T41843.pdf>
- Morgenstern-Kaplan D., y Aceves Diaz, S. (2017). *Efectos del Trastuzumab como Terapia Coadyuvante para Pacientes con Cáncer de Mama Her2-Positivo: Una Revisión Sistemática*. *Revista Archivos de Medicina*. 13(3)2. Disponible en: <https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/efectos-del-trastuzumab-como-terapia-coadyuvante-para-pacientes-con-caacutencer-de-mama-her2positivo-una-revisioacuten-sistemaacut.php?aid=20055>
- Pérez-Cabeza De Vaca, R., Cárdenas-Cárdenas, E., Mondragón-Terán, P., Aura, Y., y Erazo-Valle, A. (2017). *Biología molecular del cáncer y las nuevas herramientas en oncología*. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas* 22, 171-81. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/quirurgicas/rmq-2017/rmq174d.pdf>
- Revilla, D. (2016). *Nivel de conocimiento sobre las reacciones adversas a la quimioterapia en pacientes del servicio de oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2015*. [Tesis de postgrado]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; Lima Perú. Recuperado de: [https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/13653/Revilla\\_Munayco\\_Deysi\\_2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/13653/Revilla_Munayco_Deysi_2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

Reyes, V. (2018). *Reacciones adversas medicamentosas potenciales reportadas en el Servicio de Medicina Interna - 10C en el Hospital Nacional Edgardo Reagliati Martins, octubre - diciembre 2016*. [Tesis de grado]. Universidad Nacional de Trujillo, Perú. Recuperado de: <http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/10432/Reyes%20Gi1%20Veronica%20Lisette.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Ruiz-Mori, E.; et al. (2017). *Cardiotoxicidad por quimioterapia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2012-2016*. *Revista Horizonte médico*, 17 (3), 24-28. Recuperado de <http://www.scielo.org.pe/pdf/hm/v17n3/a05v17n3.pdf>

Taira, N., Sawaki, M., Uemura, Y., Saito, T., Baba, S., Kobayashi, K., Kawashima, H., Tsuneizumi, M., Sagawa, N., Bando, H., Takahashi, M., Yamaguchi, M., Takashima, T., Nakayama, T., Kashiwaba, M., Mizuno, T., Yamamoto, Y., Iwata, H., Ohashi, Y., ... RESPECT Study Group. (2021). *Calidad de vida relacionada con la salud con la monoterapia con trastuzumab versus la quimioterapia estándar con trastuzumab más como terapia adyuvante en pacientes mayores con cáncer de mama HER2 positivo*. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 39(22), 2452–2462. Recuperado de: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.20.02751>

## **Anexos y apendices**

## Anexo 1

### Solicitud de permiso a información de la Unidad de Mezclas oncológicas

CARGO

“Año del Bicentenario del Perú: 200 Años de Independencia”

Piura, 18 de noviembre de 2021

DRA. Q.F. MARLENY ESCOBEDO DÍAZ  
Jefe del Servicio de Farmacia  
Hospital III José Cayetano Heredia  
Red Asistencial Piura  
EsSalud



#### ATENCIÓN

Q.F. JORGE ARMANDO RUIZ UBILLUS  
Unidad de Mezclas Oncológicas

**ASUNTO : SOLICITO ACCESO A INFORMACIÓN DE LA UNIDAD DE MEZCLAS ONCOLÓGICAS PARA DESARROLLO DE PLAN DE TESIS.**

Me es grato dirigirme a usted, para expresarle el cordial saludo y al mismo tiempo hacer de su conocimiento que al haber concluido estudios universitarios y deseando desarrollar una investigación sobre “REACCIONES ADVERSAS EN MONOTERAPIA CON TRASTUZUMAB EN PACIENTES AMBULATORIOS DEL HOSPITAL CAYETANO HEREDIA – PIURA”; recurro a usted para solicitar acceso a las hojas de trabajo de la Unidad de Mezclas Oncológicas, así como a las prescripciones médicas y hojas terapéuticas del archivo de esta Unidad, con el fin que me permita evaluar y valorar datos de los pacientes tratados con Trastuzumab.

Muy agradecido por su colaboración con la formación de los futuros profesionales, me despido de usted, no sin antes expresarle mis sentimientos de alta estima personal.

Atentamente;

  
Ericson Alexander Juarez Navarro  
Bachiller en Farmacia y Bioquímica  
Universidad San Pedro filial Piura  
DNI N° 47316330

Anexo 2

Solicitud de permiso para acceso a sistema informático de Farmacia

CARGO

“Año del Bicentenario del Perú: 200 Años de Independencia”

Piura, 18 de noviembre de 2021

DRA. Q.F. MARLENY ESCOBEDO DÍAZ

*Jefe del Servicio de Farmacia*

Hospital III José Cayetano Heredia

Red Asistencial Piura

EsSalud




**ASUNTO : SOLICITO ACCESO A SISTEMA INFORMÁTICO DEL SERVICIO DE FARMACIA PARA DESARROLLO DE PLAN DE TESIS.**

Me es grato dirigirme a usted, para expresarle el cordial saludo y al mismo tiempo hacer de su conocimiento que al haber concluido estudios universitarios y deseando desarrollar una investigación sobre “REACCIONES ADVERSAS EN MONOTERAPIA CON TRASTUZUMAB EN PACIENTES AMBULATORIOS DEL HOSPITAL CAYETANO HEREDIA – PIURA”; recorro a usted para solicitar acceso al sistema informático del Servicio de Farmacia y me permita visualizar y analizar los datos de pacientes tratados con Trastuzumab en este hospital.

Muy agradecido por su colaboración con la formación de los futuros profesionales, me despido de usted, no sin antes expresarle mis sentimientos de alta estima personal.

Atentamente;

  
Ericson Alexander Juarez Navarro  
Bachiller en Farmacia y Bioquímica  
Universidad San Pedro filial Piura  
DNI N° 47316330



### Anexo 3

#### Formato de consentimiento informado para participación de estudio



#### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN DE ESTUDIO

- Nombre del estudio : Reacciones adversas en monoterapia con Trastuzumab en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia – Piura, de enero a junio de 2021.
- Autor del estudio : Ericson Alexander Juarez Navarro  
Bachiller en Farmacia y Bioquímica  
Universidad San Pedro filial Piura

#### **OBJETIVO DEL ESTUDIO:**

El presente estudio tiene como objetivo identificar las reacciones adversas manifestadas durante el tratamiento con monoterapia de Trastuzumab.

#### **BENEFICIOS:**

Mediante este estudio se pretende dar un aporte académico importante acerca del manejo de las reacciones adversas de Trastuzumab y así tomar las medidas necesarias para contribuir a tener un mejor cuidado de su tratamiento.

#### **CONFIDENCIALIDAD**

El investigador tratará su información con más minuciosa confidencialidad en el tratamiento de sus datos, protegiéndolos con códigos y no con nombres. Los resultados obtenidos no mostrarán ningún dato que permita la identificación de las personas que participan en este estudio. Sus archivos no serán mostrados a ninguna persona ajena al estudio sin su consentimiento.

#### **CONSENTIMIENTO**

Habiendo sido informada sobre el desarrollo y objetivos del presente estudio, y en pleno uso de mis facultades mentales, en forma voluntaria ACEPTO el tratamiento de mis datos para la participación y desarrollo de esta investigación, con la cual doy constancia firmando este documento a los \_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_ de 2021.

---

#### FIRMA DEL PARTICIPANTE

Apellidos: \_\_\_\_\_  
Nombres: \_\_\_\_\_  
DNI N° \_\_\_\_\_

---

#### AUTOR DEL ESTUDIO

**Ericson Alexander Juarez Navarro**  
*Bachiller en Farmacia y Bioquímica*  
Universidad San Pedro filial Piura  
DNI N° 47316330

## Anexo 4

### Medicamento utilizado en la Unidad de Mezclas Oncológicas



Foto 1a. Medicamento BISINTEX® 420 mg

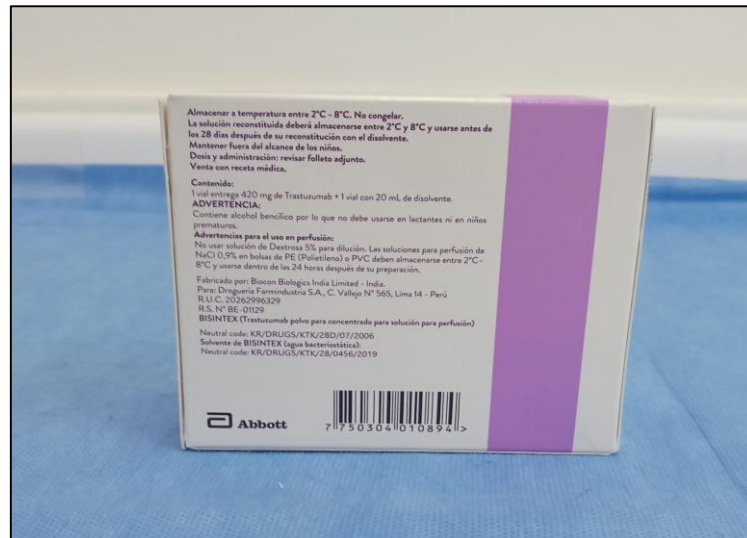


Foto 1b. Medicamento BISINTEX® 420 mg

Medicamento utilizado en la Unidad de Mezclas Oncológicas  
del Hospital Cayetano Heredia – Piura.

BISINTEX® 420 mg.

Fabricado por Biocon Biologics India Limited – India

Registro Sanitario N°: BE-01129

Fuente: Ficha técnica del medicamento.

## Anexo 5

### Reacciones adversas según ficha técnica del medicamento utilizado

Según la ficha técnica BISINTEX® (Trastuzumab) 420 mg, las reacciones adversas del medicamento son:

#### 9. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se discuten en mayor detalle en otras secciones de la etiqueta:

- Cardiomiopatía [*consulte Advertencias y precauciones*]
- Reacciones de infusión [*consulte Advertencias y precauciones*]
- Toxicidad embriofetal [*consulte Advertencias y precauciones*]
- Toxicidad pulmonar [*consulte Advertencias y precauciones*]
- Exacerbación de la neutropenia inducida por quimioterapia [*consulte Advertencias y precauciones*]

Las reacciones adversas más comunes en pacientes que reciben productos de trastuzumab en el contexto de cáncer de mama metastásico y adyuvante son fiebre, náuseas, vómitos, reacciones a la infusión, diarrea, infecciones, aumento de la tos, dolor de cabeza, fatiga, disnea, erupción cutánea, neutropenia, anemia y mialgia. Las reacciones adversas que requieren interrupción o suspensión del tratamiento con trastuzumab incluyen ICC, disminución significativa de la función cardíaca del ventrículo izquierdo, reacciones graves a la infusión y toxicidad pulmonar [*consulte Dosificación y administración*].

En el entorno de cáncer gástrico metastásico, las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) que se incrementaron ( $\geq 5\%$  de diferencia) en pacientes que recibieron productos de trastuzumab en comparación con pacientes que recibieron solo quimioterapia fueron neutropenia, diarrea, fatiga, anemia, estomatitis, peso pérdida, infecciones del tracto respiratorio superior, fiebre, trombocitopenia, inflamación de la mucosa, nasofaringitis y disgeusia. Las reacciones adversas más comunes que dieron lugar a la interrupción del tratamiento con el producto de trastuzumab en ausencia de progresión de la enfermedad fueron infección, diarrea y neutropenia febril.

---

Fuente: Ficha técnica BISINTEX® 420 mg

Recuperado de:

[http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/ERPF/Biologicos/Archivos/FT\\_PB\\_BE01129\\_V01.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/ERPF/Biologicos/Archivos/FT_PB_BE01129_V01.pdf)