

UNIVERSIDAD NACIONAL SAN CRISTÓBAL  
DE HUAMANGA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



Costo de utilización de los esquemas de tratamiento de trasplante de células madres progenitoras y hematopoyéticas, en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima - 2018.

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

PRESENTADO POR:

**Bach. BAUTISTA RODRIGUEZ, Hermelinda**

AYACUCHO – PERÚ

2018



*A Dios, mis padres: Armando y Daria  
ya que ellos son la fuerza y el mayor  
impulso en mi vida.*

*A mis hermanos y amigos, por sus  
sabios consejos que fortalecieron mi  
vida.*



## **AGRADECIMIENTO**

A mi *alma máter* Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga, en cuyas aulas llegué alcanzar la verdad del conocimiento científico y humanístico.

A la Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, a toda la plana de docentes, por sus sabias enseñanzas compartidas durante mi formación profesional.

Al Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins por permitir a desarrollar el presente trabajo de investigación en cuyo Unidad de Medula ósea se obtuvo los datos de interés.

A la Mg. Q.F. Nancy Victoria Castilla Torres, gracias por sus conocimientos impartidos durante mi formación profesional y por su valioso asesoramiento, cuyo esfuerzo se materializa en este presente trabajo de investigación, lo cual será de mucha utilidad para los otros que buscan la verdad.

A la Mg. Q.F. Maricela López Sierralta y Mg. Q.F. Edgar Cárdenas Landeo, por su valioso tiempo para la revisión del presente trabajo de investigación.

A, Lindsay Leonela Marallano Figueroa, gracias por ser mi colaboradora para la materialización del presente trabajo de tesis.

A todos mis amigos y personas que de alguna manera me acompañaron en la culminación del presente trabajo de investigación.



## ÍNDICE GENERAL

	Página
ÍNDICE GENERAL	vii
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE ANEXOS	xiii
I. INTRODUCCIÓN	1
Objetivos generales	2
Objetivos específicos	2
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes del estudio	3
2.2. Redacción del marco teórico	6
2.2.1. Neoplasia hematológica	6
2.2.2. La médula ósea	6
2.2.3. Células madre	7
2.2.4. El trasplante de progenitores hematopoyéticos	7
2.2.5. Patologías que necesitan trasplante de progenitores hematopoyéticos	8
2.2.6. Trasplante de progenitores hematopoyéticos	9
2.2.7. Trasplante de progenitores hematopoyéticos según la fuente de procedencia de las células madre	10
2.2.8. Trasplante de progenitores hematopoyéticos según el donante de células madre	11
2.2.9. Trasplante de progenitores hematopoyéticos según el acondicionamiento quimioterápicos	11
2.2.10. Procedimiento de trasplante de células progenitores y hematopoyéticos	11
2.2.11. Farmacoeconomía	12
2.2.12. Estudios de utilización de medicamentos	14
2.2.13. Sistema inmune	15
2.2.14. Enfermedades neoplásicas cáncer	16
2.2.15. Clasificación anatómica terapéutica química (ATC)	17
2.2.16. Antineoplásicos o medicamentos quimioterápicos	17
2.2.17. Bases teóricas	21

2.2.18.	Marco legal	22
III.	MATERIALES Y MÉTODOS	23
3.1.	Población	23
3.2.	Muestra	23
3.3.	Unidad de análisis	23
3.4.	Muestreo	23
3.5.	Criterios inclusión	23
3.6.	Criterios exclusión	23
3.7.	Diseño metodológico para recolección de datos	23
3.8.	Procedimiento para la recolección de datos	24
3.9.	Tipo de investigación	24
3.10.	Nivel de investigación	24
3.11.	Análisis de datos	25
IV.	RESULTADOS	27
V.	DISCUSIÓN	37
VI.	CONCLUSIONES	45
VII.	RECOMENDACIONES	47
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
IX.	ANEXOS	59



## ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Tipos de esquemas terapéuticos y costos en soles, en la Unidad de Trasplante de Medula Ósea del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018	29
Tabla 2. Diagnósticos más frecuentes según el tipo de trasplante y porcentaje de los pacientes sometidos a trasplante de células madres progenitoras y hematopoyéticas del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018.	30
Tabla 3. Grupo farmacológico y costos en soles (S/.), en trasplante de células madres progenitoras y hematopoyéticas del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018.	31
Tabla 4. Costo total según el tipo de trasplante de células madres progenitoras y hematopoyéticas, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018.	32
Tabla 5. Complicaciones de pacientes trasplantados y costos en soles, en la Unidad de trasplante de progenitoras y hematopoyéticas, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018.	34



## ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Estadio clínico y porcentaje de los pacientes trasplantados en la Unidad de Médula Ósea, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018.	33
Figura 2. Porcentaje de pacientes según edad y sexo en trasplante de células madres progenitoras y hematopoyéticas del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018.	35



## ÍNDICE DE ANEXOS

	Página
Anexo 1. Número de pacientes según el tipo de esquema de tratamiento terapéutica en trasplante de células madres progenitoras y hematopoyéticas en la Unidad de Trasplante de Medula Ósea del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018.	61
Anexo 2. Porcentaje de pacientes de acuerdo el diagnósticos y clasificación internacional de enfermedades (CIE10) más frecuentes según el tipo de trasplante de células madre y progenitores hematopoyéticos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018.	62
Anexo 3. Estadio clínico de los pacientes trasplantados en la Unidad de Médula Ósea, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018.	63
Anexo 4. Cantidad de pacientes con complicaciones y recaídas en trasplante de células madres progenitoras y hematopoyéticas en la Unidad de Médula Ósea, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018.	64
Anexo 5. Grupo etario y sexo de los pacientes con trasplante de células madres progenitores y hematopoyéticos en la Unidad de Medula Ósea del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018.	65
Anexo 6. Fotografía de un esquema de tratamiento de los pacientes sometidos al trasplante de células madre y progenitores hematopoyético en la unidad de Medula ósea del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018.	66

Anexo 7.	Fotografía del esquema BEAM en trasplante autólogos, en la unidad de servicio de Médula ósea, de tratamiento de los pacientes sometidos al trasplante de células madre y progenitores hematopoyético en la unidad de Medula ósea, durante el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018.	67
Anexo 8.	Fotografía de revisión de historia clínica de los pacientes sometidos al trasplante de células madre y progenitores hematopoyético en la unidad de Medula ósea, durante el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018.	68
Anexo 9.	Ficha de recolección de datos de los pacientes sometidos al trasplante de células madres y progenitoras y hematopoyéticas en el servicio de medula ósea del hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.	69
Anexo 10.	Matriz de consistencia	70

## RESUMEN

La presente investigación, tuvo como propósito determinar el costo de utilización por el tipo de esquemas de tratamiento en la unidad de trasplante de células madres progenitoras y hematopoyéticas en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima 2018, además identificar los diagnósticos más frecuentes, clasificar los medicamentos de tratamiento por grupo farmacológico, evaluar el precio en pretrasplante, trasplante y postrasplante. Siendo el tipo de estudio documental, descriptivo, revisión retrospectiva de las historias clínicas, en el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018 que un total de 39 pacientes cumplieron los criterios de selección, cuyos resultados fueron que el esquema rituximab-carmustina, etoposido, citarabina y melphalan (R-BEAM) resultó ser el de mayor costo con S/.25,176.76, los diagnósticos más frecuentes dentro del trasplante de tipo alogénico fue leucemia linfocítica subaguda con 25,64%, el 7,69% leucemias mieloide aguda el 5,13% aplasia medular severa y el 2,56% síndrome mielodisplásico con sideroblastos. Dentro del trasplante de tipo autólogo, el 25,64% fue linfoma no Hodgkin, el 23,09% fue mieloma múltiple y 7,69% linfoma Hodgkin y predominó el estadio clínico IIIA; el costo en pre trasplante S/.16,763.43, trasplante S/.160,791.12, en post trasplante S/.45, 117.76 y siendo el costo total de S/.224,349.42, el 58,96%; de los casos fueron varones, 41,03% fueron mujeres, con edad promedio de 39,30 años para los varones y de 43,25 años en mujeres, se concluye que el valor económico más alto del consumo de antineoplásicos fue por el rituximab, el grupo de mayor costo identificado en el estudio.

**PALABRAS CLAVE:** trasplante de células madre y progenitores hematopoyéticos –costos- farmacoeconomía-esquema de tratamiento, pre trasplante- complicaciones.





## I. INTRODUCCIÓN

El cáncer constituye un importante problema de salud mundial,<sup>1</sup> además es una de las enfermedades de gran prevalencia, alta morbilidad y mortalidad, en 2015 ocasionó 8.8 millones de muertes. Se prevé que el número de nuevos casos aumente en aproximadamente un 70% en los próximos 20 años.<sup>2</sup>

El cáncer está catalogado como una de las enfermedades que genera un alto costo a los hospitales y pacientes,<sup>3</sup> las neoplasias hematológicas conforman un grupo heterogéneo de enfermedades malignas o tumorales que afectan a la sangre, la médula ósea o los ganglios linfáticos, es decir al sistema inmune,<sup>4</sup> estas patologías representan el 60 y 63% de los casos nuevos de cáncer respectivamente; además, estas neoplasias son las que causan el mayor costo en el sistema de salud.<sup>4,5,6</sup> Ante este desafío, es concluyente que los sistemas de salud inviertan más recursos presupuestarios dirigidos a la prevención de enfermedades generadoras de un elevado gasto.<sup>8</sup> El trasplante de células madre y progenitores hematopoyéticos se ha constituido como una de las alternativas curativas frente a las pobres respuestas a la terapia convencional del manejo de leucemia, linfoma Hodgkin y no Hodgkin y el mieloma múltiple, que forman parte de este grupo de neoplasias hematológicas,<sup>9</sup> cuyo procedimiento en trasplante alogénico y autólogo es costoso, en especial el de tipo alogénico; así mismo, el costo farmacéutico por quimioterapia y otros medicamentos requerirán un presupuesto adicional mayor y aún más si se repite en postrasplante por las complicaciones, entre ellas la más frecuente, la enfermedad del injerto contra el huésped(EICH);<sup>10</sup> que se manifiesta con mucositis oral y neutropenia, causada muchas veces por la utilización de la quimioterapia y/o la radioterapia como tratamiento ablativo.<sup>11-14</sup>

En este sentido, los estudios de costes de la enfermedad cobran gran importancia, ya que aporta información al responsable de las decisiones terapéuticas farmacológicas o no farmacológicas de gran relevancia y magnitud

económica con impacto en la salud de la población que requiere el trasplante de células madre, progenitoras y hematopoyéticas,<sup>10</sup> que además admite incrementar la información epidemiológica y clínica, desde una perspectiva farmacoeconómica, debido a que el trasplante de médula ósea significa un gran avance para la ciencia; que permite tratar múltiples patologías oncohematológicas, inmunológicas y de otras etiologías, las cuales buscan recuperar la salud y prolongar la vida del paciente.<sup>15</sup>

Teniendo en cuenta estas consideraciones nos hemos proyectado a evaluar el costo de utilización de los esquemas de tratamiento de trasplante de células madres progenitoras y hematopoyéticas, en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima 2018”, para lo cual nos planteamos los siguientes objetivos:

### **Objetivos generales**

Determinar el costo del tipo de esquemas de tratamiento terapéutico utilizado en la unidad de trasplante de células madres progenitoras y hematopoyéticas en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima - 2018.

### **Objetivos específicos**

- Identificar los diagnósticos más frecuentes de acuerdo al tipo de trasplante de células madres progenitoras y hematopoyéticas del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
- Clasificar los medicamentos de esquema de tratamiento por grupo farmacológico y determinar el costo, utilizados en la Unidad de Médula Ósea, por los pacientes sometidos a trasplante de células madre y progenitores hematopoyéticos.
- Evaluar el costo total del uso de medicamentos en pre trasplante, trasplante, post trasplante.
- Determinar el porcentaje del estadio clínico de la enfermedad de acuerdo al tipo de trasplante.
- Determinar la cantidad de pacientes sometidos al trasplante de células madre y progenitores hematopoyéticos según edad y sexo.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes del estudio

El año 2017, García A<sup>16</sup>, *et al*, publicaron el trabajo titulado “Patrón de consumo de antineoplásicos utilizados para el tratamiento del cáncer en La Habana del 2011 al 2015”, en Cuba, este estudio fue descriptivo de utilización de medicamentos de consumo con elementos de consecuencias prácticas expresadas en unidades vendidas de la Droguería, según el Formulario Nacional de Medicamentos presente cada año en el cuadro básico, durante el período 2011-2015. Los resultados mostraron un consumo ascendente en cada año de estudio desde 488 578 € a 753 587€. El mayor consumo se concentró en las mostazas nitrogenadas 116 709 €, análogos del ácido fólico 113 333 €, platinos 70 336 € derivados de la podofilotoxina 61 551 € y anticuerpos monoclonales 38 294 €. El costo del consumo de medicamentos fue de \$51 403 612,75. Concluyeron que el valor económico del consumo de antineoplásicos se incrementó y los anticuerpos monoclonales fueron el grupo de mayor costo identificado en el estudio.<sup>16</sup>

El año 2017 Moreno M<sup>17</sup>, publicó el trabajo “Leucemia linfática aguda en mayores de 18 años, la sobrevida y costo efectividad entre quimioterapia y quimioterapia más trasplante de progenitores hematopoyéticos del 2008 al 2012 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en Lima, Perú”, un estudio transversal donde se revisaron 100 historias clínicas del cual se obtuvieron 50 historias clínicas de pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos entre los años 2008 a 2012 y 50 historias clínicas de pacientes sometidos solo a quimioterapia según protocolo vigente de leucemia linfática aguda en el mismo período, todos mayores de 18 años con datos completos en las historias clínicas y que hayan continuado seguimiento. Se compararon los grupos con prueba chi cuadrado, y se estableció la sobrevida global y libre de enfermedad según método de Kaplan-Meier. Encontró que un total de 100

pacientes cumplieron los criterios de selección, la sobrevida libre de enfermedad a 5 años fue de 42% post quimioterapia más trasplante de progenitores hematopoyéticos y la sobrevida libre de enfermedad a 5 años fue de 11% post quimioterapia. Se observa una sobrevida global a 5 años post quimioterapia más trasplante de progenitores hematopoyéticos fue 79%, en comparación al 48% de los que solo recibieron Quimioterapia. Además, el costo total de realizar el trasplante de progenitores hematopoyéticos asciende a \$285,857 versus \$264,140 con quimioterapia.

El año 2017, García M<sup>18</sup>, *et al*, publicaron el trabajo titulado “Costo efectividad de las pruebas para estratificar riesgo en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) en población pediátrica”, en Colombia, mediante la metodología de árbol de decisión con años de vida ganados como medida de efectividad. Los resultados mostraron que en los costos de la estratificación se incluyeron los costos del tratamiento de mayor efectividad, sobrepasando a la quimioterapia en 20,4 años de sobrevida libre de enfermedad por persona, pero superando también su costo en \$174 327 544; concluyeron que las pruebas para estratificación del riesgo en LMA son costo-efectivas dentro del sistema de salud colombiano.

En año del 2017 Gómez, A; Rivas PE<sup>19</sup>, *et al*, realizaron el estudio de “Utilidad de una emisión de positrones-tomografía computada intermedia (PETCT) para guiar el tratamiento inicial de pacientes con linfoma de Hodgkin-costo beneficio en el mundo real”, en México, cuyo objetivo fue evaluar el costo y beneficio de la tomografía por emisión de positrones (PET-CT) posterior al segundo o tercer ciclo del esquema de tratamiento con la combinación de doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD) en linfoma de Hodgkin, un estudio ambispectivo, cuyo resultado fue que los pacientes con leucemia mieloide aguda tuvieron un gasto en el tratamiento de su enfermedad un total de 36,492 pesos mexicanos, con la realización de emisión de positrones-tomografía computada intermedia (PETCT), de no realizar ello el esquema de quimioterapia convencional saldría un costo de 24,738 a 32,984 pesos mexicanos.

El año 2015, Ortega M<sup>10</sup>, publicó el trabajo titulado “Análisis de costes sanitarios y no sanitarios asociados al tratamiento oncológico en pacientes con neoplasia hematológica desde una perspectiva económica” en la Universidad Granada, en España, con el objetivo de analizar el coste directo sanitario de trasplante de

progenitores hematopoyéticos en una muestra de pacientes diagnosticados con leucemia aguda mieloblástica, siguiendo la metodología de cálculo de costes por proceso “bottom up” o “metodo directo”. Se obtuvo los siguientes resultados el coste total medio anual del trasplante se estimó en 87,831.83 euros. Siendo el coste medio del pretrasplante de 11,134.57 euros, el coste medio de realización efectiva del trasplante de 36,093.48 euros y el costo medio de postrasplante de 40,603.78 euros. El coste medio de búsqueda de donante en pacientes que han recibido un TPH alogénico de donante no emparentado fue 16,478.00 euros, observándose un costo mínimo de 1 188,63 euros y un máximo de 30,425.6 euros; por el contrario en el caso de los trasplante autólogos y alogénico del donante emparentado, el costo de la etapa pretrasplante es considerablemente inferior, siendo la media de 5,822.73 euros y 7,268.76 euros respectivamente frente al no emparentado 21,001.14 euros en la etapa pretrasplante. Seguimiento del coste farmacéutico 7,255.39 euros y el coste quimioterápicos 2,554.41 euros y las transfusiones sanguíneas 2,255.51 euros y de igual manera se repite en postrasplante, puesto que a pesar de la reducción del coste de estancia hospitalaria seguido del consumo farmacéutico 9,959.26 euros que se ve aumentando en 2,703.87 euros por paciente respecto al consumo durante la etapa del postrasplante por las complicaciones y por la aparición de la enfermedad del injerto contra el huésped.<sup>10</sup>

En el año 2014 Mendoza M<sup>20</sup>, publicó el estudio de las “Características clínicas y evolución del Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos en pacientes adultos con linfoma no Hodgkin en la Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins EsSalud, Lima.” 2004 al 2014. El método que utilizó fue revisión retrospectiva de las historias clínicas. Se compararon grupos con prueba chi cuadrado, t de Student y ANOVA, estableciendo la supervivencia global y libre de enfermedad según método de Kaplan-Meier. El resultado en el periodo de estudio de 11 años un total de 37 pacientes cumplieron los criterios de selección, 62,16% varones y 37,84% mujeres, con edad promedio de 45,43 años para varones y de 39,79 años en mujeres ( $p > 0.05$ ). El 64,86% fueron Linfomas de células B, 29,73% de casos fueron de células T, y 5,40% fueron Linfomas de células T/NK. El estadio clínico predominante fue IV en 45,95% de pacientes. Al momento del trasplante el 48,65% alcanzaron su segunda remisión completa. El 75,68% presentó alguna complicación, dentro de las cuales la más frecuente fue la neutropenia febril con

48,65%. El tiempo de prendimiento en promedio fue de 11,76 días. La dosis de células madre trasplantadas fue de  $4,13 \times 10^6$  células. No se encontró relación entre la dosis de células trasplantadas y los días para el prendimiento ( $p = 0,92$ ). El 16,22% de pacientes en el periodo de estudio fallecieron. El tiempo de sobrevida promedio fue de 17,25 meses. El 24,32% de pacientes mostraron recaída, con un tiempo de sobrevida libre de enfermedad de 14 meses en estos pacientes. Concluyendo que el Linfoma no Hodking es una patología frecuente que puede beneficiarse del trasplante de células progenitoras, con una buena sobrevida global y libre de enfermedad con pocas complicaciones.<sup>20</sup>

## **2.2. Redacción del marco teórico**

### **2.2.1. Neoplasia hematológica**

Las neoplasias hematológicas conforman un grupo heterogéneo de enfermedades malignas o tumorales que afectan a la sangre, la médulas ósea o los ganglios linfáticos, es decir al sistema inmune, encargado de proteger al organismo ante cualquier enfermedad, identificando y actuando en contra de las células patógenas y cancerosas. Enfermedades como la leucemia el linfoma Hodgkin y no Hodgkin o el mieloma múltiple forman parte de este grupo de neoplasias hematológicas, siendo de los veintisiete tipos de cáncer más frecuentes de 184 países, según señala la Agencia Internacional para la Investigación de Cáncer (sociedad española de oncología médica, 2014)<sup>4</sup>

### **2.2.2. La médula ósea**

Es un tejido compuesto por una mezcla de células que se encuentran en el interior de los huesos, formando lo que se denomina “tejido hematopoyético” y donde se encuentra las células madre hematopoyéticas inmaduras (progenitores hematopoyéticos) que darán lugar a glóbulos rojos o hematíes, glóbulos blancos o leucocitos y plaquetas (células madre). La mayor parte de células madre hematopoyéticas se encuentran en la médula ósea, además están presentes en el torrente sanguíneo, sangre periférica y en el cordón umbilical.<sup>21</sup> Una alteración genética en la médula ósea y por tanto, en las células madre que cumplan su función.<sup>21</sup> Su tratamiento requiere de altas dosis de quimioterapia, radioterapia y/o inmunoterapia, y en los casos más graves, por protocolo médico, de un trasplante de células madre para recuperar la funcionalidad de la médula ósea.

### 2.2.3. Células madre

Células primitivas en la médula que son fundamentales para la formación de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Las células madre se encuentran mayormente en la médula ósea, pero algunas salen de ella y circulan en la sangre. Mediante técnicas especiales, las células madre de la sangre pueden ser extraídas, conservadas mediante congelación y posteriormente descongeladas y utilizadas en una terapia de células madre.<sup>22</sup>

**2.2.4. El trasplante de progenitores hematopoyéticos** es la terapia para muchos pacientes con enfermedades hematológicas de alto riesgo. Es un proceso mediante el cual, la médula ósea que no funciona correctamente, que es deficiente o que posee células malignas, es eliminada usando altas dosis de quimioterapia, seguida de la infusión de nuevas células madre hematopoyéticas por vía intravenosa, para restablecer la función hematológica e inmunológica de los pacientes.<sup>21</sup> La reconstitución de la Médula Ósea en el receptor es posible gracias a la infusión de células hematopoyéticas pluripotenciales también llamadas progenitoras, o stem-cell.<sup>23</sup>

- **La stem-cell hematopoyética (SCH)** es una célula pluripotente que tiene la capacidad de diferenciarse en las dos grandes líneas de células hemopoyéticas como linfoide y mieloide, de modo que de ella dependen las funciones inmunológicas y hematopoyética.<sup>23</sup> Además las stem-cell hematopoyética (SCH) se renuevan constantemente, de manera que el *pool* permanece constante.

Los progenitores pueden existir fuera de la médula ósea, pero no pueden diferenciarse en localizaciones extra medulares en condiciones normales. Al microscopio las stem-cell hematopoyética (SCH) son indistinguibles de otros precursores inmaduros. Para identificarlas se usan antígenos de superficie: la stem-cell hematopoyética (SCH) más primitiva es CD34+ CD38-, y supone sólo el uno por 20 000 células de la médula ósea.<sup>24,25</sup> En la actualidad, los trasplante de progenitores hematopoyéticos constituyen una terapia establecida para gran variedad de enfermedades congénitas y adquiridas que afectan a la médula ósea como las leucemias, linfomas, mielomas múltiples, síndromes Mielodisplásico, inmunodeficiencias primarias, enfermedades por depósito, anemias y algunos tumores sólidos, entre otros.<sup>25</sup>

- **Células CD34**

El anticuerpo CD34 es una glicoproteína, una proteína que se une covalentemente a diferentes cadenas de polipeptidos entre sí a través de los hidratos de carbono, conocido como el proceso de glicosilación. Su función principal en el sistema inmune es actuar como un mediador de tejido conectivo conocido como las células del estroma, esto se ve con más frecuencia en las células madre de la médula ósea; debido a su presencia en la médula ósea posee elementos de inmunidad dentro de la sangre y la capacidad de las células T para entrar en los vasos linfáticos.<sup>26</sup>

## **2.2.5. Patologías que necesitan trasplante de progenitores hematopoyéticos**

- **La leucemia mieloide aguda**

Es una enfermedad clonal en la que la célula troncal hematopoyética ha perdido su capacidad de autorregulación, lo que desencadena la proliferación masiva de células anormales y neoplásicas que reemplazan la médula ósea quitando espacio al resto de células residentes, lo que se traduce en hematopoyesis eficaz y finalmente en datos clínicos del paciente.<sup>27</sup>

- **El mieloma múltiple**

El mieloma múltiple es una neoplasia maligna, conformada por clones de células plasmáticas. Las células del mieloma múltiple alteran la homeostasia de las células estromales y la interacción entre ésta, la matriz extracelular y factores líquidos (citocinas y factores de crecimiento); como consecuencia, las células tumorales inducen secuelas de señalización directas e indirectas en la médula ósea, que, a su vez, promueven la proliferación, supervivencia, migración y resistencia a medicamentos de las células de mieloma múltiple.<sup>28</sup>

- **Leucemia linfática aguda**

Se debe a una lesión adquirida o congénita del ADN de una sola célula en la médula ósea. Los efectos incluyen la proliferación y la acumulación descontrolada de células linfoblastos o blastos leucémicos y que esto impide la producción de las células normales y en el diagnóstico suele ser menor de lo normal.<sup>29</sup>



- **Leucemia linfoblásticas aguda o leucemia linfocítica aguda**

Se produce cuando una célula de la médula ósea presenta errores en su ADN, los errores le indican a la célula que continúa creciendo y dividiéndose, mientras que una célula sana normalmente dejaría de dividirse y finalmente moriría. Cuando este sucede, la producción de células sanguíneas se vuelve anormal. La médula ósea produce células inmaduras que se transforman en glóbulos blancos con leucemia denominados linfoblastos estas células anormales son capaces de funcionar adecuadamente y pueden proliferar y desplazar células sanas.<sup>30</sup>

- **Leucemia mieloide crónica (LMC)**

Es una enfermedad cancerígena de la medula ósea caracterizada por un aumento descontrolada de células mieloides.<sup>31</sup>

- **Linfoma Hodgkin**

Es el cáncer del sistema inmunitario que se caracteriza por la presencia de la célula Reed Sternberg ganglionar con predominio de linfocitos que se caracteriza por el agrandamiento de linfocitos y contiene más de un núcleo celular.<sup>32</sup>

- **Aplasia medular severa (AMS)**

Es la destrucción de la hematopoyesis por el sistema inmune de tal manera que desaparece o disminuye la producción de los hematíes, leucocitos y las plaquetas.<sup>31</sup>

- **Linfomas no Hodgkin**

Es un trastorno hematopoyético caracterizado por la proliferación monoclonal malignas de células linfoides en localizaciones linforreticulares, como ganglios linfáticos, médula ósea, bazo, hígado y aparato digestivo. Por lo general, los síntomas de presentación son linfadenopatías periféricas o con linfocitos anormales en la circulación.<sup>33</sup>

## **2.2.6. Trasplante de progenitores hematopoyéticos**

Es una terapia contra neoplasias o alteración de la función de la médula ósea.

Esa terapia también se puede utilizar en el tratamiento de las diversas enfermedades del sistema inmunitario así como algunas alteraciones metabólicas.<sup>34</sup>

### **2.2.7. Trasplante de progenitores hematopoyéticos según la fuente de procedencia de las células madre:**

Los tradicionales trasplantes de médula ósea procedentes de un hermano alogénico histocompatibles (HLA) idéntico han sido complementados con la posibilidad de obtención de células madre hematopoyéticas procedentes de otros orígenes, como de la sangre periférica o de la sangre de cordón umbilical, así como por la posibilidad del empleo de otro tipo de donantes, como son otros donantes familiares o donantes no emparentados. Es por ello que podemos diferenciar varios tipos de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) <sup>34</sup>

- **Trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica:** Los progenitores hematopoyéticos o células madre se extraen del torrente sanguíneo. Su extracción se realiza mediante un proceso denominado aféresis o leucocitaféresis. Cuatro o cinco días antes de la aféresis, se administra al paciente (si es trasplante autólogo) o donante, una serie de inyecciones (factores de crecimiento) que aumentan el número de células madre que entran en el torrente sanguíneo. Durante la aféresis, a través de una máquina, se extrae la sangre por vía venosa, recolectando las células madre y regresando al torrente sanguíneo el resto de células.<sup>35</sup> Todo este proceso se realiza de forma ambulatoria, y/o en ingreso, fuera de la unidad de trasplante.
- **Trasplante de progenitores hematopoyéticos de médula ósea:** Los progenitores hematopoyéticos son extraídos directamente de la médula ósea del propio paciente o del donante. Este proceso se realiza en quirófano bajo anestesia general o epidural y consiste en la punción de las crestas iliacas (huesos de la cadera) mediante una aguja aspirativa, extrayendo la cantidad suficiente del tejido hematopoyético para el trasplante.<sup>10</sup>
- **Trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical:** los progenitores hematopoyéticos proceden de la sangre del cordón umbilical de un bebé que en su momento fueron guardados y almacenados en las condiciones necesarias de crío preservación.<sup>10</sup>

### **2.2.8. Trasplante de progenitores hematopoyéticos según el donante de células madre:**

- **Trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo:** Este trasplante consistente en el injerto a los pacientes sus propias células madre.<sup>10</sup>
- **Trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico emparentado o donante emparentado (DE)**  
Trasplante caracterizado por el injerto de células madre, a los pacientes, de otra persona en este caso un familiar. Si el familiar es un gemelo aplo histocompatibles (HLA) idéntico se denomina trasplante singénico.<sup>10</sup>
- **Trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico no emparentado (DNE)**  
En este trasplante se injerto a los pacientes las células madre de otra persona, no familiar.

### **2.2.9. Trasplante de progenitores hematopoyéticos según el acondicionamiento quimioterápicos:**

- **Trasplante de progenitores hematopoyéticos de intensidad reducida (IR):** al paciente se le administra una quimioterapia menos intensa durante los días previos al trasplante. Se emplea en aquellos pacientes que por edad o comorbilidades se supone que el acondicionamiento estándar pueda ser demasiado toxico.<sup>10</sup>
- **Trasplante de progenitores hematopoyéticos estándar o convencional:** Al paciente se le aplica la quimioterapia estándar siguiente el protocolo medico de acuerdo a su enfermedad.<sup>34</sup>

### **2.2.10. Procedimiento de trasplante de células progenitores y hematopoyéticos**

Comienza con una evaluación general del paciente con el fin de determinar su estado físico. Una vez preparado el paciente, se procede a su ingreso en aislamiento en la unidad de trasplante del servicio de Hematología acondicionada especial con un sistema de ventilación de aire filtrado. Se desencadenan una serie de etapas independientemente del tipo del trasplante al que debe de someterse el paciente.<sup>34,35</sup>

- **Acondicionamiento.** Consiste en administrar dosis extremadamente altas de quimioterapia con el propósito de eliminar la enfermedad maligna, inmunosuprimir al paciente en el caso de trasplante alogénico para evitar el rechazo de las células madre del donante y crear un espacio en la cavidad

médular para la proliferación de las células madre trasplante. Son los días denominados “negativos”(-5,-4,-3..0)<sup>10</sup>

- **Infusión de progenitores hematopoyéticos**

En el denominado cero después de acondicionamiento se realiza infusión o trasplante de células madre, infundiéndolo al paciente por vía venosa.

- **Recuperación**

De forma general la recuperación del paciente tiene dos fases:

- o **Recuperación hematológica:** en los días posteriores a la infusión de progenitores, los denominados días positivos +1,+2,+3...,los pacientes suelen presentar mayor sintomatología física, debido al tratamiento de
- o acondicionamiento (nauseas, vómitos, mucositis, etc), y/o a la inmunosupresión (infecciones, fiebre, etc), por ello el paciente requiere de profilaxis ante las posibles complicaciones víricas, bacterianas y por hongos además de transfusiones de sangre y plaquetas y un aislamiento total a partir del día siete (+7) se inicia con tratamiento con factores de crecimiento de granulocitos que favorecen una rápida recuperación de estas células, lo que disminuye los días de neutropenia severa, y por tanto, los días de alto riesgo infeccioso. Los altas suelen ocurrir entre los días +14 y +20 del trasplante cuando los niveles leucocitarios se normalicen y los pacientes no presentan otros síntomas debido al proceso.<sup>10</sup>
- o **Recuperación inmunológica**  
Tras el alta, todos los pacientes requieren en esta fase de controles analíticos durante un largo periodo de tiempo, ya que la plena recuperación funcional inmune ocurre a partir de los seis meses, sobre todo en trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénicos.<sup>10</sup>

### **2.2.11. Farmacoeconomía**

Es una rama de la economía de la salud que proporciona una herramienta para diseñar información de los diferentes tratamientos farmacológicos y con una metodología de evaluación económica de los medicamentos para proporcionar resultados concretos con los que ayuda a la toma de decisiones.<sup>36</sup>

La evaluación económica se define como el análisis comparativo de las acciones alternativas tanto en términos de costes o efectos sobre los recursos como de efectos sobre la salud, debido a que el bienestar no se puede medir

directamente, la evaluación económica se centra en la identificación, medida y valoración de los efectos, que tiene una relación directa con el bienestar.<sup>36</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) engloba la evaluación económica dentro de una disciplina que denomina evaluación de la tecnología sanitaria. Por tecnología sanitaria entendemos toda aquella relacionada con equipos, medicamentos, técnicas y procedimientos que intervienen en el campo de la salud.<sup>37</sup>

Los componentes más importante de la evaluación de tecnologías sanitarias son los resultados, en términos de efectividad y seguridad, los costes que suponen a la sociedad y la equidad, que se refiere a la mayor inversión en las poblaciones más necesitadas.<sup>37</sup>

En sociedades industrializadas capaces de regular y controlar los costos de la producción de bienes de salud y donde la cobertura sanitaria es prácticamente total, la farmacoeconomía podrá sin duda ayudar a mejorar la toma de decisiones clínicas, sobre todo cuando se debe escoger entre varios tratamientos similares. Todo este ejercicio, sin embargo, debe estar enfocado en la perspectiva no solo de controlar costos sino de mejorar la eficiencia.<sup>38</sup> Para alcanzar la equidad en el acceso a los servicios de salud. En prácticamente todos los países industrializados, los diferentes sistemas de salud han definido bien quién paga el medicamento y cómo; cuando se definen niveles de copago, por ejemplo, se hace con gran precisión en cuanto al nivel de participación en el pago y al tipo de medicamento. Más de 60% del gasto en medicamentos en los países desarrollados es financiado por el Estado.<sup>39</sup>

- **Clases de evaluación económica**

Puesto que los costes siempre se miden en unidades monetarias, la distinta forma de medir los efectos de una determinada técnica determinará el tipo de análisis que se debe emplearse. Es posible distinguir cuatro tipos fundamentales de evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias:<sup>40</sup>

- **Minimización de costes**

En esta clase de estudios se comparan los costes de 2 o más alternativas que presenten idénticos resultados clínicos, eligiendo al final aquélla que presente un menor coste global.<sup>40</sup>

- **Análisis coste-efectividad**

Pretende expresar, en términos monetarios, los beneficios reales y potenciales (individuales y colectivos) del uso de un medicamento o tratamiento.

En este análisis los efectos de las opciones comparadas se miden en unidades clínicas habituales, como los años de vida ganados, las muertes evitadas, el porcentaje de éxitos.<sup>41</sup>

- **Análisis coste-utilidad**

Análisis del costo utilidad, que compara diferentes tratamientos en función de los “índices de utilidad”, midiendo el impacto en la supervivencia o en la calidad de vida.<sup>42</sup>

- **Análisis coste-beneficio**

Es la forma más amplia de evaluación económica. Su característica más importante es que asigna valor monetario tanto a los costes como a las consecuencias de la aplicación del programa o intervención que se desea evaluar, por lo que se permite la comparación de proyectos de diferente naturaleza.<sup>43</sup>

## **2.2.12. Estudios de utilización de medicamentos**

El comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió los estudios de utilización de medicamentos (EUM) como aquello que tienen como objetivo el análisis de la comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes.<sup>44</sup>

Son aquellos estudios descriptivos con los que se quiere determinar cuáles son los patrones, perfiles y otras características de la oferta, la prescripción, la dispensación, el consumo, el cumplimiento terapéutico y cualquier otra faceta relacionado con los medicamentos en una población determinada, con el objetivo de conseguir, mediante el análisis de los mismos, su uso racional.<sup>45</sup>

Los estudios de utilización de medicamentos pueden clasificarse de diversas maneras en función a su objetivo en realidad es obtener información cuantitativa (cantidad de medicamentos vendidos, prescrito, dispensado o consumido) o cualitativo (calidad terapéutica del medicamento vendido, prescrito, dispensado o consumido). Los EUM también se clasifican de la siguiente manera:<sup>45</sup>

- **Estudios de consumo**

Estudian los medicamentos que se utilizan y en qué cantidad.

- **Estudios de prescripción-indicación**  
Describe las indicaciones en las que se utiliza un determinado fármaco o grupo de fármacos.
- **Estudio indicación –prescripción**  
Describen los fármacos utilizados en una determinada indicación o grupo de indicaciones.
- **Estudio sobre pauta terapéutica**  
Describe las características de utilización práctica de los medicamentos.
- **Estudios de factores que condicionan los hábitos de utilización**  
Describen características de los prescriptores, dispensadores, pacientes y de otros elementos vinculados con los medicamentos y su relación con los hábitos de utilización de los mismos.
- **Estudio de consecuencias prácticas de la utilización**  
Describen beneficios, reacciones adversas o costes derivados del tratamiento farmacológico.  
Cabe señalar que frecuentemente un estudio concreto puede analizar varios de los elementos citados.<sup>46</sup>

### 2.2.13. Sistema inmune

El sistema inmunitario contribuye a mantener la integridad del individuo eliminando elementos extraños o agentes infecciosos. Esta función la realiza mediante dos tipos de respuesta, la innata y la adaptativa.<sup>47</sup>

- **Inmunidad innata**

Constituye la primera línea de defensa del organismo contra el daño a tejidos e infecciones microbianas.<sup>48</sup> En ella participan varios tipos de barreras entre ellos mecanismos como la fiebre y la tos, barreras anatómicas que incluyen diversas estructuras y numerosas células como neutrófilos, macrófagos, natural killer (NK), dendríticas, endoteliales, epiteliales, etcétera y barreras químicas y fisiológicas, que incluyen moléculas como lisozima, defensinas, complemento, proteína C reactiva.<sup>47</sup>

La activación de estas células deriva en una cascada de procesos inflamatorios que ayudan a contener una infección y a promover la curación, recuperación y regreso a la homeostasis.<sup>48</sup>

- **Inmunidad adaptativa**

En ella, los linfocitos T o B responden a estímulos inflamatorios, citocinas y principalmente a la presentación de antígenos, como consecuencia se

activan, proliferan y se diferencian. Esta respuesta es regulada por numerosas citocinas, entre otras, pro inflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF), activadoras (IL-2, IFN- $\gamma$ ) y antiinflamatorias (IL-10, factor de crecimiento transformante beta).<sup>47</sup>

- **Citocinas**

Ambos tipos de respuesta inmune, innata y adquirida, requieren una red de moléculas de señalización denominadas citocinas, las cuales son secretadas, además de las células inmunes por la mayoría de las células, entre las cuales se encuentran las neuronas. Las citocinas son un grupo diverso de proteínas de señalización intercelular que participan en la actividad y regulación de la respuesta inmune (a nivel local y sistémico). Estas moléculas participan, además, en numerosos procesos fisiológicos y se unen a las células diana a través de receptores específicos. Las citocinas tienen cuatro propiedades pleiotrópicas, redundantes, sinérgicas y antagónicas.<sup>47</sup>

#### **2.2.14. Enfermedades neoplásicas cáncer**

Se caracteriza por un crecimiento celular anómalo y continuado que escapa a los mecanismos de control del organismo y presenta una tendencia a la invasión y la metástasis. Se alteran principalmente las vías de transducción de señales mitógenas, el ciclo celular y los mecanismos de muerte celular programada o apoptosis.<sup>49</sup>

Los diferentes fármacos antineoplásicos pueden actuar sobre una o varias fases del ciclo celular o sobre los mecanismos de control de la proliferación celular. La respuesta obtenida se relaciona directamente con la capacidad proliferativa de la célula, que está determinada por el tiempo de duplicación del tumor. En general, a mayor proliferación se prevé una mayor respuesta al tratamiento citostático. En la evolución del cáncer se van produciendo nuevas bioquímicas, un tiempo de duplicación y una respuesta al tratamiento antitumoral diferentes. Estos mecanismos están estrechamente ligados a la aparición de resistencias.<sup>50</sup>

Las enfermedades neoplásicas se deben tratar con la máxima dosis tolerable para producir el mayor porcentaje de muerte celular posible. El tratamiento debe realizarse de forma secuencial, en ciclos, con el fin de optimizar el resultado y permitir la recuperación de los tejidos sanos. En general, se deben administrar al menos dos fármacos que actúen sobre diferentes dianas terapéuticas y sin toxicidad cruzada. De este modo se reduce la toxicidad, se aumenta la eficacia sobre el tumor y disminuyen las posibilidades de que aparezcan resistencias.<sup>49, 50</sup>



### 2.2.15. Clasificación anatómica terapéutica química (ATC)

La clasificación ATC es un sistema europeo de codificación de sustancias farmacéuticas y medicamentos en cinco niveles con arreglo al sistema u órgano efector y al efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química de un fármaco.<sup>51</sup>

### 2.2.16. Antineoplásicos o medicamentos quimioterápicos

#### Que actúan sobre el ADN

Son los que inhiben la síntesis de ADN o la replicación de las células que se dividen sin control.<sup>51</sup>

Y se maneja los siguientes esquemas quimioterápicos:

**BEAM** : Carmustina, etopósido, citarabina, melfalan

**BEAC** : Carmustina, etopósido, citarabina, ciclofosfamida

**R- BEAM**: Rituximab, carmustina, etopósido, citarabina, melfalan

**FLU/ BU/ GAT**: Fludarabina, busulfán y globulina anti timocítica

**FLU/CY/ GAT**: Fludarabina, ciclofosfamida y globulina anti timocítica

**BUCY**: Busulfán y ciclofosfamida

**CY Mel**: Ciclofosfamida, melphalan

**FLU Mel**: Fludarabina, melphafan

**CY**: Ciclofosfamida

**ET**: Etopósido

**MEL**: Melphafan

#### • Agentes alquilantes

Estos fármacos, los más utilizados en quimioterapia antineoplásica, lesionan el ADN e interfieren en la replicación celular. Provocan su acción citotóxica mediante la formación de enlaces covalentes entre sus grupos alquilo y diversas moléculas nucleófilas presentes en las células, especialmente las bases nitrogenadas del ADN. De este modo, bloquean la replicación del ADN celular y la transcripción del ARN y por tanto, la mitosis y la síntesis de proteínas. Ejercen su acción durante todo el ciclo celular, pero son más activos sobre las células en rápida división.<sup>52,53</sup>

Los fármacos de este grupo tienen en común la toxicidad aguda ocasionada en la médula ósea en forma de mielosupresión e inmunosupresión. Además, afectan a la gametogénesis y pueden causar esterilidad masculina

permanente; en las mujeres, pueden reducir el período reproductivo con el inicio de una menopausia prematura.<sup>53</sup>

También se asocian a un incremento notable de la incidencia de la leucemia aguda no linfocítica, sobre todo cuando se combinan con radioterapia extensa.<sup>53</sup>

Los agentes alquilantes se pueden dividir en tres grupos:

- **Alquilantes clásicos**

(ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida, melfalán, trofosfamida)

**Ciclofosfamida.** Es el agente alquilante más utilizado. Se trata de una molécula inactiva que requiere activación hepática, con la que da lugar a la fosforamida, que es el principal metabolito activo. Sus principales efectos tóxicos son mielosupresión, alopecia, náuseas y vómitos. También puede causar cistitis hemorrágica por la acción de algunos de sus metabolitos, como la acroleína, sobre el epitelio de la vejiga; una ingesta elevada de líquidos durante 24 o 48 horas puede evitar esta complicación. Es un fármaco muy utilizado en oncología y forma parte de los esquemas de poliquimioterapia, ya que se ha demostrado su actividad en diversas neoplasias (leucemias, linfomas, cáncer de mama, cáncer de ovario y sarcomas). También forma parte de los principales regímenes de inducción previos al trasplante de médula ósea.<sup>54</sup>

**Busulfán.** Es un agente alquilante bifuncional de tipo éster que interfiere en la replicación del ADN y actúa sobre los precursores de la sangre inhibiendo su aumento de forma prolongada.<sup>54</sup>

Puede causar complicaciones como la fibrosis pulmonar y suprarrenal, así como infertilidad. Se ha empleado en la fase crónica de la leucemia mieloide, pero actualmente se utiliza sólo en algunos regímenes de quimioterapia de inducción en el trasplante de médula ósea.<sup>54</sup>

**El melfalán** se desarrolló pensando en el tratamiento del melanoma, por actuar de forma selectiva sobre las células tumorales que emplean de forma activa tirosina. Sin embargo, en esta neoplasia ha mostrado escasa actividad. Actualmente, su principal indicación es el mieloma múltiple y ha demostrado su eficacia, a dosis convencionales, en el carcinoma de ovario y en los

linfomas, y a dosis altas, en el carcinoma de mama y en la leucemia aguda mieloide.

- **Nitrosoureas** (carmustina, estramustina)

**La carmustina** se comercializa en una nueva presentación para la administración de implantes intralesionales en el acto quirúrgico después de la resección tumoral. Se ha mostrado eficaz en el tratamiento complementario de las recidivas de gliomas extirpados.<sup>54</sup>

- **Anti metabolitos**

Estos fármacos tienen una estructura similar a la de los componentes del metabolismo intermediario celular, de modo que interfieren en su metabolismo y en concreto en la síntesis de ácidos nucleicos. Ejercen su acción principalmente sobre tumores en rápido crecimiento.<sup>54</sup>

- **Análogos de pirimidinas**

Constituyen un grupo farmacológico muy importante en el tratamiento antineoplásico, con actividad de amplio espectro.

**La citarabina** o Ara-C es un análogo de la histidina y la desoxicitidina. Produce inhibición de la ADN polimerasa y también puede causar efectos directos sobre diversas quinasas ácidas y ejercer un efecto citotóxico directo sobre ácidos nucleicos. Actúa sobre células en rápida proliferación.<sup>53</sup>

La citarabina se metaboliza mediante la histidina desaminasa, que es muy abundante en el hígado. Se utiliza para el tratamiento de la leucemia aguda mieloide y los niños pueden tolerar dosis altas mejor que los adultos. También está indicada en la fase blástica de la leucemia mieloide crónica, la leucemia meníngea, la eritroleucemia y los linfomas no hodgkinianos.<sup>50</sup>

Produce mielosupresión, mucositis, vómitos, síndrome seudogripal y, a dosis altas, neurotoxicidad central.

**Análogos de purinas.** La 6-mercaptopurina es un falso metabolito de la hipoxantina que compite con los sustratos de enzimas responsables del paso del ácido inosínico a adenina y xantina. Se utiliza con frecuencia en el tratamiento de leucemias y linfomas no Hodgkin, pero es ineficaz en tumores sólidos.<sup>54</sup>

**La azatioprina** es un precursor de liberación mantenida de la mercaptopurina, pero se utiliza fundamentalmente como inmunosupresor. Se puede administrar por vía oral y los efectos tóxicos más característicos son hematológicos, gastrointestinales y hepáticos.<sup>52</sup>

**El alopurinol** es un análogo de la hipoxantina que no tiene efecto antitumoral, pero se utiliza en oncología para evitar el síndrome de lisis tumoral en pacientes que presentan tumores de gran volumen y rápido crecimiento, y van a comenzar un tratamiento con quimioterapia.<sup>52</sup>

- **Análogos de adenosina.**

**La fludarabina** es un fármaco que inhibe la ADN polimerasa y la ribonucleótido reductasa. Es activo sobre linfocitos y produce una activación de la apoptosis. Se utiliza en trastornos linfoproliferativos. Se administra en esquemas de 3-5 días. Puede provocar mielosupresión e inmunosupresión. Produce astenia como efecto secundario, y fiebre en el 20-30% de los pacientes.<sup>52</sup>

**Antifolatos.** Son compuestos análogos del ácido fólico. El metotrexato tiene una gran semejanza estructural con el ácido dihidrofólico. Se une a la dihidrofolato reductasa, con lo que inhibe el paso de dihidrofolato a tetrahidrofolato. Este último actúa como donante de grupos monocarbonados para la síntesis de purinas y pirimidinas y, por tanto, de los ácidos nucleicos. Su actividad antitumoral es de muy amplio espectro. Se utiliza para tratar diferentes neoplasias y desempeña un papel importante como adyuvante en el tratamiento del cáncer de mama.<sup>53</sup>

Como el fluorouracilo, el metotrexato es mielotóxico, pero las náuseas y los vómitos son mínimos, también produce Mucositis y la alteración renal reduce la excreción de metotrexato y puede exacerbar la toxicidad.

**El folinato cálcico** se administra para contrarrestar la acción antagónica de los folatos del metotrexato y acelera la recuperación de la mielosupresión o la mucositis inducida por metotrexato. No se recomienda en la anemia perniciosa u otras anemias megaloblásticas por déficit de vitamina B12. La inyección intratecal de folinato cálcico está contraindicada.<sup>53</sup>

- **Medicamentos inmunosupresores** medicamentos que reducen o bloquean las reacciones inmunitarias del organismo, se emplea en trasplante de órganos para evitar el rechazo.<sup>55</sup>
- **Medicamentos antieméticos** actúa modificando la sensación de náuseas en el cerebro, para aliviar los efectos secundarios inducidos por la quimioterapia.<sup>56</sup>
- **Medicamentos antiparasitarios** son las que se utilizan para tratar las parasitosis como los protozoos y los helmintos.<sup>57</sup>
- **Medicamentos inmunoglobulinas** Inmunoglobulinas son hemoderivados obtenidos de células B y células plasmáticas que ayuda al cuerpo a combatir las infecciones.<sup>58</sup>
- **Antibióticos** Son los medicamentos que combaten las infecciones bacterianas.<sup>59</sup>
- **Antivirales** Medicamentos usados para el tratamiento de infecciones producidas por virus.<sup>60</sup>
- **Hemoderivados**

Medicamentos, cuyo principio activo se obtiene del plasma de donantes humanos sanos, a través de un proceso tecnológico de fraccionamiento y purificación adecuado.<sup>61</sup>

- **Factor de crecimiento de colonias granulocíticas** Este medicamento sirve se utiliza para prevenir el daño de la médula ósea a pacientes que se expusieron a dosis muy altas de cierto tipo de radiación.<sup>62</sup>

#### 2.2.17. Bases teóricas

- **Diagnóstico:** parte de la medicina que tiene como objetivo identificar una enfermedad basándose en los síntomas que presentara el paciente, el historial clínico y los exámenes complementarios.<sup>63</sup>
- **Dosis:** cantidad de principio activo de un medicamento expresada en unidades de volumen o peso en función de la presentación, que se administrara de una vez, también es la cantidad de fármaco activa.<sup>64</sup>
- **Esquema de tratamiento (o pauta terapéutica)** este término comprende la dosis, vía de administración, frecuencia, intervalo de dosis y duración de tratamiento con un medicamento.<sup>64</sup>

- **Estudio descriptivo**

Es aquel estudio en que la información es recolectada sin cambiar el entorno. Incluyen estudios de observación de personas en un ambiente o estudios que implican la recolección de información utilizando registros existentes.<sup>65</sup>

- **Ficha técnica**

Es el documento oficial de información de un medicamento elaborado por la compañía farmacéutica que lo comercializa en un país determinado y que ha de ser evaluada y aprobada por las autoridades sanitarias.<sup>66</sup>

- **Historia clínica**

La historia clínica es un documento válido desde un punto de vista clínica y que recoge información de tipo asistencial, preventivo y social.<sup>67</sup>

- **Petitorio farmacológico**

Es el instrumento técnico que contiene los medicamentos considerados indispensables eficaces y seguros para atender las necesidades de los asegurados y de sus derechos habientes.<sup>68</sup>

- **Indicación médica**

Signo o síntoma para los que resulta apropiado un tratamiento o medicación.<sup>69</sup>

- **Prescripción**

La prescripción médica es el resultado de un proceso lógico-deductivo mediante el cual el prescriptor, a partir del conocimiento adquirido, escucha el relato de síntomas de paciente, realiza examen en busca de signos, concluye en una orientación diagnóstica y toma una decisión terapéutica.<sup>69</sup>

- **Sistema de gestión hospitalaria**

Es un programa informático que permite administrar los servicios asistenciales estados a los pacientes.<sup>70</sup>

#### **2.2.18. Marco legal**

El documento técnico petitorio único de medicamentos esenciales del ministerio de salud, aprobado con RM N° 399-2015/MINSA, tiene por finalidad regular la prescripción, dispensación, adquisición y utilización de medicamentos en todos los establecimientos en los servicios asistenciales y el acceso de la población a ellos, para contribuir a la eficacia en el gasto farmacéutico y promover de esta manera el uso racional de medicamentos.<sup>71</sup>

### **III. MATERIALES Y MÉTODOS**

**3.1. Población:** Todas las historias clínicas de los pacientes sometidos al trasplante de células madre y progenitores hematopoyéticos en la Unidad de Médula Ósea del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

**3.2. Muestra:** treinta y nueve historias clínicas de pacientes sometidos al trasplante de células madre y progenitores hematopoyéticos, tanto alogénicos y autólogos de 2 a 70 años de edad en la Unidad de Médula Ósea, en el periodo de noviembre del 2017 a marzo del 2018.

#### **3.3. Unidad de análisis**

Una historia clínica seleccionada de pacientes sometidos al trasplante células madre y progenitores hematopoyéticos en la Unidad de Médula Ósea, en el periodo de noviembre del 2017 a marzo del 2018.

#### **3.4. Muestreo**

Muestreo no randomizado por conveniencia.

#### **3.5. Criterios inclusión**

- Las prescripción médica de los pacientes sometidos a trasplante de células madre progenitores y hematopoyéticas tanto alogénicos y autólogos.
- Edades comprendidas entre 2 a 70 años de edad.

#### **3.6. Criterios exclusión**

- Las prescripciones médicas con letra ilegible de los pacientes sometidos a trasplante de células madre progenitores y hematopoyéticas tanto alogénico y autólogo.
- Edad menor de un año y mayor de 70 años.

#### **3.7. Diseño metodológico para recolección de datos**

Ficha de recolección de datos a partir de las historias clínicas fotografiadas, esquemas de tratamiento, prescripción de antineoplásicos, hojas de tratamiento y los costos de los medicamentos se obtuvo a partir de bases de datos del Servicio de Farmacia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

### **3.8. Procedimiento para la recolección de datos.**

#### **3.8.1. Servicio hospitalario:** Unidad de trasplante de Médula Ósea.

- Revisión a las historias clínicas de prescripciones médicas de los pacientes sometidos a trasplante de células madre y progenitores hematopoyéticos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y fotografiar las esquemas de tratamiento, pre medicación de acuerdo a las indicaciones médicas, duración de tratamiento de cada paciente, las complicaciones y esquemas de tratamiento para ello en el periodo noviembre del 2017 a marzo del 2018.
- Se consideró la cantidad de pacientes sometidos al trasplante de células madre y progenitores hematopoyéticos de acuerdo a las características de edad, sexo y tomando en cuenta los criterios inclusión y exclusión.
- Procedió a clasificar los medicamentos de tratamiento por grupo farmacológico según los tipos de trasplante, autólogos y alogénicos de células madre y progenitores hematopoyéticos en la Unidad de Médula Ósea del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
- Luego se prosiguió a ingresar los datos obtenidos al sistema (Excel 2010) para analizar de acuerdo a los objetivos planteados.
- Se obtuvo el costo total por esquema de tratamiento, pre medicación las complicaciones, el estadio clínico, tipo de trasplante y por grupo farmacológico.

### **3.9. Tipo de investigación**

Se trata de un estudio documental, retrospectivo.

### **3.10. Nivel de investigación**

Se trata de un estudio descriptivo.<sup>72</sup>

### **Diseño de investigación**

Estudio de evaluación.<sup>72</sup>

**G**.....**O**

Dónde:

**G: Grupo de estudio:** referido a prescripción médica de esquemas de tratamiento de medicamentos en trasplante de células madre y progenitores hematopoyéticos.

**O: Observación:** costos de utilización de esquema de tratamiento de medicamentos en trasplante de células madre y progenitores hematopoyéticos.



### **3.11. Análisis de datos**

Se empleó una matriz de sistematización de datos en la que se transcribieron los datos obtenidos en cada ficha para facilitar su uso. La matriz fue diseñada en una hoja de cálculo electrónica (Excel 2010).

Se procedió a la codificación de los datos que contenían indicadores en la escala nominal y ordinal para facilitar el ingreso de datos.

Se empleó estadística descriptiva para las variables categóricas.



#### **IV. RESULTADOS**



Tabla 1. Tipos de esquemas terapéuticos y costos en soles, en la Unidad de Trasplante de Medula Ósea del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018.

Tipos de esquemas terapéuticos	Pacientes		Promedio(S/.)	Costo en soles (S/.)
	N°	%		
<b>BU/CY</b>	5	12,82	3,350.67	7,700.02
<b>CY</b>	17	43,59	3,036.78	8,477.69
<b>FLU/ BU/ GAT</b>	1	2,56	6,033.83	6,033.83
<b>FLU/CY/ GAT</b>	2	5,13	9,995.97	13,447.34
<b>CY/ Mel</b>	1	2,56	1,284.52	1,284.52
<b>BEAC</b>	3	7,69	2,644.14	2,741.01
<b>BEAM</b>	2	5,13	2,165.50	2,207.50
<b>R-BEAM</b>	2	5,13	22,505.63	25,176.76
<b>ET</b>	2	5,13	1,042.54	1,205.76
<b>MEL</b>	3	7,69	938.04	1,324.28
<b>FLU/ Mel</b>	1	2,56	2,928.53	2,928.53
<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>100,00</b>	<b>55,926.15</b>	<b>72,527.24</b>

**Leyenda de siglas:**

**BUCY:** Busulfán y Ciclofosfamida

**CY:** Ciclofosfamida

**FLU/ BU/ GAT:** Fludarabina, Busulfán y Globulina anti timocítica

**FLU/CY/ GAT:** Fludarabina, Ciclofosfamida y Globulina anti timocítica

**CY/ Mel:** Ciclofosfamida, Melphalanb

**BEAC:** Carmustina, Etopósido, Citarabina, Ciclofosfamida

**BEAM:** Carmustina, Etopósido, Citarabina, Melphalan

**R-BEAM:** Rituximab-Carmustina, Etopósido, Citarabina, Melphalan

**ET:** Etopósido

**MEL:** Melphafan

**FLUMel:** Fludarabina, Melphafan

Tabla 2. Diagnósticos más frecuentes según el tipo de trasplante y porcentaje de los pacientes sometidos a trasplante de células madres progenitoras y hematopoyéticas del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018.

CIE10	Diagnósticos	Número de		Tipo de	
		pacientes	%	trasplante	%
C912	Leucemia linfocítica subaguda	10	25,64	Alogénico	
D820	Síndrome Wiskott Aldrich	1	2,56	Alogénico	
C920	Leucemias mieloide aguda	3	7,69	Alogénico	43,58
D600	Aplasia medular severa	2	5,13	Alogénico	
D46	Síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo	1	2,56	Alogénico	
C821	Linfoma no Hodgkin	10	25,64	Autólogo	
C811	Linfoma Hodgkin	3	7,69	Autólogo	56,42
C900	Mieloma múltiple	9	23,09	Autólogo	
<b>Total</b>		<b>39</b>	<b>100,00</b>		<b>100,00</b>

Tabla 3. Grupo farmacológico y costos en soles (S/.), en trasplante de células madres progenitoras y hematopoyéticas del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018.

Grupo farmacológico	Costos en soles (S/.)			Total
	Pre trasplante	Trasplante	Post Trasplante	
Antineoplásicos	-	3,865.23	7,993.37	11,858.60
Inmunosupresores	-	8,653.87	434.76	9,088.63
Modificador de la respuesta biológica	-	38,880.00	17,010.00	55,890.00
Factor estimulante colonia granulocito humana recombinante	-	5,076.00	360.00	5,436.00
Agente detoxificante para tratamiento antineoplásico	106.80	1,389.60	249.48	1,742.88
Hemoderivados	-	55,565.08	-	55,565.08
Mercapto etanol sulfonato	12,171.20	-	1,198.80	13,370.00
Antiviral	-	10,165.38	3,537.38	13,702.38
Antiinflamatorio no esteroideo	16.79	36.38	-	53.17
Regenerador de la mucosa	-	7.00	10.00	17.00
Regenerador de la piel	17.60	17.60	79.20	114.4
Glucocorticoides	386.07	295.34	4.93	686.34
Antiemético	2,506.88	318.10	-	2,824.98
Inhibidores de bomba de protones	-	85.45	-	85.45
Electrolitos	-	184.62	-	184.62
Antidiarreico	-	3.52	-	3.52
Antihistamínico H2	-	6.16	-	6.16
Antihistamínico H1	26.79	26.56	-	53.35
Analgésico opiáceo	-	61.28	-	61.28
Antitrombótico	-	176.88	-	176.88
Antibiótico	85.70	2,410.86	4,782.36	7,278.92
Antihelmíntico	11.52	-	-	11.52
vitamina hidrosoluble del complejo B	-	7.58	-	7.58
Diuréticos de Asa	18.64	3.36	-	22.00
Inhibidor de oxidasa xantina	-	2.40	-	2.40
Anticonvulsivante	61.51	5.40	-	66.90
Antifibrinolítico	-	4.80	-	4.80
Litolítico	-	147.00	147.00	294.00
Antifúngico	-	7.60	8,951.04	8,958.64
Benzodiacepina	9.72	-	-	9.72
Anti flatulento	-	-	13.02	13.02
<b>Total</b>	<b>15,926.62</b>	<b>127,403.05</b>	<b>44,771.34</b>	<b>187,590.16</b>

Tabla 4. Costo total según el tipo de trasplante de células madres progenitoras y hematopoyéticas, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018.

<b>Costo total</b>	<b>Costo en soles (S/.)</b>	
	<b>Tipo de trasplante</b>	
	<b>Alogénico</b>	<b>Autólogo</b>
Costo de pre trasplante	11,922.03	4,841.43
Costo por trasplante	93,825.16	66,966.12
Costo post trasplante	18,147.98	26,969.78
Costo del donante	1,677.00	0.00
<b>Total:</b>	<b>S/. 125,572.17</b>	<b>S/. 98,777.25</b>
<b>Suma total:</b>	<b>S/. 224,349.42</b>	



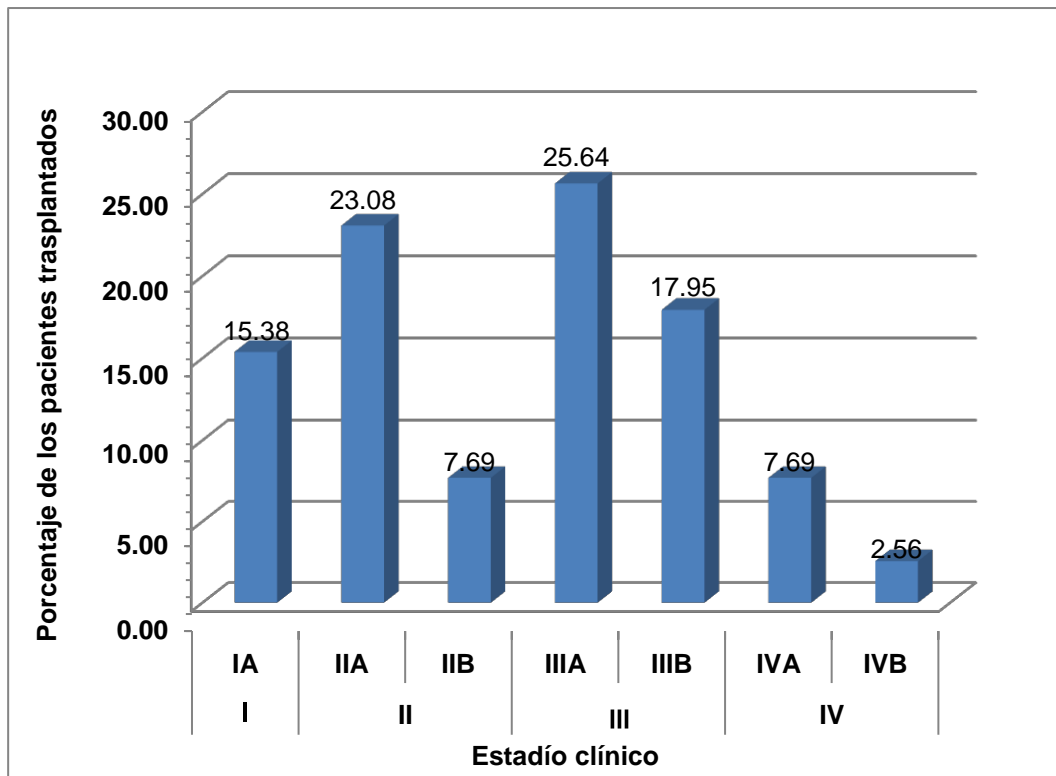


Figura 1. Estadio clínico y porcentaje de los pacientes trasplantados en la Unidad de Médula Ósea, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018.

#### Leyenda de estadio clínico

##### Clasificación Rai

**Estadio I** : El paciente tiene linfocitosis y ganglios linfáticos agrandados, pero no presenta el hígado ni el bazo agrandados; tampoco tiene anemia ni niveles bajos de plaquetas.

**Estadio II** : El paciente tiene linfocitosis, el hígado y/o el bazo agrandados, y puede o no tener ganglios linfáticos inflamados.

**Estadio III** : El paciente tiene linfocitosis y puede o no tener ganglios linfáticos inflamados y el hígado o el bazo agrandados.

**Estadio IV** : El paciente tiene linfocitosis y niveles bajos de plaquetas, puede o no tener ganglios linfáticos inflamados, el hígado o el bazo agrandado y anemia.

##### Clasificación Binet

**Estadio A** : El paciente no tiene anemia ni niveles bajos de plaquetas. La leucemia puede sentirse en menos de 3 áreas de ganglios linfáticos (Estadios Rai 0, I y II).

**Estadio B** : El paciente no tiene anemia ni niveles bajos de plaquetas. La leucemia está presente en 3 o más áreas de ganglios linfáticos (Estadios Rai I y II).

Tabla 5. Complicaciones de pacientes trasplantados y costos en soles, en la Unidad de trasplante de progenitoras y hematopoyéticas, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018.

<b>Complicaciones de pacientes trasplantados</b>	<b>Paciente</b>		<b>Costo promedio</b>	<b>Costo(S/.)</b>
	<b>N</b>	<b>%</b>		
Sin complicaciones	27	69,23	00.00	00.00
Neutropenia febril	1	2,56	157.76	1,157.76
Neutropenia febril y mucositis	2	5,13	649.48	2,649.48
Sepsis, micosis y mucositis	1	2,56	4,695.94	4,695.94
Micosis, mucositis y neutropenia febril	1	2,56	3,145.80	3,145.80
Neutropenia febril, sepsis bacteriana y herpes viral por citomegalovirus.	1	2,56	4,132.89	9,132.80
Herpes viral, neutropenia febril y Mucositis	1	2,56	952.32	1,952.32
Herpes viral, celulitis absesado y Mucositis	1	2,56	996.04	1,991.04
Recaida	4	10,26	7,434.51	20,046.20
<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>100,00</b>	<b>1,156.87</b>	<b>44,771.34</b>

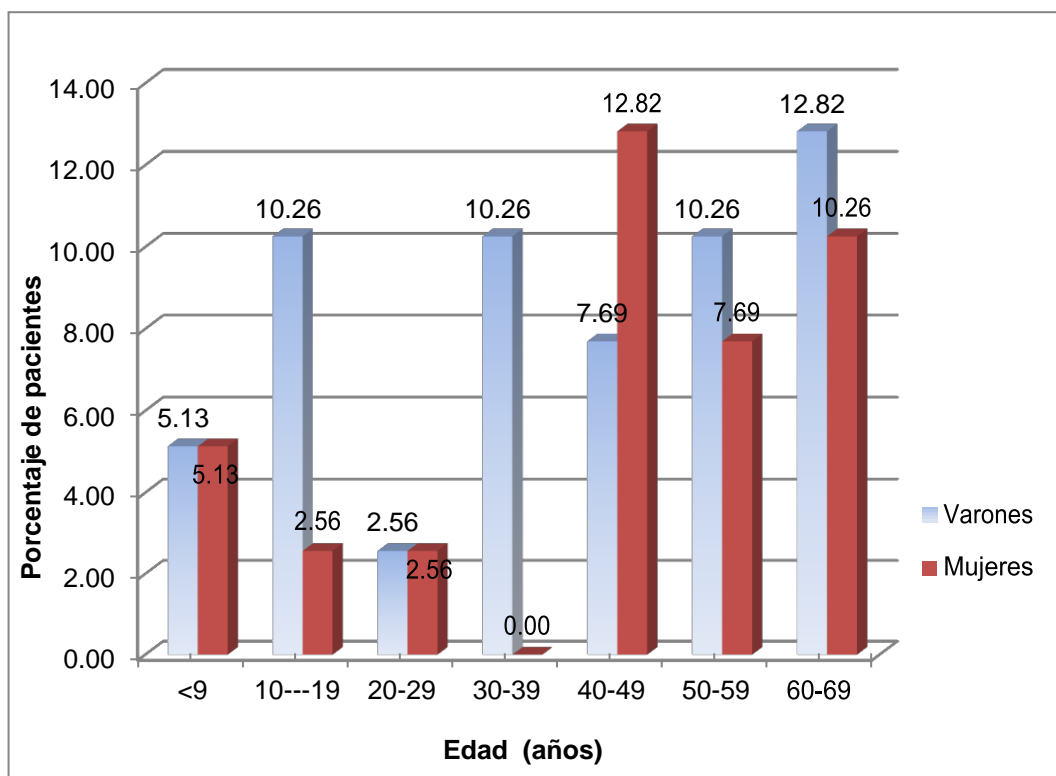


Figura 2. Porcentaje de pacientes según edad y sexo en trasplante de células madres progenitoras y hematopoyéticas del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018.



## V. DISCUSIÓN

Las enfermedades hematológicas se caracterizan por un crecimiento celular anómalo y continuado que escapa a los mecanismos de control del organismo y presenta una tendencia a la invasión y la metástasis por ello los estudios de costes de la enfermedad cobran gran importancia, ya que aporta información al responsable de las decisiones terapéuticas de gran relevancia y magnitud económica con impacto en la salud de la población que requiere el trasplante de células madre y progenitores hematopoyéticos.<sup>49</sup>

En la presente investigación, la muestra inicial estuvo constituida por 50 historias clínicas de los pacientes sometidos a trasplante de células madre y progenitores hematopoyéticos en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), en el periodo de estudio de noviembre del 2017 a marzo del 2018, de los cuales 11 fueron excluidos, debido a que no se encontraba datos de interés y por presentar letra ilegible; quedando así 39 historias clínicas, las mismas que fueron procesadas y cuyos resultados se presentan a continuación.

Tabla 1 muestra tipos de esquemas terapéuticos y costos en soles en trasplante de células madre y progenitores hematopoyéticos, del cual podemos resaltar que, el mayor costo fue por el esquema rituximab-carmustina, etopósido, citarabina, melphalan (R-BEAM) con S/.25,176.76, seguido fludarabina, ciclofosfamida y globulina anti timocítica (FLU/CY/ GAT) con S/.13,447.34; ciclofosfamida (CY) con S/.8,477.69 y el menor costo fue con etopósido (ET) con S/.1,205.76, resaltamos que parte del esquema R-BEAM, está constituido por rituximab, que es un anticuerpo monoclonal quimérico murino humano que a nivel mundial es el de mayor costo, debido a que su obtención es mediante la ingeniería genética, cuyo procedimiento de producción es muy complejo que incrementa su valor, se produce a partir de un cultivo en suspensión, de células de mamífero de ovario de hámster chino y se purifica mediante cromatografía de

afinidad y de intercambio iónico, que incluye procedimientos específicos de inactivación y de eliminación viral,<sup>73,74</sup> el mecanismo de acción de rituximab se da mediante la unión a una proteína conocida como CD20, en las células B, lo cual inicia una respuesta inmunitaria contra las células B y también las destruye, lo mismo que se encuentra presente en los linfocitos pre-B y B maduros,<sup>75</sup> de esta manera provocando la destrucción de las células B a través de la citotoxicidad celular, la activación del complemento y la inducción de apoptosis.<sup>76</sup> La investigación mostró que el esquema FLU/CY/GAT ocupa el segundo lugar de mayor costo, lo cual podría justificarse que la Gat es una globulina antitumoral, inmunosupresor selectivo que actúa sobre los linfocitos T y en consecuencia impide que estos realicen su efecto inmunológico. La globulina antitumoral se utiliza para reducir el riesgo de rechazo en los trasplantes y la ciclofosfamida bloquea la producción del ácido desoxirribonucleico (ADN) en las células evitando de esta manera la división celular causando lisis de las mismas, se usa sola o en combinación con otros medicamentos para tratar el linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin; linfoma cutáneo de células T, mieloma múltiple; y determinados tipos de leucemia, que incluyen leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda; que a pesar de ser un medicamento primordial posee efectos secundarios muy graves como es el caso de cistitis hemorrágica,<sup>77</sup> pero a pesar de ello el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins tiene como parte de su esquema de tratamiento de elección que representa un gasto público.

García A<sup>16</sup>, *et al* en un estudio de patrón de consumo de antineoplásicos utilizados para el tratamiento del cáncer del 2011 al 2015 en La Habana Cuba, concluyó que el valor económico del consumo de antineoplásicos se incrementó desde 488 578€ hasta 753 587€ en cada año y los anticuerpos monoclonales fueron el grupo de mayor costo identificado en el estudio,<sup>16</sup> similar a nuestra investigación.

Kovacs G, Robrecht S,<sup>78</sup> mencionaron que podría reducirse el costo de tratamiento en un paciente si se utilizara otro esquemas constituido por fludarabina y ciclofosfamida con o sin rituximab, que ha demostrado que independientemente del esquema terapéutico, podría prolongar significativamente la supervivencia libre de evento.<sup>78</sup> Asimismo, Strati P, Keating MJ, O'Brien SM,<sup>79</sup> *et al*. Mencionan que existe la posibilidad de disminuir significativamente los eventos adversos y el costo económico, si alcanzamos

enfermedad mínima residual negativa a los tres ciclos de tratamiento, se obtendrán los mismos resultados que si completamos los seis ciclos.<sup>79</sup>

La tabla 2 muestra Diagnósticos más frecuentes según el tipo de trasplante y porcentaje de los pacientes sometidos a trasplante de células madres progenitoras y hematopoyéticas en código de clasificación internacional de enfermedades (CIE10), del cual destacamos que, dentro del trasplante de tipo alogénico el 25,64% fue leucemia linfocítica subaguda, el 7,69 % leucemias mieloide aguda el 5,13% aplasia medular severa y el 2,56% síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo y síndrome Wiskott Aldrich. Dentro del trasplante de tipo autólogo, el 25,64% fue linfoma no Hodgkin, el 23,09% fue mieloma múltiple y 7,69% linfoma Hodgkin. Como podemos observar el mayor porcentaje en ambos tipos de trasplante son, leucemia y linfoma, debido a que el número de casos es más común dentro de las enfermedades hematológicas, a nivel mundial y el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins reportó resultados similares.

Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P,<sup>80</sup> describen que de los distintos tipos de cáncer, la leucemia representó el 36%, el linfoma 47% y mieloma múltiple; además de ser considerado una enfermedad rara al presentar un número de casos reducido, a nivel mundial representa en torno al 1% de todos los tipos de cáncer y dentro de las enfermedades hematológicas, el 10%,<sup>80</sup> siendo el tercer tipo de cáncer hematológico más común,<sup>81</sup> siendo similar a lo plasmado en nuestra investigación.

Aisenberg AC,<sup>82</sup> afirma que los linfomas son neoplasias que tienen una incidencia en el mundo aproximadamente de 3/100,000. Ello se presenta fundamentalmente en individuos jóvenes, con un mayor pico de incidencia entre los 20 y 30 años de edad y tiene posibilidades de cura con un tratamiento adecuado en el 75-80% de los casos.

La enfermedad de Hodgkin es uno de los tumores malignos del tejido linfoide que en los últimos 60 años ha evolucionado, de una enfermedad fatal, formándose en las neoplasias del adulto con mayores posibilidades de curación.<sup>83</sup> Desde el punto de vista histopatológico está caracterizada por la presencia de un pequeño número de células tumorales generalmente < 1 %, nombradas células de Reed-Sternberg (CRS) y células de Hodgkin (CH), acompañadas de un importante infiltrado celular inflamatorio polimorfo compuesto de linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y eosinófilos; con un

grado variable de fibrosis y borramiento de la arquitectura ganglionar normal.<sup>84</sup> Nuestros datos son similares a los encontrados en un estudio por Sierrasumaga y Pizzo quienes mencionan que los linfomas son la segunda causa de cáncer infantil en América Latina; se reportó 13% de casos nuevos de cáncer en Estados Unidos de América (EU) y 1 450 casos nuevos por año en el Reino Unido.<sup>85,86</sup> En el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) se reportó hasta el año 2011, 168 casos que corresponde a 15,2%.<sup>87</sup>

Además entre Linfoma Hodgkin y No Hodgkin siendo este último más frecuente en un 60% de los casos.<sup>87</sup>

La Tabla 3 muestra grupo farmacológico y costos en soles (S/.), en trasplante de células madres progenitoras y hematopoyéticas siendo el de mayor costo los modificadores de la respuesta biológica o anticuerpos monoclonales con S/.55, 890.00 seguido de hemoderivados con S/.55,565.08, mercapto etanol sulfonato con S/.13,370.00 y antivirales con S/.13,702.38.

Los hemoderivados son medicamentos que provienen de la sangre o plasma humano que no se puede sintetizarse por métodos convencionales, se obtiene a partir de plasma de donantes humanos sanos, lo cual realizan por procesos validados de fraccionamiento y purificación en la industria farmacéutica. Los tenemos la albúmina, los factores de coagulación e inmunoglobulinas de origen humano, siendo los fármacos más caros disponibles que suponen de un 10 a 15% del gasto farmacéutico.<sup>88</sup>

Nuestro resultado difiere con el del García A<sup>16</sup>, *et al* en un estudio de patrón de consumo de antineoplásicos utilizados para el tratamiento del cáncer en del 2011 al 2015 en La Habana Cuba, en la que el mayor consumo se concentró en las mostazas nitrogenadas con 116 709 pesos cubanos, análogos del ácido fólico 113 333 pesos cubanos, platinos 70 336 pesos cubanos, derivados de la podofilotoxina 61 551 pesos cubanos y anticuerpos monoclonales 38 294 pesos cubanos. Sin embargo semejante a nuestro estudio, el costo del consumo de medicamentos fue muy elevado con \$51,403,612.75; sin embargo concluyeron que el valor económico del consumo de antineoplásicos se incrementó y los anticuerpos monoclonales fueron el grupo de mayor costo identificado en el estudio.<sup>16</sup> Los costos de tratamiento elevados por grupo farmacológico se justifica debido a que la quimioterapia se emplean en complejo mecanismo fisiopatológico<sup>16</sup> tal cual lo respalda con diversa investigaciones entre ellas el de Lozano JA,<sup>89</sup> que afirma que el riesgo de nefropatía hiperuricémica tras la rápida



destrucción celular que se produce con la quimioterapia y este se debe prevenir mediante la rápida y temprana hiperhidratación (al menos 100 ml/h), la alcalinización urinaria y la administración de un inhibidor de la xantina oxidasa (alopurinol 10 mg/kg de peso/día) para provocar una diuresis alcalina. La hiperuricemia junto con hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia suelen ser las alteraciones metabólicas que se presentan en el denominado síndrome de lisis tumoral que, aunque se observa con mayor frecuencia en leucemias, también puede asociarse con las formas hiperleucocitarias. Para evitar una rápida y masiva lisis tumoral, se ha preconizado la administración de un pretratamiento con la combinación a dosis bajas de prednisona y ciclofosfamida.<sup>89</sup>

De modo similar en varios trabajos se recomienda la administración de citarabina en perfusión continua de 24h en dosis de 100 o 200mg/m<sup>2</sup> y no procede prolongar la perfusión más de 7 días, ya que el posible aumento de eficacia antileucémica es contrarrestado por la mayor mortalidad debida a toxicidad.<sup>87</sup>

La tabla 4 muestra el costo total según el tipo de trasplante de células madres y progenitoras hematopoyéticas, del cual se resalta que el de mayor costo fue en tipo alogénico con un total de S/.125,572.17 entre ellos en pre trasplante con S/.11,922.03, en trasplante con S/.93,825.16, por post trasplante con S/.18,147.98 y por donante S/.1,677.00 y S/.98,777.25 y el costo total en el tipo de trasplante autólogo fue; entre ellas el de pre trasplante con S/.4,841.43, trasplante S/.66,966.12, en post trasplante S/.26,969.78. Los resultados evidencian que el trasplante de tipo alogénico fue el de mayor costo a comparación con el de tipo Autólogo. Nuestros resultados tienen una similitud con el estudio realizado por Ortega M,<sup>10</sup> Universidad Granada, España respecto al análisis de costes sanitarios y no sanitarios asociados al tratamiento oncológico en pacientes con neoplasia hematológica desde una perspectiva económica, del cual apreciamos que el coste total medio anual del trasplante se estimó en 87 831,83 euros; siendo el coste medio del pre medicación de 11134,57 euros, el coste medio de realización efectiva del trasplante de 36093,48 euros y el costo medio de complicaciones de 4 0603,78 euros.<sup>10</sup> El gasto público en salud está formado por aquellos gastos recurrentes y de capital provenientes del sector público destinados a la prestación de servicios de salud, actividades de planificación familiar, de nutrición y a la asistencia de emergencias para la salud.<sup>90,91</sup> Si analizamos la diferencia es debido a que el

ingreso per cápita o el producto interno bruto (PBI), en Perú durante el año 2017 fue 3,32% mientras en Cuba fue 10,57%, en gasto público relacionado a salud.<sup>90,91</sup>

La figura 1 muestra los estadios clínicos de los pacientes con enfermedad hematológica sometidos a trasplante de células madre y progenitores hematopoyéticos del cual desatacamos que el 15,38% de pacientes de estudio estuvieron en estadio I, el 23,08% estuvo en estadio IIA, 7,69% en estadio IIB y el 25,64% en estadio IIIA, 17,95% en estadio IIIB, 7,69% en estadio IVA y 2,56% tuvo IVB. Estos datos son diferentes a los encontrados en un estudio de 397 pacientes con Linfoma no Hodgkin agresivo reportado por Patrick J<sup>92</sup>, *et al* en el que 68% estadio clínico IV; los cuales recibieron trasplante de células madre como consolidación, debido a que diagnosticaron pacientes en estadios avanzados, dado el comportamiento rápido y la agresividad de la enfermedad.<sup>92</sup> La tabla 5 muestra complicaciones de pacientes trasplantados y costos en soles, en la Unidad de trasplante de progenitoras y hematopoyéticas; el 69,23% de casos no presentaron complicaciones, el 10,26% con recaída, el 5,13% de pacientes presentaron neutropenia febril con mucositis y 2,56% presentaron más de dos complicaciones, pero siempre acompañado con neutropenia febril por ello que nuestros resultados son semejantes a los encontrados en un estudio realizado por el Hospital Militar de Bogotá, quienes luego de recibir altas dosis de quimioterapia antes del trasplante autólogo, debido a los efectos de la quimioterapia, presentaron como complicación más frecuente neutropenia febril en el 77% de los casos.<sup>93</sup>

De las complicaciones más frecuentes los pacientes tienen la mayor predisposición a desarrollar infecciones por su estado de inmunodepresión, además de ser vulnerables al conocido efecto de la quimioterapia sobre el recuento leucocitario y la consecuente aparición de fiebre, fenómeno conocido como neutropenia febril, el cual es un factor frecuentemente asociado a mal pronóstico y al desarrollo de infección bacteriana invasora,<sup>94</sup> que presentaron los pacientes del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en nuestra investigación.

Además la neutropenia febril se define como el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1500 células/μl pero, por razones de manejo en pacientes oncológicos se la define como el RAN < 500 células/μl, asimismo de un pico febril mayor de

38,5 °C o dos mayores a 38 °C en un intervalo no menor a una hora, tomados en axilas.<sup>95</sup>

Es importante resaltar que las infecciones en pacientes con neutropenia febril generan un impacto epidemiológico con una mayor morbimortalidad, aunado al aumento en costos debido a factores como internación, toma de exámenes diagnósticos, requerimiento de unidad de cuidados intensivos (UCI), para procedimientos invasivos y tratamiento antimicrobiano.<sup>96</sup>

Otro aspecto que muestra una amplia variabilidad es el origen de la infección, similar a los hallazgos Arnello y cols,<sup>97</sup> donde resaltó que el origen de las infecciones bacterianas fue de tipo respiratorio en 19,3%, cutánea 10% y digestiva 7%, además reportaron en 57 episodios de neutropenia febril en 25 pacientes chilenos. Así mismo, Vázquez-López L, García-Sánchez JE, informaron que en los pacientes pediátricos colombianos mostraron los síntomas principales de tipo respiratorios y hasta un 31% no presentaron síntoma alguno.<sup>98</sup> En un estudio previo realizado en Ecuador, donde se evaluó el comportamiento de neutropenia febril en leucemia aguda, se encontró que las tres patologías determinantes de mal pronóstico y evolución fueron: celulitis, mucositis e infecciones respiratorias.<sup>99</sup>

Figura 2, se observa Porcentaje de pacientes según edad y sexo en trasplante de células madres progenitoras y hematopoyéticas; La edad predominante estuvo entre los 60 y 69 años para los varones y para las mujeres de 40 a 49 años con un porcentaje de 12,82%. De modo similar Ortega M, Osnaya M, Rosas J. Mostraron los resultados de los datos estadísticos de la Organización Nacional de Trasplantes de España,<sup>100</sup> el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) realizado en adultos >15 años hasta los 65 años, el promedio de edad en los pacientes trasplantados fue de 51 años, siendo predominante en el sexo masculino en un 60 %. Los diagnósticos de linfomas y mielomas por lo general ocurren en edad entre 60 a 65 años y la leucemia constituye la neoplasia más común en menores de 15 años, con mayor incidencia entre los dos y cinco años de edad.<sup>101</sup>

Concluyendo que el esquema rituximab-carmustina, etoposido, citarabina y melphalan (R-BEAM) resultó ser el de mayor costo con S/.25,176.76, los diagnósticos más frecuentes dentro del trasplante de tipo alogénico fue el 25,64% Leucemia linfocítica subaguda, dentro del trasplante de tipo autólogo, el 25,64% fue linfoma no Hodgkin, el 23,09% fue mieloma múltiple y destacó el

estadio clínico IIIA con 25,65%; el costo en pre trasplante fue S/.16,763.43, en trasplante S/.160,791.12, en post trasplante S/.45,117.76 y siendo el costo total de S/.224,349.42.

## VI. CONCLUSIONES

1. El costo total de tipo de esquemas de tratamiento terapéutico utilizado en la unidad de trasplante de células madres progenitoras y hematopoyéticas en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins fue de S/.72,527.24. El esquema terapéutico más utilizada por 17 pacientes fue ciclofosfamida con un 43,59% siendo el costo de S/.8,477.69; el esquema de mayor costo fue de R-BEAM utilizado por dos pacientes con 5,13% un monto de S/.25,176.76, luego el esquema fludarabina, ciclofosfamida y globulina anti timocítica con S/.13,447.34.
2. Los diagnósticos más frecuentes de las enfermedades hematológicas y el tipo de trasplante, del cual destacamos que, dentro del trasplante de tipo alogénico el 25,64% fue leucemia linfocítica subaguda, el 7,69% leucemias mieloide aguda el 5,13% aplasia medular severa y el 2,56% síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo y Síndrome Wiskott Aldrich. Dentro del trasplante de tipo autólogo, el 25,64% fue linfoma no Hodgkin, el 23,09% fue mieloma múltiple y 7,69% linfoma Hodgkin.
3. La clasificación de los medicamentos de tratamiento por grupo farmacológico en la Unidad de Médula Ósea fueron los siguientes; hemoderivados con S/.55,565.08, modificador de la respuesta biológica con S/.38,880.00 en trasplante y S/.17,010.00 en post trasplante, antiviral S/.10,165.38 en trasplante y S/.3,537.38 en post trasplante, factor estimulante colonia granulocito humana recombinante con S/.5,436.00, antineoplásicos con S/.11,858.60, antibiótico con S/.7,278.92, antihelmíntico con S/.11.52, agente detoxificante para tratamiento antineoplásico con S/.1,745.88, todo ello utilizado en ambos tipos de trasplante como el autólogo y alogénico y los inmunosupresores solo son utilizados por el tipo de trasplante alogénico con un monto total de S/.9,088.33.

4. El costo total del uso de medicamentos por los 39 pacientes sometidos al trasplante de células madre progenitoras y hematopoyéticas en autólogos fue S/.98,777.25 y S/.125,572.17 en alogénicos respectivamente evaluadas durante el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018; del cual en tipo de trasplante alogénico se gastó en lo siguiente costo de pre trasplante con S/.11,922.03, por trasplante S/.93,825.16, post trasplante S/.18,147.98 y costo por donante fue S/.1,677.00 y en tipo de trasplante autólogo en pre trasplante con S/.4,841.43, trasplante S/.66,966.12, post trasplante S/.26,969.78, siendo suma total de S/.224,349.42.
5. El porcentaje de estadio clínico de acuerdo a los diagnósticos con alto porcentaje fue IIIA que es afectación de regiones linfáticas a ambos lados del diafragma con 25,64%, seguido IIA con 23,08%, IIIB con 17,95%, IA con 15,38%; IIB y IVA con 7,69% y siendo el de menor porcentaje IVB con 2,56%.
6. Un total de 39 pacientes fueron sometidos al trasplante de células madre y progenitores hematopoyéticos según edad y sexo en la Unidad de Medula Ósea del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018. Los cuales 58,96% de los casos fueron varones y 41,03% fueron mujeres. La edad predominante estuvo entre los 60 y 69 años con 23,08% de casos, con edad promedio de 39,30 años para los varones y de 43,25 años en mujeres.

## **VII. RECOMENDACIONES**

1. El servicio de Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martíns, debería contar con un programa que permita hacer seguimiento a los pacientes post trasplantados; puesto que, muchos de ellos son de provincias, terminan abandonando los controles.
2. Al servicio de farmacia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martíns, que continúe con los estudios de Farmacoeconomía debido al costo elevado de utilización de este grupo de medicamentos y en la toma de decisiones de adquisición.
3. Continuar investigando con otros esquemas en los diferentes servicios de hospitalización del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martíns, que permitan mejorar la sobrevida obtenida en los pacientes y así emplear modelos económicos como requisito indispensable para la financiación por el estado para su compra de estos medicamentos.





## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Plan de Acción Regional de Prevención y Control del Cáncer [Internet]. 2008. [Accesado: 21 setiembre 2018]. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/pcc-stakeholders-08.htm>).
2. WHO. Cáncer. Nota descriptiva Febrero de 2017. [Accesado: 09 Noviembre 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>.
3. WHO. Cáncer. Nota descriptiva N°297 Febrero de 2015. [Accesado 09 Noviembre 2017]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/INTOR/cancer-datoscifras-2015.pdf>.
4. Ferlay, J. Soerjomataram, I, R, Eser, S, Mathers, C, Rebelo, M, *et al*, 2015 cancer incidence and mortality world wide: sources, methods and major patterns in globocan 2012. *Int J cáncer*,136(5), E359-E386.
5. Álvarez A. Servicios y diagnósticos en Asociación Colombiana de Empresas de Medicina Integral ACEMI, Editor. Cifras e Indicadores del Sistema de Salud2013. Bogotá: Asociación Colombiana de Empresas de Medicina Integral---ACEMI; 2013. p. 24---83.
6. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia 2007-2011 [internet]. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2015 [consultado 1 mayo 2017]. Disponible en: <http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/ incidencia1.pdf>
7. Cáncer. Net American Society of Clinical Oncology (ASCO) manejo de costos económicos del tratamiento del paciente con cáncer\_ guía de práctica clínica. [Accesoado 29 05 2018]. Disponible en: costo of care
8. Niezen MG, Stolk EA, Steenhoek A, Uyl-De Groot CA. Inequalities in oncology care: Economic consequences of high cost drugs. *Eur J Cancer*.2006;42(17): 2887–92.)
9. Moreno,M Cinthia E. Palacios, Yessenia C. Cruz, primer trasplante haploidénticos en Perú *Rev. Fac. Med. Hum.* DOI 10.25176/RFMH.v16.n1.33.
10. Ortega, M. Análisis de costes sanitarios y no sanitarios asociados al tratamiento oncológico en pacientes con neoplasia hematológica desde

una perspectiva económica de la Universidad de Granada, España, 6 de abril del 2015.

11. Ferreiro J, García JL, Barceló R, Rubio I. Quimioterapia: Efectos secundarios. Gaceta Médica Bilbao 2003; 100:69-74.
12. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Principios de Medicina interna de Harrison. Volumen 1. Décimo-octava Edición. México DF: 2012. McGraw-Hill Interamericana. Pp 692.
13. Chaveli B, Bagán JV. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. J Clin Exp Dentistry 2016; 8(2), e201e209.
14. Pabón A, Camacho S. La mucositis oral, una complicación frecuente en pacientes con tratamiento oncológico: Revisión de literatura. Rev Estomatol Salud 2012; 20(1):39-44.
15. Ruiz, M., López, L., Praena, J., Vásquez, M., & Quijano-Campos, j. Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos. Index de Enfermería, 23(4), 209-213, 2014. Disponible en [https://www.researchgate.net/publication/275670570\\_Calidad\\_de\\_vida\\_relacionada\\_con\\_la\\_salud\\_en\\_pacientes\\_con\\_trasplante\\_de\\_progenitores\\_hematopoyéticas](https://www.researchgate.net/publication/275670570_Calidad_de_vida_relacionada_con_la_salud_en_pacientes_con_trasplante_de_progenitores_hematopoyéticas).
16. García, A., Gálvez, Y., González, M., León P., Patrón de consumo de antineoplásicos utilizados para el tratamiento del cáncer en La Habana del 2011-2015 La Habana, Cuba 2017.
17. Moreno, M. Leucemia linfática aguda en mayores de 18 años: sobrevida y costo efectividad entre quimioterapia y quimioterapia más trasplante de progenitores hematopoyéticos del 2008 al 2012 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en Lima, Perú 2017.
18. García, M., Liliana A. Chicazo-Becerra, Hovero Quitina-Reyes, Adriana Linares y Oscar Ramírez, Costo efectividad de las pruebas para estratificar riesgo en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) en población pediátrica Rev. Salud Pública. 19 (5): 657-663, 2017. Disponible en: <file:///F:/cancer%20y%20costos/0124-0064-rsap-19-05-00657>.
19. Gómez de León, Rivas García P. González López, Medellín Ramos, Gutiérrez Aguirre *et al.* Es de utilidad realizar una emisión de positronemotografía computada intermedia (PETCT) para guiar el tratamiento inicial

- de pacientes con linfoma de Hodgkin. Costo beneficio en el mundo real  
Rev Haematol Mes. 2017 ene; 18(1):5-15.
20. Mendoza M, Características clínicas y evolución del Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos en pacientes Adultos con Linfoma no Hodgkin en la Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins EsSalud, Lima. Arequipa-Perú 2014
  21. Carreras E, Rovira M. y Martinez C. 2010, manual de trasplante hematopoyético 4<sup>ta</sup> edición Barcelona: Editorial Antares.
  22. Lowsky R, Negrin RS. Principles of hematopoietic cell transplantation. En: Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, eds. Williams Hematology.8th ed. Disponible en Access Medicine.
  23. Morrison SJ,Uchida N,Weissman IL.The biology of hematopoietic stem cells.Annu Rev Cell Dev Biol.1995;11:35-71.
  24. Krause DS, Fackler MJ, Civin CI, May WS.CD34: structure, biology,and clinical utility.Blood.1996;87:1-13.
  25. Terstappen LW, Huang S, Safford M, Lansdorp PM, Loken MR. Sequential generations of hematopoietic colonies derived from single nonlineage-committed CD34+CD38- progenitor cells.Blood.1991;77:1218
  26. Juan F. Combariza, Gloria Barco, Ángela Estrada, Sergio Jaramillo, Marcos Arango Recuento de células CD34+ en sangre periférica como predictor de adecuada recolección de progenitores hematopoyéticos para trasplante autólogo, Vol. 29, Núm. 4,2012.
  27. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia orb myelodysplastic syndrome. Cancer 2005;104 (4):788-93
  28. Alvarado-Ibarra M, Álvarez-Vera JL, Anaya-Cuéllar I, De la Peña-Celaya A y col. Primer Consenso Nacional de Mieloma Múltiple por Hematólogos del ISSSTE. Rev Hematol Mex 2015; 16:306-332. file:///F:/re154i.pdf
  29. Leucemia linfática aguda. Asociación alma [accesado 10 de junio de 2018], Disponible en: <https://www.asociacionalma.org.ar/index.php>.
  30. Linfocítica aguda, [accesado 10 de junio de 2018] Disponible en: [https://www. Moyo clínica.org](https://www.Moyo clínica.org).
  31. Leucemia mieloide crónica; fundación Josep Carreras contra la leucemia. [Accesado 10 de junio de 2018] Disponible en: <https://www.facarreras>.

32. Definición de Linfoma hodgkin [Accesado 10 de junio de 2018] Disponible en: [https://www. Cáncer.gov](https://www.Cáncer.gov).
33. Carol S.Portock,MD. Linfoma no hodgkin, Manual MSD, University Medical College, attendign Physician Lymphoma Service, Memorial Sloan – Kettering Cancer Center [internet] [Accesado 10 de junio de 2018] Disponible en: [htts: medline plus.gov](https://medline.plus.gov), ency article.
34. Rifón, J.J. 2006, trasplante de progenitores hematopoyéticos. *An Sist Sanit Navar*,29 (supl.2),137-152; carreras *et al.*, 2010.
35. Linares, S. 2014; Valoración de variables psicológicas y estados emocionales en la implantación de progenitores hematopoyéticos .*Med Clin Barcelona*, 106, 329-332.
36. Townsend JR. Postmarketing drug research and development. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; Outlook of Pharmacoeconomics and its status in Nepal [internet] [Accesado 25 de setiembre de 2018] Disponible en: [https://www.researchgate.net/.../324120328\\_Outlook\\_of\\_Pharmac](https://www.researchgate.net/.../324120328_Outlook_of_Pharmac).
37. Evaluación de tecnologías sanitarias aplicada a los dispositivos médicos. (Serie de documentos técnicos de la OMS sobre dispositivos médicos) (2012; 44 página OPS/OMS | Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) [internet] [Accesado 25 de setiembre de 2018] Disponible en:<https://www.paho.org> › Inicio › Medicamentos y Tecnologías Sanitarias.
38. Evans D. The changing healthcare environment.*PharmacoEconomics* 1992;1(1):5–7.
39. Velásquez G, Madrid Y, Quick J. Health reform and drug financing. Geneva: World Health Organization; 1997. (Documento WHO/DAP/98.3).
40. Eisenberg JM. Clinical economics. A guide to economic analisis of clinical practices. *JAMA* 1989; 262: 2879-86
41. O'Brien B. Principles of economic evaluation for healthcare programs. *J Rheumatol* 1995; 22: 1399-402.
42. Fundación Mexicana para la Salud.Economía y salud: propuesta para el avance del sistema de salud en México. Informe final. México, Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health 5(1), 1999) D.F: Fundación Mexicana para la Salud; 1995.[https://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S102049891999000100018&script=sci\\_arttext&tlng=es](https://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S102049891999000100018&script=sci_arttext&tlng=es).

43. Johannesson M, Johnsson B. Economic evaluation in health care: Is there a role for cost benefit analysis? *HealthPolicy* 1991; 17: 1-23.
44. López V., BG, Estudios de Utilización de Medicamentos, OMS 1997 [Accesado 10 de junio de 2018] Disponible en: [www.econ.upf.edu/~ortun/publicacions/809.pdf](http://www.econ.upf.edu/~ortun/publicacions/809.pdf)
45. Altimiras J et al. Farmacoepidemiología y estudio de utilización de medicamentos, Sociedad española de farmacia Hospitalaria. [Acceso 06 de julio de 2018]. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap29.pdf>
46. Crespo, S. & López, LM., Hematopoietic Stem Cell Transplantation, describir el transplante de progenitores hematopoyéticos; Universidad de Cantabria Escuela Universitaria de enfermería, julio 2016.
47. María Guadalupe Rico Rosillo y Gloria Bertha Vega Robledo Sueño y sistema inmune *Rev Alerg Mex.* 2018; 65 (2):160 Colegio Mexicano de Inmunología. Disponible en Clínica A.C. <http://www.revistaalergia.mx>
48. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* 2008;454(7203):428-435. DOI: 10.1038/nature07201
49. Cheson BD, Dancy J, Wright J. Novel agents for non-Hodgkin's lymphomas. *Hematology.* 2002;245-250.
50. Rodríguez-Galindo C, Radomski K, Clinton F, Furman W, Santana V, Houghton P. Clinical use of topoisomerase I inhibitors in anticancer treatment. *Med Pediatr Oncol.* 2000;35:385-402.
51. Quimioterápicos – definición español [Acceso 25 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://es.glosbe.com>
52. Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA. Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2005.
53. Formulario modelo de la OMS 2004. Sección 8: Antineoplásicos, inmunosupresores y fármacos utilizados en los cuidados paliativos.
54. Juana Benedí y M. Ángeles Gómez Del Río, fármacos antineoplásicos, Facultad de Farmacia. UCM; Vol. 20, Núm. 2, Febrero 2006.
55. Inmunosupresor – definición – Cc salud-ccm.net oct 2013 [Acceso 25 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://salud.ccm.net..deficiones>
56. Antiemético definición Cc salud 21 oct de 2013, [Acceso 25 de mayo de 2018] Disponible en: <https://salud.ccm.net..deficiones>.

57. Familia y salud-26 noviembre del 2015 [Acceso 25 de mayo de 2018]  
Disponible en: [www.familiysalud.es](http://www.familiysalud.es) fármacos.
58. Definición de inmunoglobulinas [Acceso 25 de mayo de 2018] Disponible  
en: <http://www.cancer.gov>.
59. Infecciones bacterianas [Acceso 25 de mayo de 2018] Disponible  
en:<http://medlineplus.gov>.
60. Antivirales ecured [Acceso 25 de mayo de 2018] Disponible  
en:<https://www.edured.cu> antivirales.
61. Jódar R, Hemoderivados características técnica y aplicación terapéutica  
Servei de Farmacia Institut Catalá de ka Salut [Internet] 2013. [Acceso 06  
de julio de 2018]. Disponible en:  
[http://www.ub.edu/sdm/terbulias.resumen/tertulia\\_39.pdf](http://www.ub.edu/sdm/terbulias.resumen/tertulia_39.pdf)
62. Definición de Factor de crecimiento de colonias granulocíticas [Acceso 25  
de mayo de 2018] Disponible en: <https://www.cancer.gov>.
63. Encyclopèdia Universal. Acadèmic. [internet] 2008. [Acceso 30 de abril  
de 2018]. Disponible  
en:[http://enciclopedia\\_universal.esacademic.com/74513/indicaci%C3%B3n  
\\_terap%C3%A9utica](http://enciclopedia_universal.esacademic.com/74513/indicaci%C3%B3n_terap%C3%A9utica).
64. Fuigueras A, Vallano A, Narváez E. Fundamentos metodològics de los  
EUM. Fundaci6n Institut Catalá de Farmacologia. Universitat Aut6noma de  
Barcelona, 2003 [Acceso 15 de febrero de 2016]. Disponible  
en:<http://files.sid.cu/cdfc/files/2010/02/fundamentoseum.pdf>.
65. Diseño de investigaci6n. [Internet] 2010. [Acceso 06 de julio de 2018].  
Disponible  
en:[http://ori.hhs.gov/education/products/sdsu/espanol/res\\_des1.htm#two](http://ori.hhs.gov/education/products/sdsu/espanol/res_des1.htm#two)
66. García Sabina A, Rabuñai Martínez Pacheco R, revisi6n sobre el uso de  
medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica. Sociedad  
Española de Farmacia Hospitalaria. Farm Hosp.2011,35(5) 264-277.
67. Guzmán F, Arias C L. Historia clínic a elemento fundamental del acto  
médico. Rev Colomb Cir, en el año 2012; 15-24.
68. Petitorio farmacol6gico EsSalud del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati  
Martins EsSalud, Lima. Perú 2017.
69. Manual de buenas pràcticas de prescripci6n. Ministerio de salud.  
DIGEMID.2005, Lima. [Acceso 06 de julio de 2018]. Disponible

en:[http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Uploaded/PDF/Publicaciones/URM/P22\\_2005\\_01\\_01\\_manual\\_prescripción.Pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Uploaded/PDF/Publicaciones/URM/P22_2005_01_01_manual_prescripción.Pdf)

70. Galvez, JM. Modelo de gestión hospitalaria, Proyecto MSH/UIAT Honduras. [Internet] 2012. [Acceso 05 de julio de 2018]. Disponible en: <http://pdf USAID.www.politopedia.cl.2016>.
71. Política nacional de medicamentos. Resolución ministerial N° 1240-2004/MINSA(24-12-2004) disponible en: <http://www.sismed.minsa.gob.pe/PoliticaNacde med-RM1240-2004.pdf>.
72. Hernández Sampieri y cols. Metodología de la Investigación; Ed. Mc Graw Hill Interamericana, 3ªed. México, 2003 p. 278- 284.
73. Leung AYH, Mak R, Lie AKW, Yuen KY, Cheng VCC, Liang R, et al. Clinicopathological features and risk factors of clinically overt haemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:510
74. Wilson WH. Chemotherapy sensitization by Rituximab: Experimental and clinical evidence. *Semin Oncol* 2000;6:30-6.
75. Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994; 83: 435-45.
76. Edwards JCW, Cambridge G. B-cell targeting in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Rev* 2006; 6: 394-403
77. Cox, P.A.: Cyclophosphamide Cystitis. Identification of Acrolein as the Causative Agent. *Biochem Pharmacol.* 1979; 28: 2045-2049.
78. Kovacs G, Robrecht S, Fink AM, et al. Minimal residual disease assessment improves prediction of outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who achieve partial response: Comprehensive analysis of two phase III Studies of the German CLL Study Group. *J Clin Oncol* 2016;34(31):3758-65.
79. Strati P, Keating MJ, O'Brien SM, et al. Eradication of bone marrow minimal residual disease may prompt early treatment discontinuation in CLL. *Blood* 2014;123(24):3727-32.
80. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma:ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2017 Abril.

81. Leukemia and Lymphoma Society. [Online]. [cited.2017 Mayo]. Available from: <http://www.lls.org/http%3A//lls.org.prod.acquia-sites.com/facts-and-statistics/facts-and-statistics-overview/facts-and-statistics>. 73, 74
82. Aisenberg AC, Aisenberg AC. Problems in Hodgkin's Disease Management. *Blood*. 1999; 93:771 – 779. [Acceso 07 de diciembre de 2018]. Disponible en: [www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/hodgkinarreglado.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/hodgkinarreglado.pdf)
83. Connors JM. Hodgkin's Lymphoma. En: Goldman L, Schafer AI, editores. *Goldman's Cecil Medicine*. 24a ed. New York: Elsevier Saunders; 2012. p. 1228-33.
84. Eichenauer DA, Engert A, Diehl V. Hodgkin Lymphoma: clinical manifestations, staging, and therapy. En: Hoffman R, Benz EJ, Leslie E, Silberstein LE, editores. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 6a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 1138-56.
85. Sierrasesúмага L. Linfoma de Hodgkin y Linfomas no Hodgkin. En: *Tratado de Oncología Pediátrica*, 1er ed. Madrid: Editorial Pearson, 2006: 365-412.
86. Pizzo P, Poplack D. Hodgkin Lymphoma and Malignant Non-Hodgkin Lymphomas in children. En: *Principles and practice of pediatric oncology*, 6th ed, Ed Wolters Kluwer, 2011: 638-82.
87. Lanzkowsky P. Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Lymphoma: Manual of pediatric hematology and oncology, 5th ed. Ed Elsevier 2011: 599-646.
88. Abrams-Ogg A., Stephen A. K., Carter R. F., Valli V.E., Kamel-Reid S., Dube I. D. Preparation and transfusion of canine platelet concentrates. *American Journal Veterinary research*. Vol 54 nº 4 Abril 1993.
89. LOZANO JA, oncología\_ leucemias, farmacéutico comunitario. Máster en información y consejo sanitario en la oficina de farmacia. *offarm* vol 21 núm 6 junio 2002.
90. Per cápita. En: *Significados.com*. Fecha de actualización: 09/10/2018. Disponible en: <https://www.significados.com/per-capita/> Consultado: 2 de diciembre de 2018, 07:27 pm.
91. Gasto Público Salud Per Capita 2017 Mundo Europa Asia Norteamérica América Central Sudamérica Africa Oceania 118.0478.047
92. Patrick J. Stiff, Joseph M. Unger, James R. Cook, Louis S. Constine, Stephen Couban., Autologous Transplantation as Consolidation for



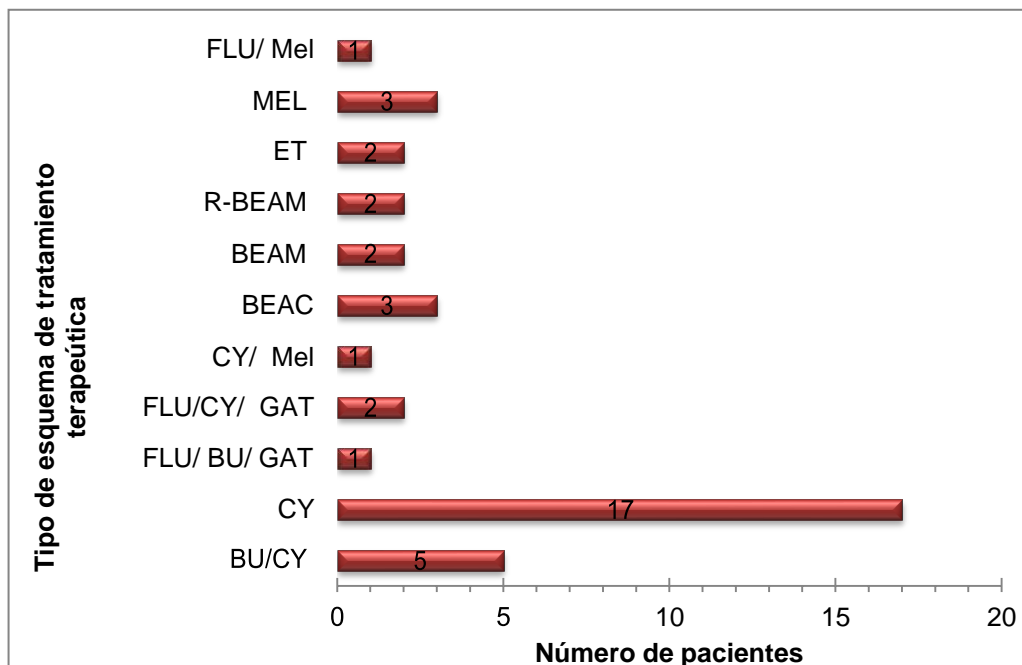
- aggressive Non-Hodgkin Lymphoma .The New England Journal of Medicine 2013.
93. Benjamin Ospino, Luz Mabel Avila, Natalia Sanchez et al. Seguimiento del Período Inmediato Post-autotrasplante de Células Progenitoras hematopoyéticas Acta Médica Colombiana 2012.
  94. Klastersky J, Awada A. Prevention of febrile neutropenia in chemotherapy-treated cancer patients: pegylated versus standard myeloid colony stimulating factors. Do we have a choice? Crit Rev Oncol Hematol. 2011;78:17---23.
  95. Rivas R, Best-Aguilera C, Fernández-Figueroa YM, *et al.* Consenso mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril. Rev Hematol Mex. 2014;15 Supl2:S207---68
  96. Online NCCN Guidelines Myeloid Growth Factors, Version 1.2015[consultado en enero 2016]. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp6](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp6)
  97. Saral R, Burns WH, Laskin OL, Santos GW, Lietman PS. Acyclovir prophylaxis of herpes simplex-virus infections. N Engl J Med. 1981;305:63---7.15
  98. Pagano L, Caira M, Nosari A, *et al.* Etiology of febrile episodes in patients with acute myeloid leukemia: Results from Hemachart registry. Arch Intern Med. 2011;171:1502
  99. Vázquez-López L, García-Sánchez JE. Valoración inicial del paciente neutropénico con fiebre: cuantificación del riesgo. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005;23:19---23.
  100. Organización Nacional de Trasplantes en España 2011, pag 39
  101. Ortega M, Osnaya M, Rosas J. Leucemia linfoblástica aguda. Med Int Mex 2007;23:26-33



## **IX. ANEXOS**



Anexo 1. Número de pacientes según el tipo de esquema de tratamiento terapéutica en trasplante de células madres progenitoras y hematopoyéticas en la Unidad de Trasplante de Medula Ósea del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018.



**BUCY:** Busulfán y Ciclofosfamida

**CY:** Ciclofosfamida

**FLU/ BU/ GAT:** Fludarabina, Busulfán y Globulina anti timocítica

**FLU/CY/ GAT:** Fludarabina, Ciclofosfamida y Globulina anti timocítica

**CY/ Mel:** Ciclofosfamida, Melphalan

**BEAC:** Carmustina, Etopósido, Citarabina, Ciclofosfamida

**BEAM:** Carmustina, Etopósido, Citarabina, Melphalan

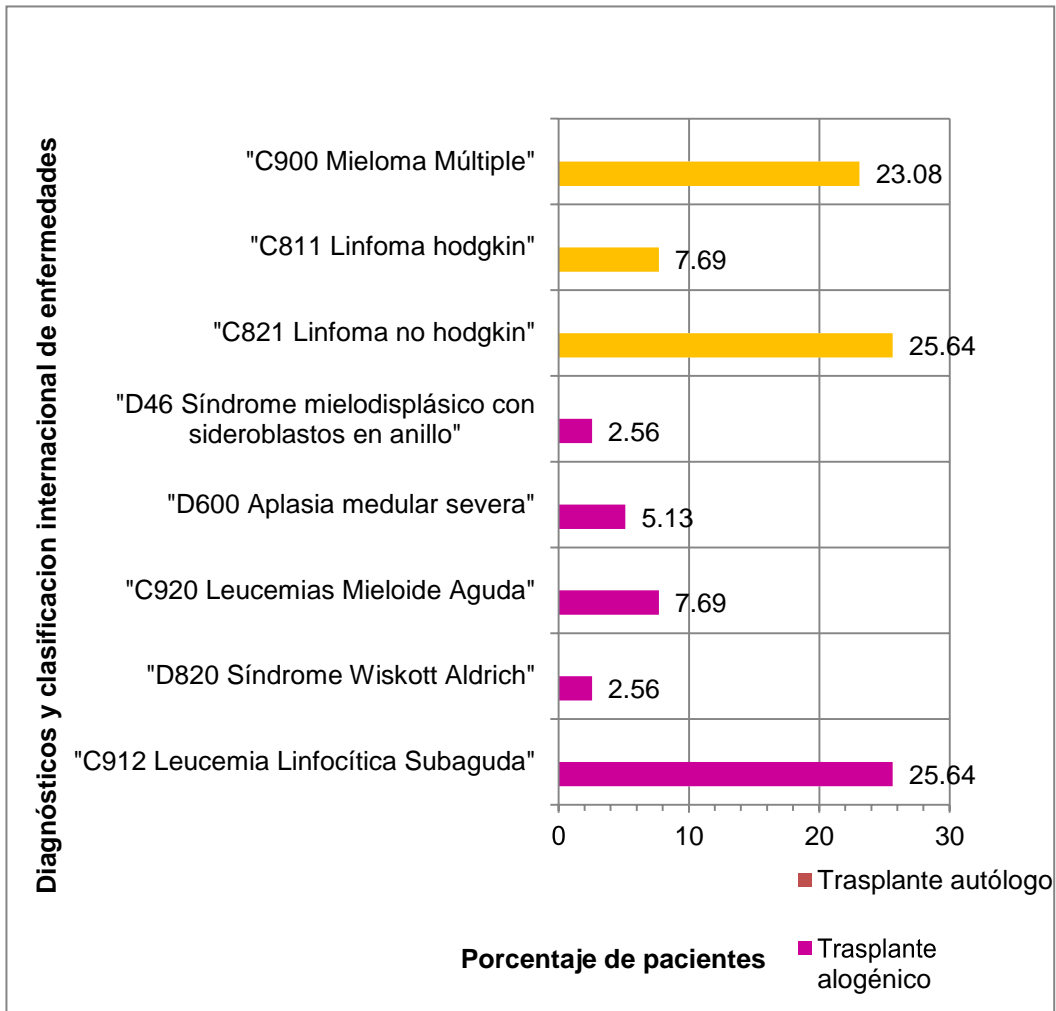
**R-BEAM:** Rituximab-Carmustina, Etopósido, Citarabina, Melphalan

**ET:** Etopósido

**MEL:** Melphafan

**FLUMel:** Fludarabina, Melphafan

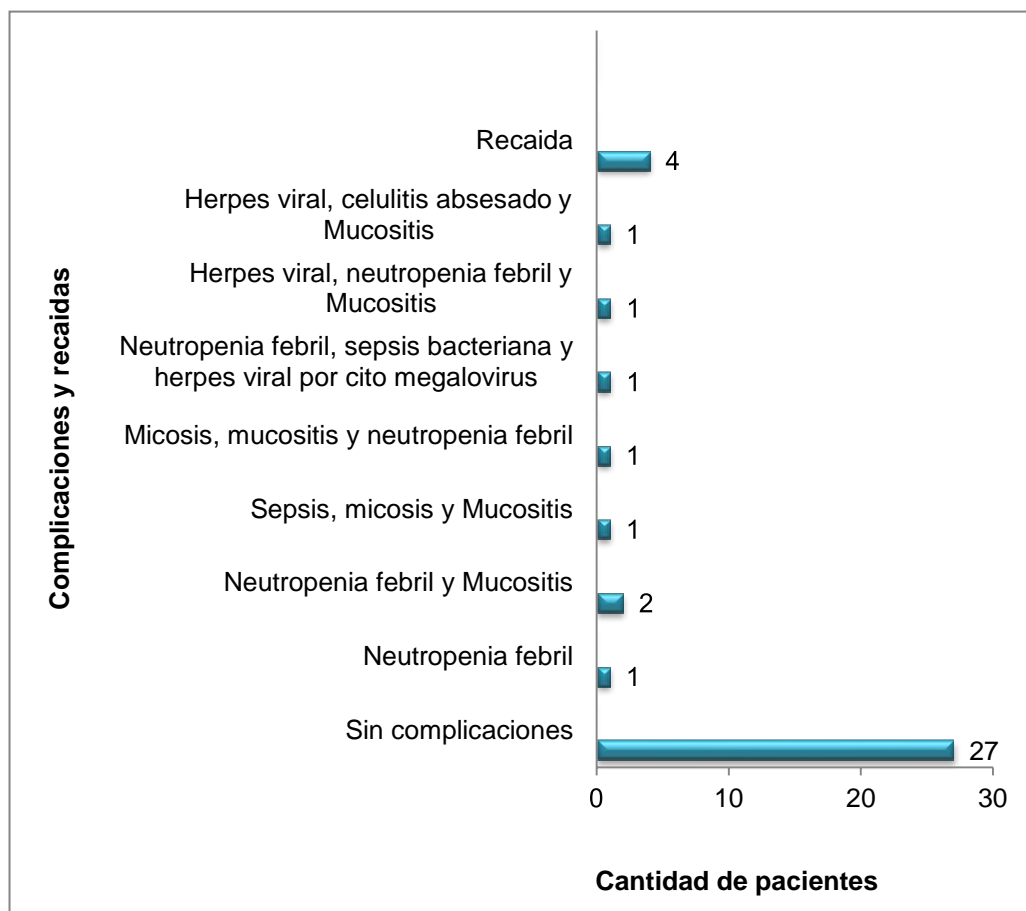
Anexo 2. Porcentaje de pacientes de acuerdo el diagnósticos y clasificación internacional de enfermedades (CIE10) más frecuentes según el tipo de trasplante de células madre y progenitores hematopoyéticos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018.



Anexo 3. Estadio clínico y porcentaje de los pacientes trasplantados en la Unidad de Médula Ósea, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018.

<b>Estadio Clínico</b>	<b>Tipo</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
I	IA	6	15.38
II	IIA	9	23.08
	IIB	3	7.69
III	IIIA	10	25.64
	IIIB	7	17.95
IV	IVA	3	7.69
	IVB	1	2.56
<b>TOTAL</b>		<b>39</b>	<b>100.00</b>

Anexo 4. Cantidad de pacientes con complicaciones y recaídas en trasplante de células madres progenitoras y hematopoyéticas en la Unidad de Médula Ósea, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018.





Anexo 5. Grupo etario y sexo de los pacientes con trasplante de células madres progenitoras y hematopoyéticas en la Unidad de Medula Ósea del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018.

<b>Grupo etario</b>	<b>Masculino</b>		<b>Femenino</b>		<b>Total</b>	
	<b>N°</b>	<b>%</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<9	2	5,13	2	5,13	4	10,26
10---19	4	10,26	1	2,56	5	12,82
20-29	1	2,56	1	2,56	2	5,13
30-39	4	10,26	0	0,00	4	10,26
40-49	3	7,69	5	12,82	8	20,51
50-59	4	10,26	3	7,69	7	17,95
60-69	5	12,82	4	10,26	9	23,08
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>58,97</b>	<b>16</b>	<b>41,03</b>	<b>39</b>	<b>100,00</b>

Anexo 6. Fotografía de un esquema de tratamiento de los pacientes sometidos al trasplante de células madre y progenitores hematopoyético en la unidad de Medula ósea del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018.

**ESQUEMA DE BU-CY ALOGENICO SIBLING**

NOMBRE : REMUZGO HUAMAN SARA EDAD: 47  
 DX : DISPLASIA MULTIJANJE CON SIDEROBLASTOS EN ANILLO P. Ideal: 49.2  
 PESO : 79 KG TALLA: 1.50 cm P. Ajustado: 56.65  
 SEROLOGIA : CMV IgG ( ) IgM ( ) Set Hepatitis (B): HsB (-) Anticore total ( ) (C) NEGATIVO SC: 1.81m<sup>2</sup>  
 DONANTE : REMUZGO HUAMAN MARLON EDAD: 41 P. Ajustado: 56.65  
 SEROLOGIA : CMV IgG ( ) Set Hepatitis (B): NEGATIVO GS: (C) NEGATIVO

**O+**

Día TMO	Fecha	Pre-Medicación	QUIMIOTERAPIA Busulfán 3.2mg/kg/d/4d (Busulfán 0.8 mg/kg c/6 h x d)	QUIMIOTERAPIA CTX 60mg/kg/d/2d	Donante
	12/01/18	Colocación de CVC			
-7	13/01/18	Fenitoína+Ativán			
-6	14/01/18	Fenitoína+Ativán	Busulfán 60mg EV c/6h		
-5	15/01/18	Fenitoína+Ativán	Busulfán 60mg EV c/6h		
-4	16/01/18	Fenitoína+Ativán	Busulfán 60mg EV c/6h		
3	17/01/18	Mesna 680 mg c/4H	Busulfán 60mg EV c/6h		
2	18/01/18	Mesna 680 mg c/4H		CICLOFOSFAMIDA 3400mg	G-CSF (2)
	19/01/18	Mesna 680 mg c/4H		CICLOFOSFAMIDA 3400mg	G-CSF (2)
	20/01/18		Ciclosporina 5mg/kg 198mg c/12h EV		G-CSF (2)
	21/01/18	Ácido Folinico 25mg EV c/6hrs	INFUSION DE STEM CELLS Ciclosporina 3mg/kg 119mg c/12h EV		COLECTA
	23/01/18	Ácido Folinico 20mg EV c/6hrs		MTX 15 mg/m <sup>2</sup> 27 mg	
	26/01/18	Ácido Folinico 20mg EV c/6hrs		MTX 10 mg/m <sup>2</sup> 18mg	
	27/01/18		Filgastrim 5ug/kg SC día	MTX 10 mg/m <sup>2</sup> 18mg	
	31/01/18	Ácido Folinico 20mg EV c/6hrs		MTX 10 mg/m <sup>2</sup> 18mg	

**LÍMITE Y DOSIS:**  
 Cotrimoxazol: 3-5mg/Kg c/12 horas, del día -7 al día -1.  
 Alopurinol 200 mg/día (2 tab) del día -7 al día +3.  
 Aciclovir: 250 mg/m<sup>2</sup> c/8h, del día 0 al día +14 ó según cuadro clínico y luego MAT VO por 3 a 6 meses (con títulos positivos HSV)  
 Mebendazol: Adultos 100 mg MAT x 3 días. Niños 100 mg día por 3 días.  
 Metronidazol: SI (7.5 mg VO c/8 h por 5 días)  
 Ondansetrón 8 mg c/6 h  
 Dexametasona: 4 mg EV c/12h, no usar los días +3 +4.  
 Mesna: dosis total del día: 100% de la dosis el día de CTX, infundir en 30' a 30'. Primera dosis: 4 horas antes de CTX, 2da. Dosis: 30' antes de CTX. Luego c/4h. Última dosis: 36 hrs del término de la CTX.  
 G-CSF (factor estimulante de colonias granulocíticas): 6,5 MU/Kg inicia día +7 hasta el preadmisión.

Anexo 7. Fotografía del esquema BEAM en trasplante autólogos, en la unidad de servicio de Médula ósea, de tratamiento de los pacientes sometidos al trasplante de células madre y progenitores hematopoyético en la unidad de Medula ósea, durante el periodo de noviembre de 2017 a marzo de 2018.

8CT

**UNIDAD DE TRASPLANTE DE MEDULA OSEA**  
Esquema condicionamiento: Auto TPH (BEAM)

Nombre: COLLANTES ARANA ALAN  
 Edad: 32 años Seguro: 8411261-004  
 Diagnóstico: Linfoma de Hodgkin  
 Peso: 77 Kg; Talla: 1.64 cm; SC: 1.83 m2

**O**  
POSITIVO

Dia	Fecha	BCNU	Etoposido	Melfalan
		300 mg/m <sup>2</sup> /d x 1d AraC 400 mg/m <sup>2</sup> /d x 4d		
-8	21.9.17			
-7	22.9.17	BCNU: 549 mg		
-6	23.9.17	AraC 732 mg	Etoposido 366 mg	
-5	24.9.17	AraC 732 mg	Etoposido 366 mg	
-4	25.9.17	AraC 732 mg	Etoposido 366 mg	
-3	26.9.17	AraC 732 mg	Etoposido 366 mg	
-2	27.9.17			Melfalan 256 mg
-1	28.9.17			
0	29.9.17	<b>Infusión Stem Cell</b>		
6+	5.10.17	Inicia G CSF (5ug/Kg/d)		

Colocacion CVC

*Cotrimoxazol:* 5mg/kg c/12 h (máximo 1 ½ Tab F c/12h) del día -7 al día -1  
*Alopurinol:* 100 a 200 mg/ m2 día (máximo 3 tab) del día -10 al día +7.  
*Aciclovir:* 250 mg/m2 c/8 hrs del día 0 al +14 ó según cuadro clínico  
 y luego VO por 3 a 6 meses (con títulos + de HSV).  
*Mebendazole:* 100mg M/T x 3 días. Metronidazol: 7.5mg/kg VO c/8h por 5 días  
*Antiemesis:* Ondasetrón: 5mg/m2. Infusión de 20 min, 30 min. antes de RT/QT y c/6-8h.  
*Dexametasona:* 4mg EV c/12 horas.

**Preparacion QT:** **Etoposido:** Dosis de 200 mg/m2/d en Infusión EV de 2 horas/d por 4 días. Preparar Dilución en Cloruro de Sodio al 0.9% (Dilución máxima 0.75mg/1cc).  
**Arabinósido de Citosina:** Dosis de 400mg/m2 /d x 4 días. Infusion en 3 horas, preparar dilucion en 300mL Dx 5% SA.  
**Melfalan:** 140 mg/m2, Melfalan 50 mg diluir en 150 mL de NaCl 9%, preparar dosis total e infundir en 30 min con adecuada hidratación, diuresis no menor de 100 ml/hora. Debe prepararse inmediatamente antes de su administración. Considerar crioterapia (profilaxis mucositis) y furosemida post Melfalan.  
**BCNU:** 300 mg/m2/d. Diluir en Dx 5% SA 500mL. Proteger de la Luz e infundir en 2h. Primeros 15 minutos a 100 mL/h. Incrementar en 50mL c/ 5 min (previa toma de PA) hasta alcanzar velocidad de 250mL/h. Establecida velocidad de infusión controlar PA cada 15 minutos. De presentar convulsiones suspender infusión. De presentar hipotensión disminuir velocidad de infusión, y de persistir, suspender.

**Furosemida** 1 ampolla EV post Melfalan  
**G CSF**, inicia en el día +6, dosis 5 ug/Kg/dia.

ESSALUD - INERM  
 DR. DAN PEREZ VERTIZ  
 M.D. ANTONIO...



Anexo 9. Ficha de recolección de datos de los pacientes sometidos al trasplante de células madres y progenitoras y hematopoyéticas en el servicio de medula ósea del hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

<b>INFORMACION GENERAL</b>				
<b>Apellidos y nombres</b>			<b>Nº de ficha</b>	
<b>Sexo</b>		<b>Edad</b>	<b>Peso</b>	<b>Edad</b>
<input type="checkbox"/> masculino	<input type="checkbox"/> Femenino			
<b>Diagnóstico CIE10</b>				
<b>Antecedentes de la enfermedad</b>				
<b>Datos de consumo de medicamentos</b>				
<b>Recetas prescritas</b>	<b>Dictamen de compra por paciente</b>	<b>Unidad dispensada</b>	<b>Costo total (S/)</b>	
<b>Esquema de tratamiento</b>				
<b>Medicamento quimioterápicos</b>	<b>dosis</b>	<b>frecuencia</b>	<b>Adquisición</b>	
			<b>Por compra por paciente</b>	<b>Stock del hospital</b>
<b>Nº de ciclos</b>	<b>Fecha de inicio</b>	<b>Fecha de término</b>	<b>Duración de tratamiento en días</b>	
1				
2				
<b>Tratamiento concomitante</b>				
<b>Medicamento quimioterápicos</b>		<b>dosis</b>	<b>Frecuencia</b>	
<b>Respuesta terapéutica</b>				
<b>Buena evolución</b>		<b>Complicaciones, recaídas</b>		
		<b>Neutropenia febril</b>	<b>Mucositis</b>	

## Anexo 10. Matriz de consistencia

TITULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEÓRICO	HIPO TESIS	VARIABLES	DISEÑO METODOLÓGICA
Costo de utilización de los esquemas de tratamiento de trasplante de células madre y progenitores hematopoyéticos en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima 2018.	<p><b>Problema general:</b> ¿Cuál será el costo según el tipo de esquema de medicamentos utilizados en trasplante de células madre y progenitores hematopoyéticos en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima 2018?</p> <p><b>Problemas específicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿Cuáles serán los diagnósticos más frecuentes de los pacientes sometidos a trasplante de progenitores y hematopoyéticas del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins?</li> <li>• ¿Cómo se Clasificará los medicamentos de tratamiento por grupo farmacológico, en la Unidad de Médula Ósea?</li> <li>• ¿Cuáles serán el costo del uso de medicamentos según el esquema en pre trasplante, trasplante y posttrasplante?</li> <li>• ¿Cuánto será la cantidad de pacientes sometidos al trasplante de médula ósea según edad y ssexo?</li> </ul>	<p><b>Objetivo General:</b> Determinar el costo del tipo de esquemas de tratamiento en la unidad de trasplante de células madre y progenitores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.</p> <p><b>Objetivos Específicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificar los diagnósticos más frecuentes de acuerdo al tipo de trasplante de células madre y progenitores.</li> <li>• Clasificar los medicamentos de esquema de tratamiento por grupo farmacológico y determinar el costo.</li> <li>• Evaluar el costo total del uso de medicamentos en pre trasplante, trasplante, post trasplante, y determinar el porcentaje del estadio clínico de la enfermedad de acuerdo al tipo de trasplante.</li> <li>• Determinar la cantidad de pacientes sometidos al trasplante de células madre y progenitores hematopoyéticos según edad y sexo.</li> </ul>	<p><b>Las neoplasias hematológicas</b> conforman un grupo heterogéneo de enfermedades malignas o tumorales que afectan a la sangre, la médula ósea o los ganglios linfáticos.</p> <p><b>El trasplante de progenitores hematopoyéticos</b> Es un proceso mediante el cual, la médula ósea que no funciona correctamente, que es deficiente o que posee células malignas, es eliminada usando altas dosis de quimioterapia, seguida de la infusión de nuevas células madre hematopoyéticas por vía intravenosa, para restablecer la función hematología e inmunológica de los pacientes</p>	El presente proyecto es Descriptivo y no requiere hipótesis.	<p><b>Variable</b> <b>Variable1:</b> Costo de medicamentos asociados al esquema de tratamiento en el trasplante de progenitores y hematopoyéticos</p> <p><b>Indicadores:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clasificación Anatómica terapéutica química (ATC)</li> <li>• El esquema de tratamiento según el tipo se trasplante. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Med. Quimioterápicos</li> <li>○ Med. inmunosupresores</li> <li>○ Med. antieméticos</li> <li>○ Med. antiparasitarios</li> <li>○ Med. inmunoglobulinas</li> <li>○ hemoderivados</li> </ul> </li> <li>• Duración de tratamiento</li> <li>• Tiempo de tratamiento</li> <li>• Costo de tratamiento</li> </ul> <p><b>Variable 2:</b> Pacientes sometidos al trasplante de médula ósea.</p> <p><b>Indicadores:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Número de pacientes sometidos al trasplante</li> <li>• Características clínicas: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diagnósticos CIE 10</li> <li>○ Estadio clínico del cáncer.</li> </ul> </li> <li>• Tipo de trasplante de médula ósea: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alogénico</li> <li>○ Autólogos</li> </ul> </li> <li>• <b>Características</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Edad</li> <li>○ Sexo</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Estructura metodológica</b> <b>Tipo, nivel y diseño de investigación:</b> <b>Tipo de investigación:</b> básico, Retrospectiva. <b>Nivel de investigación:</b> Observacional descriptivo <b>Diseño de investigación:</b> Estudio de evaluación. <b>Población, muestra y unidad de análisis:</b> <b>Población:</b> Las historias clínicas de los pacientes sometidos al trasplante de células madre progenitores y hematopoyéticos en la Unidad de Médula Ósea del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. <b>Muestra:</b> 50 historias clínicas de pacientes sometidos al trasplante de células madre progenitores y hematopoyéticos, tanto alogénicos y autólogos de 2 a 70 años de edad en la Unidad de Médula Ósea, en el periodo de diciembre del 2017 a enero del 2018. <b>Unidad de análisis:</b> Una historia clínica seleccionada de pacientes sometidos al trasplante células madre progenitores y hematopoyéticos en la Unidad de Médula Ósea, en el periodo de diciembre del 2017 a enero del 2018.</p> <p><b>Muestreo</b> Muestreo no ramdomizado por conveniencia</p> <p><b>Técnicas, instrumentos y procedimientos:</b> <b>Técnicas de recolección de datos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Observación</li> </ul> <p><b>Instrumento de recolección de datos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ficha de recolección de datos</li> </ul> <p><b>Procedimiento de recolección de datos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisión de prescripciones médicas de los pacientes sometidos a trasplante de células madre progenitores y hematopoyéticos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y fotografiar de acuerdo a las indicaciones médicas, dosis, duración de tratamiento, evolución terapéutica y costos por esquemas de tratamiento de cada paciente.</li> <li>• Determinar la cantidad de pacientes sometidos al trasplante de médula ósea de acuerdo a las características como edad y sexo.</li> <li>• Luego se proceda a clasificar los medicamentos de tratamiento por grupo farmacológico según los tipos de trasplante, autólogos y alogénicos de médula ósea.</li> </ul> <p><b>Análisis e Interpretación de datos y procesamiento</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se utilizará base de datos Microsoft Office Excel 2013, con su complemento analítico.</li> </ul>

