



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

"ESTUDIO FARMACOECONÓMICO DE
PAZOPANIB Y SUNITINIB EN EL
TRATAMIENTO DE CÁNCER RENAL"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A:
TANIA RUIZ GONZÁLEZ

DIRECTOR:

Dr. En Ciencias Químico Biológicas Leobardo Manuel Gómez
Oliván

ASESOR:

Licenciado en Farmacia Irvin Sánchez Rodríguez



Toluca de Lerdo, Estado de México, Junio 2014



UAEM | Universidad Autónoma
del Estado de México

Tercer Oficio No.
E.P./212/2014
28 de marzo de 2014

P. QFB. TANIA RUIZ GONZÁLEZ
FACULTAD DE QUÍMICA, UAEM
P R E S E N T E

La Dirección de la Facultad de Química de la UAEM, comunica a Usted que el Jurado de su Evaluación Profesional, en la modalidad TESIS, estará formado por:

Dra. ARACELI AMAYA CHÁVEZ
PRESIDENTE

I.Q. JOSÉ ANTONIOMAXIL SILVA
VOCAL

Dr. LEOBARDO MANUEL GÓMEZ OLIVÁN
SECRETARIO

Dra. MARIANA ORTIZ REYNOSO
SUPLENTE

Sin más por el momento le envío un respetuoso saludo.

ATENTAMENTE
PATRIA, CIENCIA Y TRABAJO
"2014, 70 Aniversario de la Autonomía ICLA-UAEM"

M. en A. P. GUADALUPE OFELIA SANTAMARÍA GONZÁLEZ
DIRECTORA



C.c.p.- Expediente

www.uaemex.mx



AGRADECIMIENTOS

A mis padres

Por darme el mejor regalo que se le puede dar a un hijo, una educación que forma ahora mi destino, que me hace lo que hoy soy. Porque a pesar de las adversidades tanto económicas como emocionales estuvieron ahí conmigo a lo largo de este tiempo. Gracias por darme tanto apoyo y hacer de mí la mujer que hoy soy, gracias porque con su ejemplo me impulsaron a esforzarme y lograr mis metas, gracias por el cariño que siempre me han dado y que ha sido un pilar fundamental en mi vida.

A mi hermana, Isela

Por apoyarme incondicionalmente para lograr que yo cumpla con mis metas. Porque a cada día me diste motivos y fuerzas para seguir adelante, a pesar del poco tiempo que teníamos para estar juntas estuviste conmigo, a mi lado para darme apoyo y cariño. Gracias por creer en mí y estar siempre conmigo.

A mi hermana, Diana

Por ser uno de mis motivos para seguir adelante y superarme, porque aunque eres muy pequeña quiero dejar en ti un buen ejemplo que algún día puedas seguir. Gracias por darme tanto cariño y por estar siempre ahí conmigo para alegrarme mis días.

A mi novio, Ramiro

Por ser uno de mis motivos de seguir adelante, por estar conmigo incondicionalmente y apoyarme para que pudiera lograr mis metas. Por amarme y soportarme en los días que no tenía tanto tiempo para nosotros y en aquellos que puede estar de mal humor por el estrés. Gracias por ser una parte fundamental de mi vida y mis logros.



"Estudio farmacoeconómico de pazopanib y sunitinib en el tratamiento de cáncer renal"

A mi tutor, Dr. en Ciencias Químico-Biológicas Leobardo Manuel Gómez Olivan

Por apoyarme e instruirme a lo largo de estos 4 años y medio, por darme la confianza e impulsar mis sueños. Por ser parte de la realización de esta tesis que culmina con un ciclo más de mi vida. Gracias por su apoyo, por el conocimiento que de usted he adquirido y que me ha forjado en la persona que ahora soy.

Al Licenciado en farmacia Irvin Sánchez Rodríguez

Por darme la oportunidad de de realizar este trabajo que es una de los proyectos más importantes de mi vida. Por apoyarme e instruirme en lo laboral y en lo escolar, por tener confianza en mí para lograr esta meta.

A QFB Armando Carlos Gómez Sánchez

Por apoyarme todo esto tiempo y ayudarme con gran parte de este logro. Por entenderme y ser un gran amigo. Gracias por tanto apoyo y por mostrar interés y plena confianza en mí, porque siempre estuviste dispuesto a ayudarme y explicarme para que yo pudiera concluir mi meta.

A mis profesores

Por ser un pilar fundamental en la culminación de un ciclo más de mi vida, porque con su instrucción dejaron una huella invaluable en mí, porque me enseñaron que en la vida hay que esforzarse y que de nada sirve el conocimiento si no se sabe aplicar y compartir.



DEDICATORIA

Esta es una dedicatoria especial para mis padres y mis hermanas porque más allá de lo escolar siempre están para mí cuando los necesito, porque cada uno me ha dado todo de sí para que salga adelante y pueda lograr mis sueños. Porque con su apoyo comprensión y entusiasmo han hecho de mi lo que hoy soy, porque no dudaron nunca de que podía lograr esto y más, porque sé que a veces se privaron de muchas cosas para que yo pudiera continuar con mis estudios y hoy se ve reflejado en este logro, este logro que comparto con ustedes las personas más importantes de mi vida. No tengo más palabras que *gracias*, gracias por ser mi motivo de esforzarme y salir adelante, los quiero mucho.



ÍNDICE

	Pág.
ABREVIATURAS.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. MARCO CONCEPTUAL.....	6
2.1 Anatomía y Fisiología del riñón.....	6
2.1.1 Anatomía del Riñón	
2.1.2 Anatomía de la nefrona	
2.1.3 Funciones del riñón	
2.2 Cáncer Renal.....	9
2.2.1 Generalidades	
2.2.2 Epidemiología	
2.2.3 Factores de riesgo	
2.3 Monografía de pazopanib.....	11
2.3.1 Estructura química y nombre comercial	
2.3.2 Farmacodinámica	
2.3.3 Farmacocinética	
2.3.4 Contraindicaciones de uso	
2.3.5 Efectos secundarios	
2.3.6 Interacciones medicamento-medicamento	
2.3.7 Interacciones medicamento-alimento y medicamento-producto natural	
2.3.8 Interacciones medicamento-pruebas de laboratorio	
2.3.9 Indicaciones y posología	
2.3.10 Presentación y costos	
2.4 Monografía de sunitinib.....	27
2.4.1 Estructura química y nombre comercial	
2.4.2 Farmacodinámica	
2.4.3 Farmacocinética	
2.4.4 Contraindicaciones de uso	
2.4.5 Efectos secundarios	
2.4.6 Interacciones medicamento-medicamento	
2.4.7 Interacciones medicamento-alimento y medicamento-producto natural	
2.4.8 Interacciones medicamento-pruebas de laboratorio	
2.4.9 Indicaciones y posología	
2.4.10 Presentación y costos	
2.5 Farmacoeconomía.....	41



3.	ANTECEDENTES.....	46
4.	JUSTIFICACIÓN.....	48
5.	OBJETIVO GENERAL.....	50
	5.1 Objetivos específicos.....	51
6.	DISEÑO METODOLÓGICO.....	52
	6.1 Análisis costo-beneficio.....	52
	6.2 Análisis costo-efectividad.....	52
7.	RESULTADOS.....	55
	7.1 Análisis costo-beneficio.....	55
	7.2 Análisis costo-efectividad.....	71
8.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	79
9.	CONCLUSIONES.....	82
10.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	83
11.	GLOSARIO.....	101
12.	ANEXO 1.....	110



ABREVIATURAS

ABC: Área Bajo la Curva

ALT: Alanil amino transferasa

AST: Aspartato amino transferasa

ATP: Adenosin trifosfato.

BCRP: Proteína de resistencia al cáncer de mama

CCRa: Carcinoma de Células Renales avanzado.

CH: Capital Humano

cm: Centímetro

Cmax: Concentración máxima

COMPARZ: COMParing the efficacy and sAfety and toleRability of paZopanib vs sunitinib

CrCl: Aclaramiento renal

CL_T: Aclaramiento renal total

CTCAE: Common Terminology criteria for Adverse Events

CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud

CYP3A4: Citocromo P3A4

CYP1A2: Citocromo P1A2

CYP2C8: Citocromo P2C8

c-FMS: Receptor de tirosin-quinasa glicoproteína de transmembrana

c-kit (CD117): Receptor de membrana del factor de células madre



DAP: Disponibilidad A Pagar

FDA: Food and Drug Administration

FGFR: Receptor del Factor de Crecimiento de Fibroblastos

GSK: GlaxoSmithKline

h: Hora

HDL: Lipoproteína de alta densidad

IF: Índice de fatalidad

IL-2: Interleucina 2

INEGI: Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática

ISSEMyM: Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios.

ITK: Receptor de interleucina-2 de células T inducible quinasa

Kit: Receptor de citoquinas

L: Litros

LEC: Líquido extracelular.

LcK: Leucocitos específicos de la proteína tirosin-quinasa

LSN: Límite Superior Normal

mg: Miligramos

min: Minuto

mL: Mililitro

PDGF: Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas



PDGFR: Receptor del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas

RHONM: Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas

RTK: Receptor de tirosinquinasa

SEER: Surveillance Epidemiology and End Results

SNC: Sistema Nervioso Central

Tmax: Tiempo máximo

Tmax_{abs}: Tiempo máximo de absorción

Vd: Volumen de distribución

VEGF: Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular

VEGFR: Receptor del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular

VHL: Von Hippel-Lindau

vs: contra



1. INTRODUCCIÓN

En las dos últimas décadas la evaluación económica de programas de salud ha experimentado un gran auge con énfasis en los medicamentos, debido al constante incremento del consumo y gasto de los mismos, por lo que las autoridades sanitarias han buscado herramientas que les ayuden a tomar decisiones para controlar y mejorar la eficacia en su gasto medicamentoso. La evaluación económica de los medicamentos, comúnmente llamada Farmacoeconomía es uno de los enfoques potencialmente útiles para este fin, ya que permite estimar la eficiencia de las decisiones que implica una designación de recursos. ¹

La economía de la salud analiza los aspectos económicos de la atención a la salud mediante métodos y teorías económicas y de ciencias de la salud. La mayoría de las veces los recursos sanitarios de los hospitales públicos y/o privados suelen ser insuficientes para cubrir todas las necesidades, y se debe hacer una elección sobre qué recursos utilizar para qué actividades. La Farmacoeconomía describe y analiza los costos y consecuencias o resultados de la farmacoterapia para los individuos, los sistemas sanitarios y la sociedad. ²

Actualmente la evaluación económica de los medicamentos dentro de una Farmacia Hospitalaria es un aspecto que ha cobrado gran relevancia debido a la constante demanda de los mismos. Esta situación se ha estado observando de forma continua en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM, por lo que es de gran importancia analizar las distintas alternativas terapéuticas farmacológicas evaluando sus aspectos de costos y beneficios obtenidos para el paciente y de esta forma determinar cuál de ellas es la más adecuada para utilizarla como primera opción en el tratamiento de determinada patología.

El cáncer renal es la décima primera neoplasia más frecuente en hombres y mujeres a nivel mundial. Ocupa el décimo cuarto lugar en incidencia y el décimo sexto en mortalidad a nivel mundial. Según el SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) (E.U.) la tasa de incidencia es de 15.1/100 000, con una edad media de aparición de 64 años. ³



El GLOBOCAN 2008 refiere una incidencia de 3 595 casos (2.8%) y una mortalidad de 1 892 casos (2.4%). En México el INEGI (Instituto Nacional de Estadística, Geografía e informática) refiere 74 685 muertes por cáncer en 2010 (13% de las muertes en México) de las cuales 2 193 (2.5%) son por cáncer renal, ubicándose en el décimo segundo lugar en el país. ³

El presente trabajo aborda varios aspectos importantes de una evaluación farmacoeconómica con relación a dos medicamentos, pazopanib y sunitinib, utilizados como tratamiento de primera línea en el cáncer de células renales en los pacientes del Centro Oncológico Estatal ISSEMyM, con la finalidad de encontrar la alternativa idónea en cuanto a beneficios y costos directos e indirectos del tratamiento para la posterior inclusión de uno de ellos al cuadro básico de medicamentos de este centro.

Para evaluar estas dos alternativas farmacológicas se hizo una evaluación farmacoeconómica conjuntando análisis de costo-beneficios y costo-efectividad que cada uno de los medicamentos ha presentado durante su uso en el tratamiento de cáncer renal en los pacientes del Centro Oncológico Estatal ISSEMyM.



2. MARCO CONCEPTUAL

2.1 Anatomía y fisiología del riñón

2.1.1 Anatomía del riñón

Los riñones son un par de órganos en forma de frijol, cada uno alrededor del tamaño del puño de la mano, y con un peso aproximado entre 130 y 140 gramos. Se ubican en la parte superior trasera de la pared de la cavidad abdominal, uno en cada lado de la columna vertebral. Ambos están protegidos por las costillas inferiores, están unidos a la vejiga urinaria por un par de tubos llamados uréteres (Figura 1).⁴

En un corte longitudinal del riñón (Figura 1) puede identificarse una zona externa llamada corteza y una zona interna llamada médula. La médula está compuesta por varias estructuras piramidales renales en las que se distingue una parte externa que se le denomina papilas. Cada papila se continúa en un cáliz mayor, los cuales se unen en la pelvis renal que constituyen el extremo superior del uréter.⁵

La orina sale de forma continua desde los extremos de las papilas que lo drenan al cáliz menor, desde ellas al mayor y finalmente a la pelvis renal. Desde la pelvis renal fluye a través de los uréteres para llegar a la vejiga urinaria almacenándose antes de su liberación por medio de la uretra.⁵

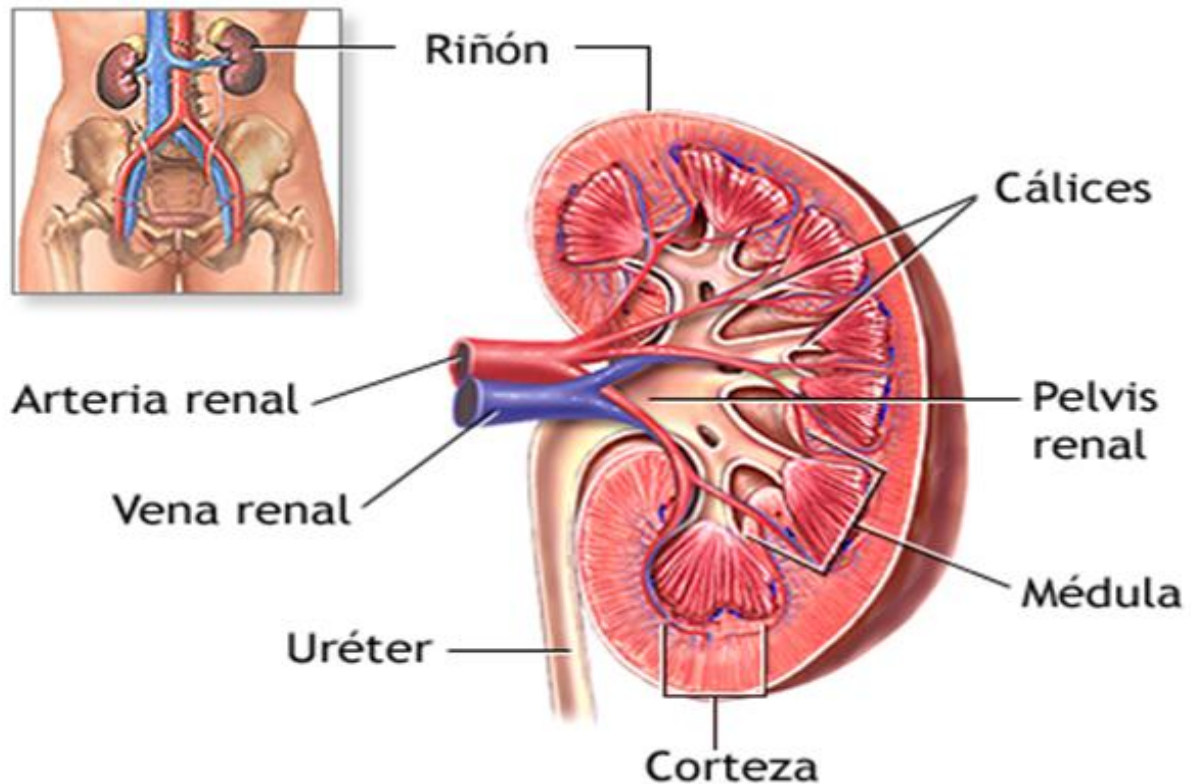


Figura 1. Anatomía de los riñones

2.1.2 Anatomía de la nefrona

La unidad morfológica y funcional, en la que tiene lugar la formación de la orina, recibe el nombre de nefrona. Cada riñón humano contiene de 1 a 1.2 millones de éstas unidades. La nefrona está formada por el corpúsculo renal o cápsula de Bowman (ultrafiltración de la orina primaria) y el aparato tubular (concentra la orina). A su vez la parte tubular se puede dividir en tres partes claramente diferenciadas: el túbulo contorneado proximal, el asa de Henle y el túbulo contorneado distal (figura 2).⁶

1. *Cápsula de Bowman*

Consta de dos capas: Una visceral constituida por células epiteliales viscerales o podocitos que forman una envoltura a los capilares en contacto con el glomérulo y una parietal formada por células epiteliales aplanadas que descansan en una membrana basal gruesa.

5,6



2. Porción tubular

Consiste en una capa celular epitelial que se continúa con la capa parietal de la cápsula de Bowman. Las células epiteliales de cada uno de los fragmentos en que queda dividido el túbulo de la nefrona se diferencian en muchos aspectos como tamaño, forma, número de mitocondrias y de microvellosidades en la superficie luminal. ⁵

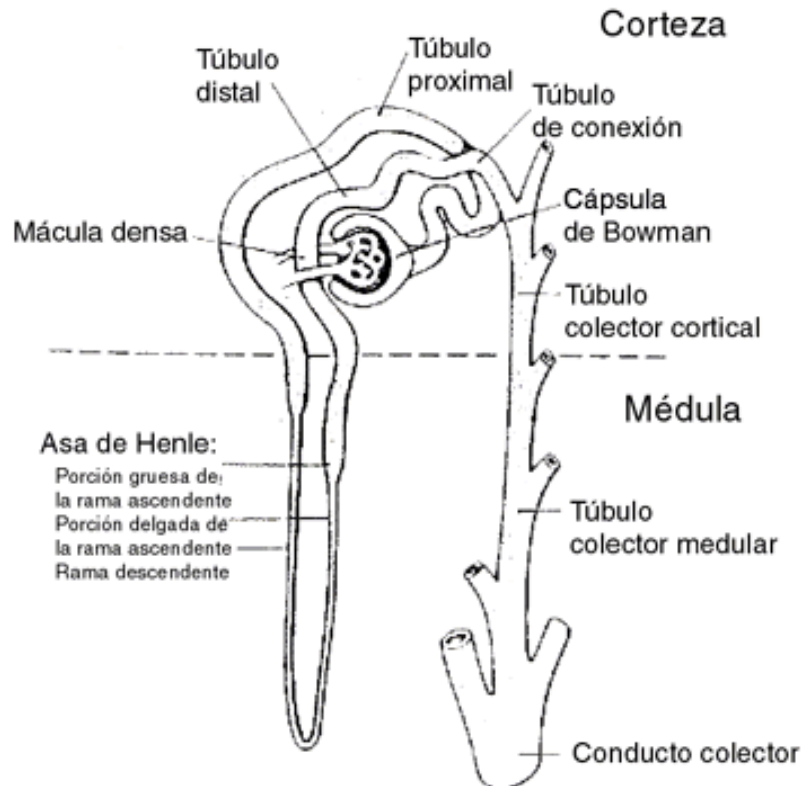


Figura 2. Anatomía de la nefrona

2.1.3 Función de los riñones

La función de los riñones está directamente relacionada con el mantenimiento del volumen y la composición de los líquidos corporales.

Su función principal es el mantenimiento de los valores normales del volumen del líquido extracelular y de la osmolaridad de los distintos compartimentos equilibrando para ello las entradas de electrolitos y agua con las pérdidas de orina. Por otro lado, contribuye a



mantener la homeostasia general de los tejidos a través de la regulación del pH y la osmolaridad (tabla 1).⁵

Tabla 1. Principales funciones de los riñones

Función	Descripción
Regulación del volumen de líquido extracelular (LEC)	Regulan el volumen extracelular controlando fundamentalmente la excreción de sodio y agua.
Regulación de la osmolaridad	Se lleva a cabo a través de la formación de la orina. Los riñones regulan la osmolaridad del medio extracelular manteniéndola en valores cercanos a 290mOsm.
Mantenimiento del balance iónico	Regula la concentración plasmática de numerosos iones, incluyendo sodio (Na^+), potasio (K^+), calcio (Ca^{2+}), magnesio (Mg^{2+}), cloro (Cl^-), bicarbonato (HCO_3^-), fosfato (PO_4^{3-}) y sulfato (SO_4^{2-}).
Regulación del pH	El pH del plasma está determinado por la concentración de hidrogeniones (H^+) existentes en el mismo. Si el LEC es demasiado ácido los riñones eliminarán el exceso de H^+ y conservarán iones HCO_3^- , que actúan como tampones. Si por el contrario, el pH es alcalino se conservaran los H^+ y se eliminarán los HCO_3^- .
Excreción de los productos de desecho y sustancias extrañas	Eliminan dos tipos de sustancias; las resultantes del metabolismo (por ejemplo la creatinina, urea, ácido úrico) y de sustancias extrañas como los fármacos y compuestos extraños (sacarina) o tóxicos.
Producción de hormonas	Sintetizan la hormona eritropoyetina y la renina, hormona implicada en la regulación de balance hídrico y salino. Intervienen en la síntesis de 1,25-dihidroxitamina D_3 a partir de la vitamina D_3 que es una hormona que regula el equilibrio de Ca^{2+} estimulando la absorción intestinal del mismo.

2.2 Cáncer renal

2.2.1 Generalidades



El cuerpo está compuesto por billones de células vivas. Las células normales del cuerpo crecen, se dividen y mueren de manera ordenada. Durante los primeros años de vida de una persona, las células normales se dividen más rápidamente para facilitar el crecimiento de la persona. Una vez que se llega a la edad adulta, la mayoría de ellas sólo se dividen para reemplazar a las desgastadas o a las que están muriendo y para reparar lesiones. ^{4,7}

El cáncer se origina cuando las células en alguna parte del cuerpo comienzan a crecer de manera descontrolada. El crecimiento de las células cancerosas es diferente al crecimiento de las normales. En lugar de morir, las cancerosas continúan creciendo y forman nuevas células anormales. Las células cancerosas pueden también invadir o propagarse a otros tejidos, algo que las normales no pueden hacer. El hecho de que crezcan sin control e invadan otros tejidos es lo que la hace cancerosa. ⁴

El cáncer renal es un tumor maligno derivado de las nefronas, no es una entidad única sino que comprende una serie de tumores que se originan en el parénquima renal, cada uno de ellos con diferente tipo histológico, curso clínico y respuesta a la terapia. Los tipos más frecuentes corresponden a las variantes de células claras (70%), papilar (10-15%), y cromóforos (5%). Aproximadamente un 4% están asociados a formas hereditarias. ⁸

2.2.2 Epidemiología

El cáncer renal comprende alrededor del 2-3% de todas las neoplasias malignas primarias del adulto. El cáncer renal es la décima primera neoplasia más frecuente en hombres y mujeres a nivel mundial. Ocupa el décimo cuarto lugar en incidencia y el décimo sexto en mortalidad a nivel mundial. ^{3,8}

En México durante el 2003 el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHONM) refirió una incidencia del 2% de este carcinoma. Desde la perspectiva estrictamente epidemiológica se asume que el cáncer renal es una neoplasia propia de países desarrollados con incidencia más elevada en el sexo masculino (relación hombres/mujeres de 1.5/1) y máxima entre los 60-70 años. ^{8,9}



El INEGI refirió 74 685 muertes por cáncer en 2010 (13% de las muertes en México) de las cuales 2 193 (2.5%) son por cáncer renal, ubicándose en el doceavo lugar en México, con un índice de fatalidad (IF) de 0.52, es decir, 50% de los pacientes mueren a causa de este padecimiento al año. ³

2.2.3 Factores de riesgo

Entre los principales factores de riesgo del cáncer renal se encuentran el hábito tabáquico (27-37% en hombres y 10-24% en mujeres), obesidad, exposición a determinados carcinógenos y a productos derivados del asbesto, petróleo y metales pesados; el tratamiento antihipertensivo con diuréticos, hipertensión arterial crónica, enfermedad quística renal adquirida, enfermedad renal asociada a hemodiálisis periódicas, esclerosis tuberculosa, factores dietéticos y nutricionales. ^{7, 8,9}

2.3 Monografía de pazopanib

2.3.1 Estructura química y nombre comercial

Pazopanib es una indazolilpirimidina que compite con el ATP por los lugares de unión intracelulares de los receptores de tirosin-quinasa, inhibiendo por tanto el receptor (Figura 3). Se vende comercialmente bajo el nombre de Votrient®, y es fabricado por Glaxo Smith Kline. ¹⁰

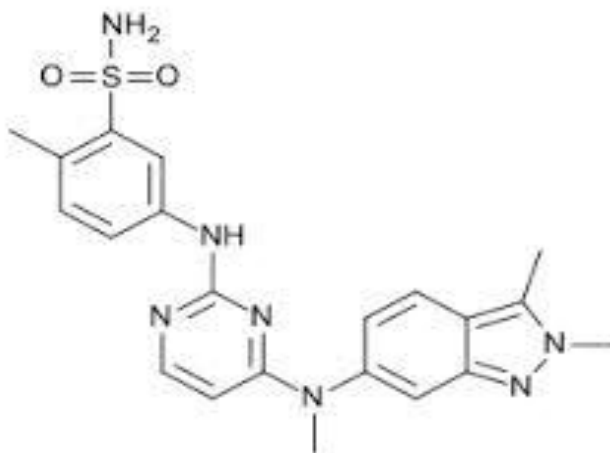


Figura 3. Estructura química de pazopanib



2.3.2 Farmacodinámica

Inhibe tres tipos del Receptor del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGFR): VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3, dos subtipos del Receptor del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGFR): PDGFR- α y PDGFR- β de las células endoteliales, del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) -1 y -2, del receptor de citoquinas (Kit), del receptor de interleucina-2 de células T inducible de quinasa (ITK), leucocitos específicos de la proteína tirosin-quinasa (Lck) y del receptor de tirosin-quinasa glicoproteína de transmembrana (c-FMS). Esta acción resulta en una inhibición de la angiogénesis por disminución de la vía de activación que implica a la proliferación celular, la supervivencia celular, la permeabilidad vascular y la migración celular.^{10, 11}

Los receptores de tirosin-quinasa actúan produciendo la inactivación del gen Von Hippel-Lindau (VHL), un gen supresor de tumores que codifica una proteína reguladora de la transcripción del VEGFR y PDGFR, así como los receptores de otras proteínas inducibles mediante hipoxia. La inactivación parcial o completa del gen VHL conduce a la sobreexpresión de los ligandos mencionados, que inducen la angiogénesis tumoral y la actividad autocrina de las células implicadas. La actividad de Pazopanib es ejercida por una acción antiproliferativa sobre las células endoteliales y, por consiguiente, una inhibición de la angiogénesis tumoral.¹⁰

2.3.3 Farmacocinética^{10, 12}

-Absorción: Se absorbe por vía oral con un tiempo medio para alcanzar la concentración máxima de 2 a 4 horas después de su administración. La administración de una tableta (400 mg) triturada aumenta el área bajo la curva (ABC) en un 46% y la concentración máxima (C máx) aproximadamente dos veces y el tiempo máximo de absorción ($t_{\text{máx}_{\text{abs}}}$) en aproximadamente 2 horas en comparación con la administración de una tableta entera. Por otro lado, debido a este potencial aumento de la exposición, las tabletas de



pazopanib no deben ser trituradas. La exposición sistémica a pazopanib se incrementa cuando se administra con alimentos.

-Distribución: La unión de pazopanib a proteínas plasmáticas humanas *in vivo* es mayor al 99% y es sustrato de la glicoproteína-P y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

-Metabolismo: Los estudios *in vitro* han demostrado que pazopanib se metaboliza por el CYP3A4 con una contribución menor del CYP1A2 y CYP2C8. Los metabolitos son de 10 a 20 veces menos activos.

-Eliminación: pazopanib tiene una vida media de 30.9 horas tras la administración de la dosis recomendada de 800 mg. Su eliminación es principalmente a través de las heces, la eliminación renal representa menos de 4% de la dosis administrada.

2.3.4 Contraindicaciones de uso ⁹

-Población pediátrica: No está recomendado su uso en menores de 18 años debido a la falta de datos de seguridad y eficacia en esta población.

-Insuficiencia renal: En pacientes con $CrCl \geq 30$ mL/min no se requiere ajuste de dosis. En pacientes con $CrCl \leq 30$ mL/min se recomienda precaución por no existir experiencia en este grupo de población.

-Insuficiencia hepática: Leve (elevación de ALT o aumento de bilirrubina hasta 1,5 veces el LSN): 800 mg/día. Moderada (aumento de bilirrubina de 1,5-3 veces el LSN): se recomienda dosis de 200 mg/día. Grave: contraindicado

-Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años): Datos limitados aunque no se observó diferencias clínicamente significativas de seguridad entre pacientes ≥ 65 años e individuos jóvenes.



2.3.5 Reacciones adversas ¹³

a) Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos: Neutrocitopenia, trombocitopenia y linfocitopenia son poco frecuentes y casi nunca graves. Se han observado episodios trombóticos arteriales, que pueden ser mortales y episodios hemorrágicos mortales.

b) Náuseas, Vómitos y otros efectos gastrointestinales: La diarrea es poco frecuente, dolor abdominal de forma esporádica. Se han presentado algunos casos de perforación gastrointestinal, pero es poco frecuente.

c) Efectos mucocutáneos: Alteración del color del pelo (despigmentación), exantema esporádico de manos y pies y despigmentación cutánea poco frecuente.

d) Efectos inmunitarios y reacciones relacionadas con la infusión: No se han observado.

e) Otros efectos: Efectos sistémicos (cansancio, astenia y cefalea de forma esporádica y poco frecuente), hepatotoxicidad (aumento de ALT y AST frecuente, incremento de bilirrubina), cardiovasculares (hipertensión frecuente, taquicardia en entorchado y dolor torácico poco frecuentes), hipotiroidismo, hiponatremia, hipomagnesemia, hipofosfatemia y proteinuria.

2.3.6 Interacción medicamento-medicamento ^{14, 15}

Tabla 2. Interacciones teóricas de pazopanib con otros medicamentos

Medicamento implicado	Descripción de la interacción	Tipo de interacción	Recomendación
Amiodarona*	Incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT, aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de pointes y muerte súbita. Incremento de las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos, riesgo de hepatotoxicidad y otros efectos adversos.	Grave	Evitar combinación o evaluar riesgo beneficioso.



"Estudio farmacoeconómico de pazopanib y sunitinib en el tratamiento de cáncer renal"

Atazanavir	Incremento de las concentraciones plasmáticas de pazopanib y existe un riesgo de hepatotoxicidad	Grave	Evitar combinación o disminuir la dosis de pazopanib a 400 mg por día.
Barbitúricos	Disminución de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, disminuyendo su eficacia.	Grave	Evitar combinación o usar otra alternativa que sustituya a los barbitúricos.
Carbamazepina	Disminución de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, disminuyendo su eficacia.	Grave	Evitar combinación
Claritromicina*	Incremento de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, riesgo de prolongación del intervalo QT, riesgo de arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes, hepatotoxicidad fatal.	Grave	Evitar combinación o disminuir la dosis de pazopanib a 400 mg por día.
Cisaprida	Incremento de las concentraciones plasmáticas de la cisaprida, riesgo de prolongación del intervalo QT, presencia de arritmias cardíacas.	Grave	Contraindicado, no administrar de forma conjunta.
Dabrafenib	Disminución de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, disminuyendo su eficacia.	Grave	Evitar combinación
Darunavir	Incremento de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, riesgo de hepatotoxicidad y otros efectos adversos.	Grave	Monitorización del paciente para posible ajuste de dosis de pazopanib.
Dofetilide	Incremento de las concentraciones plasmáticas de dofetilide, riesgo de prolongación del intervalo QT, presencia de arritmias cardíacas.	Grave	Contraindicado, no administrar de forma conjunta



"Estudio farmacoeconómico de pazopanib y sunitinib en el tratamiento de cáncer renal "

Efavirenz	Disminución de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, disminuyendo su eficacia.	Grave	Evitar combinación
Enzalutamida	Disminución de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, disminuyendo su eficacia.	Grave	Evitar combinación
Fosamprenavir*	Incremento de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, riesgo de hepatotoxicidad y otros efectos adversos.	Grave	Evitar combinación o disminuir la dosis de pazopanib a 400 mg por día.
Isoniazida*	Disminución de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, disminuyendo su eficacia.	Grave	Monitorización del paciente para posible ajuste de dosis de pazopanib.
Lopinavir	Incremento de las concentraciones plasmáticas del pazopanib, riesgo de hepatotoxicidad y otros efectos adversos. Incrementa el riesgo de prolongación del intervalo QT, presencia de arritmias cardíacas.	Grave	Evitar combinación
Mifepristona	Incremento de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, riesgo de hepatotoxicidad, hipokalemia y otros efectos adversos. Incrementa el riesgo de prolongación del intervalo QT, presencia de arritmias cardíacas.	Grave	Evitar combinación
Nelfinavir	Incremento de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, riesgo de hepatotoxicidad y otros efectos adversos.	Grave	Evitar combinación o disminuir la dosis de pazopanib a 400 mg por día.
Nevirapine	Disminución de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, disminuyendo su eficacia.	Grave	Evitar combinación



"Estudio farmacoeconómico de pazopanib y sunitinib en el tratamiento de cáncer renal "

Pimozida	Incremento de las concentraciones plasmáticas de pimozida, riesgo de prolongación del intervalo QT, presencia de arritmias cardiacas.	Grave	Contraindicado, no administrar de forma conjunta.
Rifampicina	Disminución de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, disminuyendo su eficacia.	Grave	Evitar combinación
Tioridazina	Incremento de las concentraciones plasmáticas de tioridazina, riesgo de efectos adversos. Incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT, presencia de arritmias cardiacas.	Grave	Contraindicado, no administrar de forma conjunta
Tipranavir	Incremento de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, riesgo de hepatotoxicidad y otros efectos adversos.	Grave	Evitar combinación
Ácido acetilsalicílico*	Disminución de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, disminuyendo su eficacia.	Moderada	Evitar combinación
Alcaloides del ergot*	Incremento del riesgo de toxicidad por alcaloides del ergot, vasoespasmos e isquemia graves.	Moderada	Evitar combinación
Alcaloides de la vinca	Incremento de las concentraciones plasmáticas de alcaloides de la vinca, riesgo de efectos adversos.	Moderada	Evitar combinación
Alfentanil*	Incremento de las concentraciones plasmáticas de alfentanil, riesgo de depresión del Sistema Nervioso Central (SNC) y sistema respiratorio, retraso de la recuperación de la anestesia por alfentanil.	Moderada	Evitar combinación
Aluminio (Hidróxido)*	Reducción de la exposición sistémica a pazopanib.	Moderada	Tomar la dosis de pazopanib dos horas antes de administrar el hidróxido de aluminio.



Amlodipino*	Incremento del riesgo de hipotensión, efectos bloqueadores de los canales de calcio, elevación de transaminasas y bilirrubina. Incremento del riesgo de miopatias y rabdomiolisis.	Moderada	Evitar combinación
Aprepitant*	Puede incrementar o disminuir las concentraciones plasmáticas de pazopanib, cuando incrementan las concentraciones, incrementa el riesgo de hepatotoxicidad. Por otro lado, al disminuir las concentraciones, disminuye la eficacia del pazopanib.	Moderada	Monitorización del paciente para posible ajuste de dosis de pazopanib.
Asepino	Incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT, presencia de arritmias cardíacas.	Moderada	Evitar combinación, y en caso de ser necesario se debe realizar un monitoreo detallado del paciente
Atorvastatina*	Incremento del riesgo de hipotensión, efectos bloqueadores de los canales de calcio. Incremento del riesgo de miopatias y rabdomiolisis.	Moderada	Evitar combinación
Azitromicina*	Prolongación del intervalo QT, incrementando el riesgo de arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes y muerte súbita.	Moderada	Monitorización del paciente
Bedaquilina	Incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT, presencia de arritmias cardíacas.	Moderada	Evitar combinación
Benzodiazepinas*	Incremento de las concentraciones plasmáticas de las benzodiazepinas, riesgo de depresión del SNC y otros efectos adversos.	Moderada	Evitar combinación



"Estudio farmacoeconómico de pazopanib y sunitinib en el tratamiento de cáncer renal"

Bexarotene	Disminución de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, disminuyendo su eficacia.	Moderada	Evitar combinación
Boceprevir	Incremento de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, riesgo de hepatotoxicidad y otros efectos adversos.	Moderada	Evitar combinación o disminuir la dosis de pazopanib a 400 mg por día.
Bortezomib	Incremento de las concentraciones plasmáticas de bortezomib, riesgo de toxicidad.	Moderada	Evitar combinación
Bosentan	Disminución de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, disminuyendo su eficacia.	Moderada	Evitar combinación
Bupivacaina	Incremento de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, riesgo de toxicidad.	Moderada	Evitar combinación
Cabazitaxel	Incremento de las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel, riesgo de toxicidad.	Moderada	Evitar combinación
Ciclosporina*	Incremento de las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos, riesgo de hepatotoxicidad y otros efectos adversos.	Moderada	Evitar combinación
Cloranfenicol*	Incremento de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, riesgo de hepatotoxicidad y otros efectos adversos.	Moderada	Monitorización del paciente para posible ajuste de dosis de pazopanib.
Cloroquina	Incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT, presencia de arritmias cardiacas incluyendo torsade de pointes y muerte subita. Disturbios electrolíticos como hipopotasemia e hipomagnesemia.	Moderada	Monitorización del paciente



"Estudio farmacoeconómico de pazopanib y sunitinib en el tratamiento de cáncer renal"

Colchicina	Incremento de las concentraciones plasmáticas de colchicina, riesgo de toxicidad. Inducción de miopatías, rabdiomiolisis y otras toxicidades fatales.	Moderada	Evitar combinación
Conivaptan	Incremento de las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos, riesgo de hepatotoxicidad y otros efectos adversos.	Moderada	Evitar combinación o disminuir la dosis de pazopanib a 400 mg por día.
Crizotinib	Incremento de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, riesgo de prolongación del intervalo QT, presencia de arritmias cardíacas.	Moderada	Monitorización del paciente
Deferasirox*	Disminución de las concentraciones plasmáticas de pazopanib disminuyendo su eficacia.	Moderada	Monitorización del paciente
Degarilex	Incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT, presencia de arritmias cardíacas.	Moderada	Evitar combinación
Delavirdine	Incremento de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, riesgo de hepatotoxicidad y otros efectos adversos.	Moderada	Evitar combinación o disminuir la dosis de pazopanib a 400 mg por día.
Disopiramida	Incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT, presencia de arritmias cardíacas.	Moderada	Evitar combinación o evaluar riesgo-beneficio.
Docetaxel*	Incremento de las concentraciones plasmáticas de docetaxel, presencia de efectos adversos.	Moderada	Evitar combinación
Dolasetrón*	Incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT, presencia de arritmias cardíacas.	Moderada	Evitar combinación
Doxazosin	Incremento de las concentraciones plasmáticas de doxazosin, riesgo de efectos adversos.	Moderada	Evitar combinación



"Estudio farmacoeconómico de pazopanib y sunitinib en el tratamiento de cáncer renal "

Efedrina	Incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT, presencia de arritmias cardiacas.	Moderada	Evaluar riesgo-beneficio
Eletriptan	Incremento de las concentraciones plasmáticas de eletriptan, riesgo de efectos adversos.	Moderada	Evitar combinación
Eplerenone	Incremento de las concentraciones plasmáticas de eplerenone, riesgo de hiperpotasemia, arritmias cardiacas graves y otros efectos adversos.	Moderada	Evitar combinación
Etravirina	Disminución de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, disminuyendo su eficacia.	Moderada	Evitar combinación o usar una alternativa que sustituya a la etravirina.
Everolimus	Incremento de las concentraciones plasmáticas de everolimus, riesgo de efectos adversos.	Moderada	Evitar combinación o monitorizar niveles de everolimus
Difenilhidantoína *	Disminución de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, disminuyendo su eficacia.	Moderada	Contraindicado en uso crónico, evitar combinación o usar otra alternativa que sustituya la fenitoína.
Fentanilo*	Incremento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo, riesgo severo de prolongación de la depresión de los sistemas nervioso y respiratorio, y otros efectos adversos.	Moderada	Evitar combinación
Flecainida	Incremento de las concentraciones plasmáticas de flecainida, riesgo de prolongación del intervalo QT, presencia de arritmias cardiacas.	Moderada	Evitar combinación
Fluvastatin	Incremento de las concentraciones plasmáticas de fluvastatin, riesgo de miopatías y rabdomiolisis.	Moderada	Evitar combinación



"Estudio farmacoeconómico de pazopanib y sunitinib en el tratamiento de cáncer renal "

Fluvoxamina	Incremento de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, riesgo de hepatotoxicidad y otros efectos adversos.	Moderada	Evitar combinación o disminuir dosis de pazopanib a 400 mg por día.
Griseofulvina*	Disminución de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, disminuyendo su eficacia.	Moderada	Contraindicado para uso crónico, evitar combinación o usar otra alternativa que sustituya la griseofulvina.
Haloperidol*	Incremento de las concentraciones plasmáticas de haloperidol, riesgo de toxicidad. Incremento en el riesgo de prolongación del intervalo QT, presencia de arritmias cardíacas.	Moderada	Evitar combinación
Ifosfamida*	Disminución de las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de la ifosfamida, disminución de su eficacia y riesgo de neurotoxicidad.	Moderada	Evitar combinación
Iloperidona	Incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y presencia de arritmias cardíacas.	Moderada	Evitar combinación o usar otra alternativa que sustituya la iloperidona.
Imatinib*	Incremento de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, riesgo de hepatotoxicidad y otros efectos adversos.	Moderada	Evitar combinación o disminuir la dosis de pazopanib a 400 mg por día.
Itraconazol*	Incremento de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, riesgo de hepatotoxicidad y otros efectos adversos.	Moderada	Evitar combinación o disminuir la dosis de pazopanib a 400mg por día.



"Estudio farmacoeconómico de pazopanib y sunitinib en el tratamiento de cáncer renal "

Ketoconazol*	Incremento de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, riesgo de hepatotoxicidad y otros efectos adversos.	Moderada	Evitar combinación o disminuir la dosis de pazopanib a 400 mg por día.
Metadona	Incremento de las concentraciones plasmáticas de metadona, riesgo de toxicidad. Incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y presencia de arritmias cardíacas.	Moderada	Evitar combinación
Niacina (lovastatina)	Incremento de las concentraciones plasmáticas de lovastatina, riesgo de miopatías y rabiomiolisis.	Moderada	Evitar combinación
Nilotinib*	Incremento de las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos, riesgo de hepatotoxicidad y otros efectos adversos. Incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y presencia de arritmias cardíacas.	Moderada	Evitar combinación
Oxcarbazepina	Disminución de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, disminuyendo su eficacia.	Moderada	Contraindicado en uso crónico, evitar combinación o usar otra alternativa que sustituya la oxcarbazepina.
Paracetamol (acetaminofen)*	Incremento de las concentraciones plasmáticas de tramadol, riesgo de convulsiones y otros efectos adversos. Disminución de los metabolitos activos disminuyendo su eficacia analgésica.	Moderada	Evitar combinación
Pioglitazona	Incremento de las concentraciones plasmáticas de pioglitazona, riesgo de hipoglucemia y otros efectos adversos.	Moderada	Evitar combinación



Quinidina	Incremento de las concentraciones plasmáticas de quinidina, riesgo de prolongación del intervalo QT y presencia de arritmias cardíacas.	Moderada	Evitar combinación
Quinina	Incremento de las concentraciones plasmáticas de quinina, riesgo de prolongación del intervalo QT y presencia de arritmias cardíacas.	Moderada	Evitar combinación
Sildenafil*	Incremento de las concentraciones plasmáticas de sildenafil, riesgo de efectos adversos.	Moderada	Evitar combinación
Sirolimus	Incremento de las concentraciones plasmáticas de sirolimus, riesgo de toxicidad.	Moderada	Evitar combinación
Sunitinib	Incremento de las concentraciones plasmáticas de Sunitinib, riesgo de toxicidad. Incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y presencia de arritmias cardíacas.	Moderada	Evitar combinación
Tacrolimus	Incremento de las concentraciones plasmáticas de tacrolimus, riesgo de toxicidad. Incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y presencia de arritmias cardíacas.	Moderada	Evitar combinación
Telitromicina	Incremento de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, riesgo de hepatotoxicidad y otros efectos adversos. Incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y presencia de arritmias cardíacas.	Moderada	Evitar combinación o disminuir la dosis de pazopanib a 400 mg por día.
Temsirolimus	Incremento de las concentraciones plasmáticas de temsirolimus, riesgo de toxicidad.	Moderada	Evitar combinación



Teofilina	Incremento de las concentraciones plasmáticas de teofilina, riesgo de toxicidad.	Moderada	Evitar combinación
Tolbutamida	Incremento de las concentraciones plasmáticas de tolbutamida, riesgo de hipoglucemia y otros efectos adversos.	Moderada	Evitar combinación
Topiramato	Disminución de las concentraciones plasmáticas de pazopanib disminuyendo su eficacia.	Moderada	Evitar combinación o usar otra alternativa, especialmente con dosis de topiramato mayores a 200 mg por día.
Tramadol*	Incremento de las concentraciones plasmáticas de tramadol, riesgo de convulsiones y otros efectos adversos. Disminución de los metabolitos activos disminuyendo su eficacia analgésica.	Moderada	Evitar combinación
Voriconazol*	Incremento de las concentraciones plasmáticas de pazopanib, riesgo de hepatotoxicidad y otros efectos adversos. Incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y presencia de arritmias cardíacas.	Moderada	Evitar combinación o disminuir la dosis de pazopanib a 400 mg por día.

*Principales medicamentos que pueden ser utilizados en conjunto con pazopanib para tratar el cáncer renal, contrarrestar reacciones adversas provocadas por el uso de pazopanib o tratar enfermedades debidas al empobrecimiento del sistema inmune y/o enfermedades crónico-degenerativas.



2.3.7 Interacciones medicamento-alimento y medicamento-producto natural ^{14, 15}

Tabla 3. Interacciones teóricas de la administración de pazopanib con alimentos o en combinación con productos naturales

Alimento o producto natural implicado	Descripción de la interacción	Recomendación
Toronja (jugo)	Puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib, potenciando la actividad de dicho fármaco.	Evitar la administración conjunta.
Cáscara sagrada	Puede causar la pérdida de electrolitos y aumentar el riesgo de arritmia ventricular, incluyendo torsade de pointes, y prolongación del intervalo QT.	Evitar la administración conjunta.

2.3.8 Interacción medicamento-pruebas de laboratorio

No hay datos aun reportados en la literatura.

2.3.9 Indicaciones y posología

Tratamiento de primera línea aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para pacientes con carcinoma de células renales avanzado que han recibido tratamiento previo con citoquinas para la enfermedad avanzada. ¹²

La pauta posológica habitual es:

1. 800 mg/día, vía oral, sin alimentos.
2. 200 mg/día, vía oral, sin alimentos, si hay afectación hepática moderada.
3. 400 mg o menos por día, vía oral, si no puede evitarse los inhibidores potentes del CYP3A4, ya que se metaboliza principalmente por enzimas.

La tasa de respuesta global es del 30% y la supervivencia sin progresión es de 11.1 meses.¹⁰



2.3.10 Presentación y costos

- Nombre Genérico: Pazopanib
- Nombre comercial: Votrient® de Glaxo Smith Kline
- Presentación farmacéutica: Tabletas de 400 mg, frasco con 60 tabletas
- Costo por frasco: \$ 20 452.92
- Costo unitario: \$ 340.882
- Posología por día: 800 mg (2 tabletas)
- Dosis máxima por día: 800 mg
- Esquema de tratamiento:¹⁶ 800 mg cada 24 horas en ciclos de 28 días con un máximo de 24 ciclos
- Días de tratamiento (mensual): 28 días
- Costo por tratamiento (día): \$ 681.764
- Costo por tratamiento (mensual): \$ 19 089.392
- Costo por tratamiento (anual): \$ 248 162.096

2.4 Monografía de sunitinib

2.4.1 Estructura química y nombre comercial

El L-malato de sunitinib (Figura 4) es un inhibidor competitivo del ATP. Es un inhibidor selectivo y potente de ciertas proteínas tirosin-quinasa como los Receptores de los Factores de Crecimiento Endoteliales (VEGFR) y los Factores de Crecimiento derivado de las Plaquetas (PDGFR). Se comercializa bajo el nombre de Sutent®, y es fabricado por Pfizer.^{13, 17}

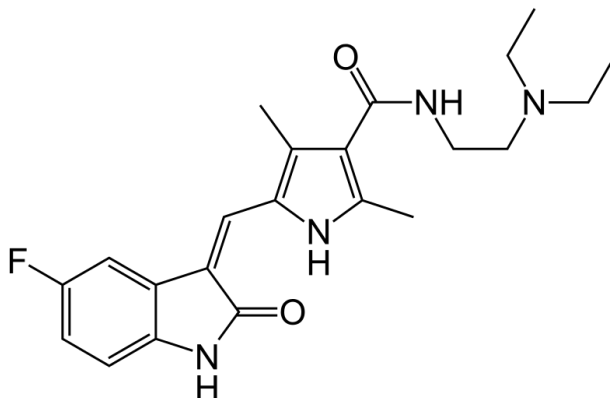


Figura 4. Estructura química de sunitinib

2.4.2 Farmacodinámica

El mecanismo de acción del sunitinib se basa en la inhibición de múltiples Receptores de Tirosin-quinasa (RTK), entre ellos receptores PDGFR, receptores VEGFR y varias formas del receptor del Factor de hemocitoblastos activados por mutación, con la consiguiente inhibición de células tumorales que expresan RTK diana no regulados y angiogénica tumoral, es metabolizado principalmente por el alelo enzimático del sistema citocromo P450, P3A4. Al ser capaz de inhibir el VEGFR y el PDGFR, el sunitinib posee un efecto inhibitor más fuerte sobre las células implicadas en la angiogénica que los fármacos que actúan sólo sobre el VEGFR. ¹³

2.4.3 Farmacocinética ¹⁸

-Absorción: Se observan las concentraciones máximas (C_{max}) de 6 a 12 horas (T_{max}) después de administrar la dosis. Los alimentos no tienen efecto sobre la biodisponibilidad de sunitinib.

-Distribución: La unión de sunitinib y su metabolito activo principal a proteínas plasmáticas humanas en los ensayos *in vitro* fue del 95% y del 90%, respectivamente, sin ninguna dependencia aparente de la concentración. El volumen aparente de distribución (V_d) para



sunitinib es elevado (2230 litros aproximadamente), lo que indica que se distribuye a los tejidos.

-*Metabolismo*: Estudios *in vitro* indican que sunitinib no induce ni inhibe las enzimas principales del CYP, incluido el CYP3A4.

-*Biotransformación*: Se metaboliza principalmente por CYP3A4, enzima del citocromo P450, que origina su metabolito activo principal, el cual es biotransformado aún más por el CYP3A4.

-*Eliminación*: Se excreta principalmente a través de las heces (61%), siendo la eliminación renal del fármaco y sus metabolitos del 16% de la dosis administrada. El aclaramiento renal total (Cl_T) es de 34-62 L/h aproximadamente.

2.4.4 Contraindicaciones de uso ¹⁹

-Población pediátrica: No se han confirmado la seguridad y la eficacia de sunitinib en los pacientes pediátricos.

-Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años): No se observaron diferencias significativas en la seguridad ni la eficacia entre los pacientes jóvenes y los de edad avanzada.

-Insuficiencia hepática: No se han llevado a cabo estudios clínicos en pacientes con deterioro de la función hepática.

-Insuficiencia renal: No se han llevado a cabo estudios clínicos en pacientes con deterioro de la función renal.

2.4.5 Reacciones adversas ¹³

a) Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos: La mielosupresión y la linfocitopenia son frecuentes pero no de grado elevado. De forma esporádica, sangrado con posible hemorragia relacionada con el tumor. Los episodios tromboembólicos venosos son poco frecuentes.



b) Náuseas, Vómitos y otros efectos gastrointestinales: Suele aparecer diarrea, náuseas, vómito, anorexia y dolor abdominal. Complicaciones digestivas mortales poco frecuentes, incluida la perforación.

c) Efectos mucocutáneos: La estomatitis es frecuente, al igual que la alteración de la coloración cutánea. Esporádicamente, aparecen erupción y exantema de manos y pies. La alopecia es poco frecuente.

d) Efectos inmunitarios y reacciones relacionadas con la infusión: No se han observado.

e) Otros efectos: De forma esporádica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, astenia, cefalea, artralgias, mialgias, dolor bucal, dolor lumbar, tos, disnea, hipopotasemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipernatremia, hiperpotasemia y edema.

2.4.6 Interacción medicamento-medicamento ^{15, 20}

Tabla 4. Interacciones teóricas de sunitinib con medicamentos

Medicamento implicado	Descripción de la interacción	Tipo de interacción	Recomendación
Ácido ibandronico	Riesgo potencial de osteonecrosis maxilar.	Grave	Evitar combinación
Ácido zeledronico*	Riesgo potencial de osteonecrosis maxilar.	Grave	Evitar combinación
Amiodarona*	Prolongación del intervalo QT y otros efectos cardiacos.	Grave	Evitar combinación o en caso de ser indispensable realizar un seguimiento detallado del paciente.
Amisulprida	Prolongación del intervalo QT y otros efectos cardiacos.	Grave	Evitar combinación o en caso de ser indispensable realizar un seguimiento detallado del paciente.



"Estudio farmacoeconómico de pazopanib y sunitinib en el tratamiento de cáncer renal"

Arsénico (trióxido)	Prolongación del intervalo QT y otros efectos cardiacos.	Grave	Evitar combinación o en caso de ser indispensable realizar un seguimiento detallado del paciente.
Artemetero	Prolongación del intervalo QT provocando un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de pointes.	Grave	Evitar combinación o en caso de ser indispensable realizar un seguimiento detallado del paciente.
Astemizol	Prolongación del intervalo QT provocando un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de pointes.	Grave	Evitar combinación o en caso de ser indispensable realizar un seguimiento detallado del paciente.
Bevacizumab	Presencia de anemia hemolítica microangiopática.	Grave	Evitar combinación
Bexarotere	Puede ocasionar toxicidad pancreática potenciando el riesgo de pancreatitis, elevación de triglicéridos y colesterol total, disminución de colesterol HDL.	Grave	Evitar combinación
Boceprevir	Incremento de las concentraciones plasmáticas de sunitinib, aumentando sus toxicidad.	Grave	Evitar combinación
Carbamazepina	Disminución de las concentraciones plasmáticas de sunitinib disminuyendo su eficacia.	Grave	Evitar combinación o usar una alternativa que sustituya la carbamazepina.
Cisaprida	Prolongación del intervalo QT provocando un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de pointes.	Grave	Evitar combinación o en caso de ser indispensable realizar un seguimiento detallado del paciente.



"Estudio farmacoeconómico de pazopanib y sunitinib en el tratamiento de cáncer renal "

Citalopram	Prolongación del intervalo QT provocando un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de pointes.	Grave	Evitar combinación o en caso de ser indispensable realizar un seguimiento detallado del paciente.
Claritromicina*	Incremento de las concentraciones plasmáticas de sunitinib, incrementando su toxicidad.	Grave	Evitar combinación o usar una alternativa que sustituya la claritromicina.
Dasatinib	Prolongación del intervalo QT provocando un aumento del riesgo de aparición de Torsade de pointes.	Grave	Evitar combinación
Dexametasona*	Disminución de las concentraciones plasmáticas de sunitinib disminuyendo su eficacia.	Grave	Evitar combinación o usar una alternativa que sustituya la dexametasona.
Dextrometorfano*	Prolongación del intervalo QT, riesgo de arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes.	Grave	Evitar combinación
Difenilhidantoína*	Disminución de las concentraciones plasmáticas de sunitinib disminuyendo su eficacia.	Grave	Evitar combinación o usar una alternativa que sustituya la difenilhidantoína.
Dolasetrón*	Prolongación del intervalo QT, riesgo de arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes, hipopotasemia e hipomagnesemia.	Grave	Evitar combinación
Eritromicina*	Incremento de las concentraciones plasmáticas de sunitinib, incrementando su toxicidad.	Grave	Evitar combinación o usar una alternativa que sustituya la eritromicina.



"Estudio farmacoeconómico de pazopanib y sunitinib en el tratamiento de cáncer renal "

Escitalopram	Prolongación del intervalo QT provocando un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de pointes.	Grave	Precaución a la administración y si es indispensable realizar un seguimiento detallado del paciente.
Etilfenilmalonilurea *	Disminución de las concentraciones plasmáticas de sunitinib disminuyendo su eficacia.	Grave	Evitar combinación o usar una alternativa que sustituya la etilfenilmalonilurea.
Feniletilbarbitúrico	Disminución de las concentraciones plasmáticas de sunitinib disminuyendo su eficacia.	Grave	Evitar combinación o usar una alternativa que sustituya al feniletilenbarbiturico.
Fenitoína*	Disminución de las concentraciones plasmáticas de sunitinib disminuyendo su eficacia.	Grave	Evitar combinación o usar una alternativa que sustituya a la fenitoína.
Fenobarbital	Disminución de las concentraciones plasmáticas de sunitinib disminuyendo su eficacia.	Grave	Evitar combinación o usar una alternativa que sustituya al fenobarbital.
Haloperidol*	Incremento en el riesgo de arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes, Prolongación del intervalo QT, hipopotasemia, hipomagnesemia.	Grave	Evitar combinación
Indinavir	Incremento de las concentraciones plasmáticas de sunitinib, incrementando su toxicidad.	Grave	Evitar combinación o usar una alternativa que sustituya al indinavir.
Itraconazol*	Incremento de las concentraciones plasmáticas de sunitinib, incrementando su toxicidad.	Grave	Evitar combinación o usar una alternativa que sustituya al itraconazol.
Ketoconazol*	Incremento de las concentraciones plasmáticas de sunitinib, incrementando su toxicidad.	Grave	Evitar combinación



“Estudio farmacoeconómico de pazopanib y sunitinib en el tratamiento de cáncer renal ”

Pamidronato	Riesgo potencial de osteonecrosis maxilar.	Grave	Evitar combinación
Quinidina	Incremento en el riesgo de arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes, prolongación del intervalo QT, hipopotasemia, hipomagnesemia.	Grave	Evitar combinación
Rifampicina	Disminución de las concentraciones plasmáticas de sunitinib disminuyendo su eficacia.	Grave	Evitar combinación o usar una alternativa.
Ritonavir	Incremento de las concentraciones plasmáticas de sunitinib, incrementando su toxicidad.	Grave	Evitar combinación o usar una alternativa que sustituya al ritonavir.
Tiludronato disódico	Riesgo potencial de osteonecrosis maxilar.	Grave	Evitar combinación
Ziprasidona	Prolongación del intervalo QT, incremento del riesgo de arritmias cardíacas incluyendo torsade de pointes.	Grave	Evitar combinación
Ácido acetilsalicílico*	Incremento en el riesgo de arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes, Prolongación del intervalo QT, hipopotasemia, hipomagnesemia.	Moderada	Monitorización del paciente
Adenosina	Prolongación del intervalo QT, aumento del riesgo de arritmias, incluyendo torsade de pointes.	Moderada	Evitar combinación o en caso de ser indispensable realizar un seguimiento detallado del paciente.
Aluminio (Hidróxido)*	Incremento en el riesgo de arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes, Prolongación del intervalo QT, hipopotasemia, hipomagnesemia.	Moderada	Monitorización del paciente



"Estudio farmacoeconómico de pazopanib y sunitinib en el tratamiento de cáncer renal "

Amprenavir	Incremento de las concentraciones plasmáticas de sunitinib, incrementando el riesgo de arritmias ventriculares y prolongación del intervalo QT.	Moderada	Usar otra alternativa que sustituya al amprenavir o disminuir la dosis de sunitinib a 37.5 mg por día.
Atenelol*	Efectos aditivos del atenelol, prolongación de los intervalos PR y QT, mayor riesgo de trastornos de la conducción y bloqueo auriculoventricular, disminución de la frecuencia cardíaca y presencia de arritmias.	Moderada	Evitar combinación o en caso de ser indispensable realizar un seguimiento detallado del paciente.
Atropina*	Disminución de las concentraciones plasmáticas de sunitinib, disminuyendo su eficacia.	Moderada	Usar una alternativa terapéutica que sustituya la atropina o aumentar la dosis de sunitinib a un máximo de 87.5 mg por día.
Azitromicina*	Prolongación del intervalo QT, incremento del riesgo de arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes y muerte súbita.	Moderada	Monitorización del paciente
Bisoprolol	Prolongación del intervalo PR, presencia de arritmias auroventriculares.	Moderada	Evitar combinación
Calcio (carbonato)*	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes, prolongación del intervalo QT.	Moderada	Monitorización del paciente
Daunorrubicina	Prolongación del intervalo QT, riesgo de arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes	Moderada	Monitorización del paciente



Digoxina*	Prolongación del intervalo PR, presencia de arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes.	Moderada	Monitorización del paciente
Diltiazem	Prolongación del intervalo PR, presencia de arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes.	Moderada	Monitorización del paciente
Enalapril*	Prolongación del intervalo PR, presencia de arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes.	Moderada	Monitorización del paciente
Enoxaparina*	Inducción del riesgo de sangrado, hemorragia severa, hemoptisis y epistaxis.	Moderada	Control de signos clínicos y de laboratorio del sangrado, incluyendo hemograma completo.
Fluconazol*	Incremento en el riesgo de arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes, Prolongación del intervalo QT, hipopotasemia, hipomagnesemia.	Moderada	Evitar combinación
Fluticasona/ salmeterol*	Incremento en el riesgo de arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes, Prolongación del intervalo QT, hipopotasemia, hipomagnesemia.	Moderada	Evitar combinación
Granisetron*	Incremento en el riesgo de arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes, Prolongación del intervalo QT, hipopotasemia, hipomagnesemia.	Moderada	Monitorización del paciente
Heparina*	Inducción del riesgo de sangrado, hemorragia severa, hemoptisis y epistaxis.	Moderada	Control de signos clínicos y de laboratorio del sangrado, incluyendo hemograma completo.



"Estudio farmacoeconómico de pazopanib y sunitinib en el tratamiento de cáncer renal"

Lactulosa*	Incremento en el riesgo de arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes, Prolongación del intervalo QT, hipopotasemia, hipomagnesemia.	Moderada	Monitorización del paciente
Magnesio (Hidróxido)*	Incremento en el riesgo de arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes, Prolongación del intervalo QT, hipopotasemia, hipomagnesemia.	Moderada	Monitorización del paciente
Metoprolol*	Prolongación del intervalo PR, presencia de arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes.	Moderada	Monitorización del paciente
Oxcarbazepina	Disminución de las concentraciones plasmáticas de sunitinib, disminuyendo su eficacia.	Moderada	Reemplazar la oxcarbazepina con otra alternativa terapéutica, ó bien, aumentar la dosis de sunitinib a un máximo de 87.5 mg por día.
Paracetamol (acetaminofen)*	Incremento en el riesgo de arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes, Prolongación del intervalo QT, hipopotasemia, hipomagnesemia.	Moderada	Monitorización del paciente
Pentobarbital	Disminución de las concentraciones plasmáticas de sunitinib disminuyendo su eficacia.	Moderada	Reemplazar el pentobarbital con otra alternativa terapéutica, ó bien, aumentar la dosis de sunitinib a un máximo de 87.5 mg por día.
Propranolol*	Prolongación del intervalo PR, presencia de arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes.	Moderada	Monitorización del paciente



Rivaroxaban*	Inducción del riesgo de sangrado, hemorragia severa, hemoptisis y epistaxis.	Moderada	Control de signos clínicos y de laboratorio del sangrado, incluyendo hemograma completo.
Salbutamol/ ipratropio*	Prolongación dosis-dependiente del intervalo QT, presencia de arritmias cardiacas incluyendo torsade de pointes y muerte súbita, y pérdida de potasio.	Moderada	Evitar combinación
Tamoxifeno	Incremento en el riesgo de arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes, prolongación del intervalo QT, hipopotasemia, hipomagnesemia.	Moderada	Monitorización del paciente
Verapamilo	Prolongación del intervalo PR, arritmias ventriculares, incluyendo torsade de pointes.	Moderada	Monitorización del paciente
Trimetoprim/ sulfametoxazol*	Prolongación del intervalo PR, presencia de arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes.	Leve	Monitorización del paciente

*Principales medicamentos que pueden ser utilizados en conjunto con sunitinib para tratar el cáncer renal, contrarrestar reacciones adversas provocadas por el uso de sunitinib, tratar enfermedades debidas al empobrecimiento del sistema inmune y/o enfermedades crónico-degenerativas.



2.4.7 Interacción medicamento-alimento y productos naturales ¹⁵

Tabla 5. Interacciones teóricas de la administración de sunitinib con alimentos o en combinación con productos naturales

Alimento o producto natural implicado	Descripción de la interacción	Recomendación
Toronja (jugo)	Puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib, potenciando la actividad de dicho fármaco.	Evitar la administración conjunta.
Hierba de San Juan	Puede disminuir los niveles plasmáticos de sunitinib, disminuyendo la eficacia de de dicho fármaco.	Evitar la administración conjunta.
Cáscara sagrada	Puede causar la pérdida de electrolitos y aumentar el riesgo de arritmia ventricular, incluyendo torsade de pointes, y prolongación del intervalo QT.	Evitar la administración conjunta.

2.4.8 Interacción medicamento-prueba de laboratorio ²¹

Tabla 6. Interacciones teóricas de sunitinib con pruebas de laboratorio

Parámetro evaluado en la prueba	Alteración del resultado
Hematológico	-Leucopenia -Neutropenia -Trombocitopenia -Linfocitopenia
Químico	-Incremento de ALT -Incremento de AST -Incremento y/o disminución de glucosa -Incremento de bilirrubina total -Disminución de fósforo -Disminución de calcio -Incremento de potasio -Incremento de creatinina -Disminución de magnesio



2.4.9 Indicaciones y posología ¹³

Indicado principalmente para el tratamiento de:

1. Tumores del estroma gastrointestinal que han avanzado durante un tratamiento previo con imatinib o en pacientes que muestran intolerancia a este fármaco.
2. Carcinoma de células renales avanzado.
3. Tumores neuroendocrinos del páncreas.
4. Angiosarcoma.
5. Carcinoma tiroideo metastásico papilar, medular, folicular y de células de Hürtle.

La pauta de administración habitual es 50 mg/día, vía oral durante 4 semanas seguidas de descanso de 2 semanas, con reducciones o aumentos incrementales de la dosis (125 mg/día) según la tolerancia. Se han comunicado tasas de respuesta parcial de hasta 40% con una mediana hasta la progresión de la enfermedad superior a 8 meses. La supervivencia global con el tratamiento de primera línea con sunitinib es de 26.4 meses.

2.4.10 Presentación y costos

- Nombre Genérico: sunitinib
- Nombre comercial: Sutent® de Pfizer
- Presentación Farmacéutica: Cápsulas de 12.5 mg, caja con 28 cápsulas
- Costo por caja: \$ 10 427.20
- Costo unitario: \$ 372.4
- Posología por día: 50 mg (4 cápsulas)
- Dosis máxima por día: 75 mg
- Esquema de tratamiento: 50 mg/día durante cuatro semanas seguidas de descanso de dos semanas.
- Días de tratamiento (mensual): 28 días
- Costo por tratamiento (día): \$ 1 489.6
- Costo por tratamiento (mensual): \$ 41 708.8
- Costo por tratamiento (anual): \$ 333 670.4



2.5 Farmacoeconomía

La consideración de los aspectos económicos en el campo de la salud tiene cada vez más importancia porque en la actualidad el gasto de medicamentos es cada vez mayor, por lo que hay que hacer un uso más eficiente de los recursos con los que se cuenta. Los médicos y farmacéuticos constituyen un porcentaje muy pequeño de la población y tienen un papel clave en el uso de dichos recursos, sin embargo por las decisiones que toman en el cuidado de los pacientes mueven un porcentaje importante del recurso monetario disponible para el sector salud. Por lo tanto, se tiene una doble tarea, asegurar un buen cuidado de los pacientes y el correcto uso de los recursos sanitarios. Para ello se puede hacer uso de herramientas de economía aplicadas a la farmacia y la clínica de los pacientes.²²

La Farmacoeconomía es un término que se utiliza para describir la evaluación económica de los medicamentos, es decir, la aplicación de los métodos y principios de la economía a la terapia farmacológica de un paciente y a los servicios relacionados con la distribución de atención farmacéutica.^{22, 23}

La evaluación económica se centra en la identificación, medida y valoración de los efectos de varios medicamentos que tienen relación directa con el bienestar del individuo. Es un análisis comparativo de las acciones alternativas tanto en términos de costos o efectos sobre los recursos monetarios como de efectos sobre la salud. El objetivo que se pretende con las evaluaciones económicas es ayudar a hacer elecciones racionales sobre distintas alternativas de medicamentos.²²

Las evaluaciones económicas ayudan a hacer una selección racional de los medicamentos, para esto se emplean dos criterios:²⁴

a) *Criterios Primarios*: evalúan la eficacia y seguridad del medicamento, es una relación riesgo-beneficio.



b) *Criterios Secundarios*: evalúan la conveniencia en los costos de tratamiento del medicamento en cuestión. Es una relación costo-efectividad o costo-beneficio.

Para que exista una evaluación económica completa tienen que cumplirse dos condiciones: que se comparen dos o más alternativas, y que se comparen tanto los efectos sobre los recursos (costos) como los efectos sobre la salud, por lo que se distinguen dos tipos de evaluaciones:

- 1) Evaluaciones parciales: en ella se analiza sólo una alternativa, o bien, varias alternativas valorando únicamente los efectos sobre los recursos (costos) o los efectos sobre la salud.
- 2) Evaluaciones económicas completas: comparan varias alternativas en términos de efectos sobre la salud y sobre los recursos. Se distinguen cuatro tipos de evaluaciones económicas completas: Análisis de minimización de costos, costo-efectividad, costo-utilidad, costo-beneficio. Cada una de ellas difiere entre si existen o no diferencias entre las alternativas en los efectos sobre la salud y la forma de medirlos. (Tabla 7).²²

Tabla 7. Diferencias entre los tipos de evaluaciones económicas completas²²

Tipo de evaluación económica completa	Efectos sobre la salud		Efectos sobre los recursos
	Iguales en alternativas	Unidades de medición	Unidades de medición
Minimización de costos	Sí	-----	Monetarias
Costo-efectividad	No	De efectividad	Monetarias
Costo-utilidad	No	De efectividad corregida por calidad de vida	Monetarias
Costo-beneficio	No	Monetarias	Monetarias

Toda evaluación económica consta de las siguientes etapas:²²



- a) Formulación de la pregunta. Perspectiva desde la que se hace el estudio. Horizonte temporal. Población: consiste en formular la pregunta que se pretende resolver con la evaluación económica. Las perspectivas más frecuentes son el hospital o institución, el sistema sanitario y la población; es importante que ésta quede determinada porque estudios con distinta perspectiva no se pueden comparar. De la misma forma, es necesario fijar el horizonte temporal del análisis, el periodo durante el cual se van a valorar los efectos sobre la salud y recursos de las alternativas. Se debe considerar todo el tiempo en que se pudieran ver efectos, pero en la práctica se reduce el horizonte temporal por no existir información relativa a los efectos a largo plazo de los tratamientos.
- b) Elección de alternativas de tratamiento: toda evaluación económica es una comparación entre opciones o cursos de acción que se derivan de elegir dichas opciones. La selección de alternativas puede basarse en la experiencia personal, en el consenso de un grupo o en la búsqueda bibliográfica. Para que el análisis de decisión sea útil se tienen que dar dos condiciones; que haya al menos dos alternativas y que exista una incertidumbre acerca de las consecuencias de las mismas, para facilitar esta labor una herramienta útil son los árboles de decisión. El árbol de decisión es un método de representar y comparar los resultados esperados de cada alternativa. Éste se crea de izquierda a derecha. Las ramas representan las alternativas. Los nodos pueden ser de decisión (cuadrados), de probabilidad (círculos) o de resultados (triángulos o rectángulos). La secuencia de los nodos de izquierda a derecha normalmente sigue la secuencia temporal de los hechos. En la evaluación económica y por tanto en el árbol de decisión se debe especificar los efectos relevantes del curso de acontecimientos que se producirán como consecuencia de elegir cada una de las opciones seleccionadas. Para facilitar el análisis de datos se recomienda que de cada nódulo salgan solamente dos ramas.



c) Identificación, medida y valoración de los efectos: el primer paso es identificar los efectos tanto sobre la salud como sobre los recursos, después medirlos o cuantificarlos y por último valorarlos, que significa transformarlos en las unidades en las que se vaya a trabajar y que dependerá por tanto del tipo de evaluación económica que se realice. Los efectos se miden o se cuantifican en las unidades propias de la naturaleza de cada efecto. La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es el valor asignado a la duración de la vida, modificado por la oportunidad social, la percepción, el estado funcional y la disminución provocadas por una enfermedad accidente, o tratamiento. Existen diferentes métodos para medir la calidad de vida; medidas generales, específicas y de preferencia. En evaluaciones económicas interesan las medidas de preferencia puesto que en éstas se valora la calidad de vida con un solo valor que es lo que se necesita para ajustar los años de vida ganados por la calidad de vida reflejados numéricamente en un valor de entre 0 (representa el peor escenario, la muerte) y 1 (representa el mejor escenario, "vida perfecta" o salud perfecta"). Cada estado de salud tiene un valor entre 0 y 1. Existen dos tipos de métodos para el cálculo de las preferencias:

1. *Métodos indirectos de estimación de preferencias*: se valora el estado de salud de un paciente mediante un cuestionario para tener una idea descriptiva de su estado de salud y mediante una fórmula se transforma el estado de salud como un valor numérico. Algunos ejemplos de métodos indirectos son: Healt Utilities Index, Quality of Well-Being, EuroQol. Son cuestionarios que describen atributos en distintos niveles de funcionalidad o ítems, al agrupar un nivel de cada dimensión se obtiene un estado de salud, a continuación se debe asignar un valor relativo a los distintos estados de salud posibles. Existen otros métodos para estimar la calidad de vida de los pacientes tal como el Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ¹⁰³, que se basa en la identificación de los grados de reacción adversa presentados por los pacientes para comparar la calidad de vida durante cada tratamiento.



2. *Métodos directos de estimación de preferencias:* existen diferentes métodos como lo son el juego estándar, equivalencia temporal, la escala de categorías o escala visual analógica, la estimación de la magnitud y la equivalencia de personas. Los tres primeros son los más utilizados.

Para valorar los efectos en unidades monetarias se utilizan distintos métodos entre los cuales destacan el enfoque de capital humano (CH) y la disponibilidad a pagar (DAP). El primero valora monetariamente el tiempo con salud en función de la producción de las personas. Mientras que la DAP valora la vida y la salud en base a la cantidad de dinero que los individuos están dispuestos a pagar por una cierta o probable mejora.

En el análisis de costo-beneficio se deben tomar en cuenta si el beneficio neto (diferencia entre los beneficios de ambas alternativas) es superior a los costos netos (diferencia entre los costos de ambas alternativas), puesto que esto incrementará el bienestar global de la sociedad.²²

En México, desde Febrero 2003 es obligatorio presentar estudios farmacoeconómicos para la inclusión de medicamentos en el cuadro básico nacional.²⁵



3. ANTECEDENTES

Sternberg y Davis (2010) realizaron un estudio pivote de fase III, multicentrico, de doble ciego con 435 pacientes randomizados, en el que se comprobó que la eficacia de pazopanib como tratamiento de carcinoma de células renales era la misma que la presentada por sunitinib, medicamento de primera línea para la misma patología y que había sido el medicamento más utilizado hasta la fecha en dicho tratamiento.²⁶

En el 2012 Glaxo Smith Kline (GSK) anunció que el estudio pivote de Fase III COMPARZ (COMParing the efficacy and sAfety and toleRability of paZopanib vs. sunitinib; Comparación de eficacia, seguridad y tolerabilidad de pazopanib vs. sunitinib) cumplió con la variable primaria, es decir, pazopanib demostró no inferioridad frente a sunitinib en términos de supervivencia libre de progresión.²⁷

La mayoría de los estudios que se han realizado sobre la comparación entre sunitinib y pazopanib son basados en la evaluación de su eficacia y no se han encontrado diferencias significativas en cuanto al efecto terapéutico esperado.

Por otro lado, los estudios farmacoeconómicos entre ambos medicamentos son muy reducidos. En uno de ellos realizado en Bilbao, España (2012), se analizó el impacto presupuestario de la introducción de pazopanib como terapia de primera línea en el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado (CCRa) frente a sunitinib y se encontró que el costo total anual por paciente con pazopanib era un 17.96% inferior a sunitinib.²⁸

Sunitinib y pazopanib son ambos medicamentos de primera línea dirigidos al tratamiento del carcinoma renal metastásico de la célula. Sunitinib se ha considerado como el patrón de referencia, aunque los juicios no-seleccionados al azar sugieren una eficacia similar con el pazopanib, y menos incidencia de algunos efectos secundarios encontrados en los pacientes.^{11, 29}



"Estudio farmacoeconómico de pazopanib y sunitinib en el tratamiento de cáncer renal "

De la misma forma también se encuentran estudios de eficacia de estos fármacos comparados contra placebo en donde comprueban que tienen el efecto farmacológico para el que fueron desarrollados.^{18, 30}



4. JUSTIFICACIÓN

La selección de una opción terapéutica basada en análisis múltiples de evaluaciones económicas de costos, beneficios, y efectividad de distintas alternativas terapéuticas supone un mayor alcance respecto a otros tipos de criterios utilizados para una evaluación farmacoeconómica.

Las perspectivas de supervivencia de los pacientes con cáncer renal dependen del tratamiento farmacológico y estadio del tumor. Tanto pazopanib como sunitinib han demostrado eficacia en el tratamiento de esta patología, sin embargo debido a los costos que estas terapias suponen en el paciente oncológico se debe encontrar la mejor alternativa que alcance los efectos terapéuticos deseados y que al mismo tiempo disminuya tanto los gastos económicos directos (propios del costo de tratamiento con el medicamento) como indirectos (derivados de las reacciones adversas que los mismos producen).

En el Centro Oncológico Estatal del ISSEMyM, se tienen dos alternativas de uso para el tratamiento del cáncer renal, pazopanib y sunitinib, sin embargo, tras la necesidad de reestructurar su cuadro básico de medicamentos, se requiere de una evaluación farmacoeconómica de estos medicamentos basados en la observación de la efectividad que sus pacientes han mostrado a lo largo de su tratamiento.

Cabe mencionar que en este estudio se contempla la efectividad del tratamiento tanto en aspecto de salud como en el aspecto monetario que lleva consigo, puesto que durante la terapia farmacológica del paciente se tienen constantes gastos por reacciones adversas y hospitalizaciones derivados de los medicamentos analizados, lo que implica el uso de segundos medicamentos para tratar y contrarrestar esta situación, lo que incrementa el costo neto del tratamiento.

Debido al constante incremento de gastos por tratamiento de cada paciente del Centro Oncológico Estatal del ISSEMyM se pretende encontrar la mejor alternativa farmacológica



"Estudio farmacoeconómico de pazopanib y sunitinib en el tratamiento de cáncer renal"

que minimice los costos de la terapia pero que a la par logre un efecto terapéutico deseado.

El presente trabajo pretende aportar una idea más clara de los costos, beneficios y efectividad que dichos medicamentos (sunitinib y pazopanib) ofrecen durante su empleo en la terapia farmacológica contra el cáncer renal dentro del instituto antes mencionado. Esta investigación podrá servir de herramienta que ayude en la selección de empleo de alguna de las alternativas mencionadas, y que al mismo tiempo sirva como sustento para valorar su posible inclusión en el Cuadro Básico de Medicamentos del Centro Oncológico Estatal del ISSEMyM 2015-2016.



5. OBJETIVO GENERAL

Evaluar farmacoeconómicamente a través de análisis mixtos de dos alternativas terapéuticas empleadas en el tratamiento de cáncer renal, pazopanib y sunitinib, para valorar su posible inclusión en el Cuadro Básico de Medicamentos del Centro Oncológico Estatal del ISSEMyM 2015-2016.



5.1 Objetivos específicos

- Evaluar la relación costo-beneficio entre dos alternativas terapéuticas, pazopanib y sunitinib, utilizados en el tratamiento de cáncer renal en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM.
- Evaluar la relación costo-efectividad entre dos alternativas terapéuticas, pazopanib y sunitinib, utilizados en el tratamiento de cáncer renal en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM.



6. DISEÑO METODOLÓGICO

6.1 Análisis costo-beneficio

- *Tipo de Estudio:* Retrospectivo.
- *Método empleado:* Árbol de decisión.
- *Número de pacientes:* 6
- *Criterios de inclusión:*
 - I. Cáncer renal avanzado y/o metastático.
 - II. Histología de células claras.
 - III. Edad ≥ 45
- *Criterios de exclusión:*
 - I. Tratamiento previo con fármacos diana a los receptores VEGF o PDGF.
 - II. Metástasis a SNC.
 - III. Antecedentes de trombosis venosa en los últimos seis meses anteriores al inicio de tratamiento.

El procedimiento para realizar el análisis costo beneficio se describe en la figura 5.

6.2 Análisis costo-efectividad

- *Tipo de estudio:* Retrospectivo.
- *Método empleado:* Método CTCAE.¹⁰³
- *Número de pacientes:* 6
- *Criterios de inclusión:*
 - IV. Cáncer renal avanzado y/o metastático.
 - V. Histología de células claras.
 - VI. Edad ≥ 45
- *Criterios de exclusión:*
 - IV. Tratamiento previo con fármacos diana a los receptores VEGF o PDGF.
 - V. Metástasis a SNC.



- VI. Antecedentes de trombosis venosa en los últimos seis meses anteriores al inicio de tratamiento.

Procedimiento para realizar el análisis costo-efectividad:

- 1) Analizar la totalidad de pacientes con cáncer que acudieron al Centro Oncológico Estatal ISSEMyM, en el periodo de Agosto de 2011 a Agosto de 2013.
- 2) Seleccionar los pacientes con cáncer renal, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.
- 3) Seleccionar los pacientes con tratamientos de pazopanib y sunitinib.
- 4) Realizar un análisis de las reacciones adversas presentadas por paciente en cada tratamiento, mediante el análisis de sus expedientes clínicos.
- 5) Clasificar cada reacción adversa dentro de los grados 1, 2, 3, 4 o 5 de acuerdo a los criterios del CTCAE.¹⁰³
- 6) Realizar la comparación entre los grados de reacción adversa presentados por los pacientes de ambos tratamientos.
- 7) Comparar los estadios clínicos del cáncer renal de cada paciente para determinar si se encuentran el mismo nivel de gravedad.
- 8) Comparar el tamaño del tumor renal de cada paciente al inicio del tratamiento y a un determinado tiempo de su uso (1 mes) para establecer si el medicamento es o no efectivo.
- 9) Comparar el tamaño de los tumores en otros órganos (en caso de haber metástasis) al inicio del tratamiento y a un determinado tiempo de su uso (1 mes).
- 10) Conjuntar la información obtenida en los pasos 6, 10 y 11, así como el costo obtenido en el análisis costo-beneficio para determinar que medicamento es más efectivo a un menor costo.



“Estudio farmacoeconómico de pazopanib y sunitinib en el tratamiento de cáncer renal”

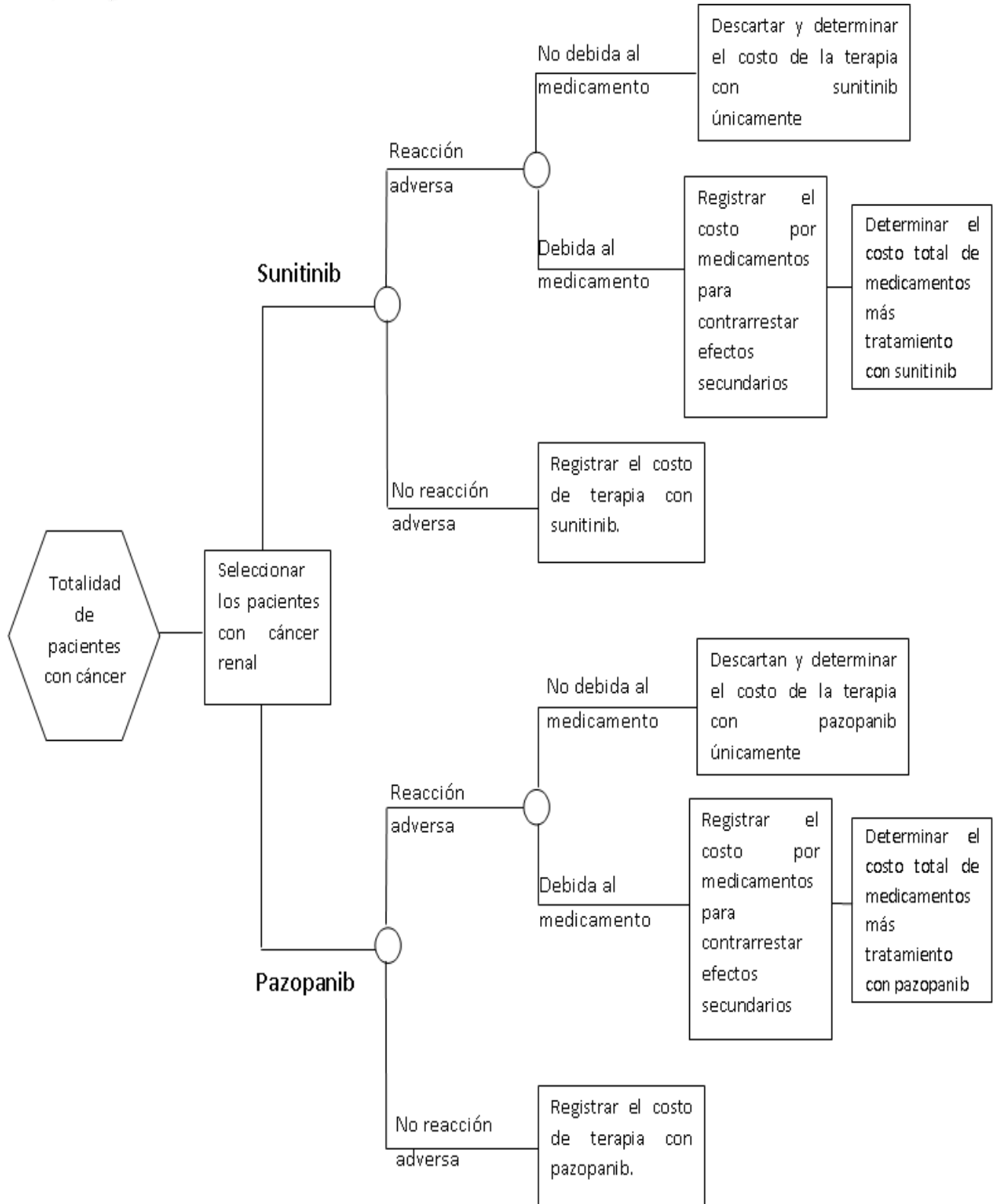


Figura 5. Árbol de decisión para análisis costo-beneficio ²²



7. RESULTADOS

De la totalidad de pacientes con cáncer que son atendidos por el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM, únicamente se presentaron seis casos de cáncer renal en un periodo de 2 años (Agosto de 2011 a Agosto de 2013) los cuales se encontraban en estadio IV de la enfermedad, tres casos son tratados con pazopanib y tres casos con sunitinib, por lo que los resultados son representativos únicamente a nivel intrahospitalario.

7.1 Análisis costo-beneficio

Tabla 8. Esquema de tratamiento de pacientes con pazopanib y efectos secundarios observados

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3
Esquema de tratamiento	400 mg/24 h de forma continua y 800 mg/24 h de forma continua	400 mg/24 h de forma continua y 200 mg/24 h de forma continua	800 mg/24 h de forma continua
Fecha de inicio de tratamiento	06/Junio/2012	23/Abril/2012	29/Octubre/2012
Fecha de término de tratamiento	25/Enero/2013	08/Febrero/2013	20/Mayo/2013
Duración total (días) de tratamiento con el medicamento	197	176	236
Reacciones adversas observadas	Aumento en las concentraciones de Bilirrubina, astenia grado 1, epigastralgia severa, afección dermatológica en manos y pies, hiperemia en región perianal,	Diarrea grado 1, 2 y 3, náusea grado 1, astenia grado 1 y 2, mucositis grado 1 y 2, artralgias en extremidades inferiores grado 1, hipopigmentación de piel y cabello,	Disgueusia grado 1, hipersensibilidad en la lengua, dolor-cólico anal, náusea grado 1, mucositis grado 1, proctitis grado 1, hipopigmentación del cabello



	hemorroide externa grado 1, elevación de transaminasas, náuseas grado 1.	dolor lumbar, gastritis grado 1, proctitis grado 1, pérdida del sabor, dolor ocular.	grado 1, alopecia grado 1, astenia grado 2, adinamia, diarrea grado 1 y 2, distensión abdominal grado 1, hipopigmentación generalizada de la piel, equimosis en miembros pélvicos, epigastralgia, embolia, trombosis venosa.
Reacciones adversas asociadas al medicamento en estudio ¹³	Elevación de bilirrubina y transaminasas, astenia grado 1, afección dermatológica en manos y pies, epigastralgia severa, náuseas grado 1.	Diarrea grado 1, 2 y 3, náusea grado 1, astenia grado 1 y 2, mucositis grado 1 y 2, hipopigmentación de piel y cabello, gastritis grado 1.	Náusea grado 1, mucositis grado 1, hipopigmentación del cabello grado 1, astenia grado 2, adinamia, diarrea grado 1 y 2, distensión abdominal grado 1, hipopigmentación generalizada de la piel, epigastralgia, trombosis venosa.
Terapia farmacológica de ayuda	-Pivalato de Fluocortolona y cincocaína (tópico, 1 g/12h por 7 días). -Zinc y Lanolina (tópico, 2 mg/8h por 7 días). -Ranitidina (oral, 150 mg/12h por 14 días).	-Loperamida (Oral, 2 mg/6h por 35 días). -Benzafibrato (Oral, 200 mg/12h). -Alopurinol (Oral, 150 mg/24h). -Atorvastatina (Oral, 20 mg/24h por las noches por 60 días). -Ácido glicirretínico/ Polivinilpirrolidona (Enjuagues orales, 15 mL/8h por 5 días). -Diclofenaco sódico (Oral, 2 g/12h por 14 días). -Ketorolaco (Oral, 10 mg/8h por 7 días). -Ketorolaco (Intravenosa, 30 mg/24h por 3 días).	-Loratadina (Oral, 10 mg/12h por 10 días). -Metoclopramida (Oral, 10 mg/8h por 14 días). -Ácido glicirretínico/ Polivinilpirrolidona (Enjuagues orales, 15 mL/8h por 7 días). -Pivalato de Fluocortolona y cincocaína (tópico, 2 g/24h por 10 días). -Senósidos A-B (Oral, 364 mg/24h por 10 días). -Ranitidina (Oral, 150 mg/12h por 90 días). -Trimebutina (Oral, 200 mg/12h



		<p>-Omeprazol (Oral, 20 mg/24h por 30 días).</p> <p>-Dexametasona/ Neomicina (Oftálmico, 0.1 mL/8h por 7 días).</p> <p>-Furosemida (Oral, 20 mg/12h por 60 días)</p> <p>-Metformina (Oral, 850 mg/24h por 60 días).</p>	<p>por 90 días).</p> <p>-Loperamida (Oral, 2 mg/6h por 20 días).</p>
<p>Terapia farmacológica de ayuda asociada al uso del medicamento en estudio</p>	<p>-Ranitidina (oral, 150 mg/12h por 14 días).</p>	<p>-Loperamida (Oral, 2 mg/6h por 35 días).</p> <p>-Alopurinol (Oral, 150 mg/24h por 5 días)</p> <p>-Ácido glicirretínico/ Polivinilpirrolidona (Oral, 15 mL/8h por 5 días).</p> <p>-Omeprazol (Oral, 20 mg/24h por 30 días).</p>	<p>-Metoclopramida (Oral, 10 mg/8h por 14 días).</p> <p>-Ácido glicirretínico/ Polivinilpirrolidona (Enjuagues orales, 15 mL/8h por 7 días).</p> <p>-Ranitidina (Oral, 150 mg/12h por 90 días).</p> <p>-Trimebutina (Oral, 200 mg/12h por 90 días).</p> <p>-Loperamida (Oral, 2 mg/6h por 20 días).</p>
<p>Observaciones</p>	<p>Se hacen varias modificaciones de dosis de entre 400 mg/24h y 800 mg/24h, en los intervalos de dosificación y constantes suspensiones por toxicidad (efectos secundarios) asociados a su uso.</p>	<p>Se redujo la dosis de 400 mg/24h a 200 mg/24h durante el segundo ciclo de tratamiento por toxicidad presentada, a partir del tercer ciclo se continúa con la misma dosis.</p>	<p>Presento adecuada tolerancia a la dosis del tratamiento, por lo que se continuó de esta forma. Sin embargo, el día 20/Mayo/2013 se suspende tratamiento debido a la toxicidad presentada. Se encuentra en búsqueda de otra alternativa terapéutica.</p>



Observación hasta el momento	Se suspende definitivamente el tratamiento con pazopanib debido a la elevación de transaminasas y bilirrubina el día 28/Enero/2013	El día 01/Abril/2013 se observó la respuesta máxima y toxicidad moderada a pazopanib por lo que se cambia de tratamiento a averolimus.	Se suspende tratamiento el día 20/Mayo/2013 debido a la toxicidad asociada y se encuentra en búsqueda de otra terapia alternativa.
------------------------------	--	--	--

Debido a la toxicidad presentada por pazopanib se toman medidas alternativas, en el caso del paciente 1 se decide cambiar de terapia farmacológica a sorafenib. Al suspender el tratamiento del paciente 2 se cambia de alternativa terapéutica a averolimus. Sin embargo, tras la suspensión de pazopanib en el paciente 3 se desconoce si se cambió de terapia o no continuo en tratamiento.

Tabla 9. Esquema de tratamiento de pacientes con sunitinib y efectos secundarios observados

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3
Esquema de tratamiento	50 mg/24 h por 28 días y 37.5 mg/24 h por 28 días	50 mg/24 h por 28 días y 37.5 mg/24 h por 28 días	50 mg/24 h por 28 días y 37.5 mg/24 h por 28 días
Fecha de inicio de tratamiento	25/Febrero/2013	10/Agosto/2011	08/Agosto/2011
Fecha de término de tratamiento	21/Septiembre/2013	21/Diciembre/2012	20/Febrero/2012
Duración total (días) de tratamiento con el medicamento	139	237	112
Reacciones adversas observadas	Astenia grado 1 y 3, somnolencia, hiporexia grado 3, dermatitis (ampollas)	Dolor urente, hipopigmentación de piel grado 2, mucositis grado 1 y 2, astenia grado 2, síndrome de mano-	Dolor e inflamación abdominal, mucositis grado 2 y 3, astenia, deshidratación grado 1 y 3,



	eritematosas diseminadas no confluentes), neuropatía periférica sensitiva en manos, mucositis grado 1 y 2, dolor al evacuar, proctitis con traza de sangrado grado 1, disgueusia, prurito en manos, epistaxis, ardor en mucosas, tos intermitente, melena intermitente, eritrodisestesias grado 2, ulceración bucal, tenesmo rectal, diarrea grado 1, dolor en manos y pies, parestesias en ambos pies.	pie grado 1, hipotiroidismo, palidez de tegumentos, nicturia, prostatismo, astenia grado 1 y 2, hemorragia gingival ocasional, tos con expectoración, dolor de fosa renal izquierda, disgueusia, irritabilidad, parestesia, rash cutáneo grado 1, hipertensión arterial, trombosis arterial pulmonar, edema de extremidad inferior derecha.	hipertrigliceridemia grado 3, hipercolesterolemia grado 3, aumento de ácido úrico, eritema generalizado, náuseas grado 1, 2 y 3, diarrea grado 2, despigmentación generalizada, síndrome de mano-pie grado 3, anorexia grado 2, alteración de la función tiroidea, hiporexia, adinamia, hipertensión arterial.
Reacciones adversas asociadas al medicamento en estudio	Astenia grado 1 y 3, dermatitis (ampollas eritematosas diseminadas no confluentes), neuropatía periférica sensitiva en manos, mucositis grado 1 y 2, prurito y dolor en manos, epistaxis, ardor en mucosas, tos intermitente, eritrodisestesias grado 2 (síndrome mano-pie), ulceración bucal, diarrea grado 1.	Hipopigmentación de piel grado 2, mucositis grado 1 y 2, astenia grado 2, síndrome de mano-pie grado 1, hipotiroidismo, astenia grado 1 y 2, dolor de fosa renal izquierda, tos con expectoración, rash cutáneo grado 1, hipertensión arterial, trombosis arterial pulmonar, edema de extremidad inferior derecha.	Dolor e inflamación abdominal, mucositis grado 2 y 3, astenia, eritema generalizado, náuseas grado 1, 2 y 3, diarrea grado 2, despigmentación generalizada, síndrome de mano-pie grado 3, anorexia grado 2, alteración de la función tiroidea, hipertensión arterial.
Terapia farmacológica de ayuda	-Aceite de almendras dulces (Tópico, 5 mL/8h por 120 días). -Ácido glicirretínico/ polivinilpirrolidona/ Hialuronato de sodio (Oral, 15 mL/8h por 20	-Ibuprofeno (Oral, 400 mg/12h por 7 días) -Tramadol (Oral, 10 gotas, 0.5 mL/8h por 7 días). -Gabapentina (Oral, 300 mg/12h por	-Furosemida (Oral, 20 mg/12h por 90 días). -Metoclopramida (Oral, 10 mg/8h por 15 días). -Bencidamida (Oral, 20 mL/6h



<p>días). -Lactulosa (Oral, 10 mL/24h por 70 días). -Omeprazol (Oral, 20 mg/24h por 104 días). -Diclofenaco sódico (Tópico, 10 mL/12h por 30 días). -Tramadol (Oral, 50 mg/12h por 90 días). -Cinitaprida (Oral, 1 mg/8h por 20 días)</p>	<p>7 días) -Levotiroxima (Oral, 100 µg/24h por 261 días). -Propranolol (Oral, 10 mg/12h por 42 días) -Loratadina (Oral, 10 mg/12h por 5 días). -Ácido glicirretínico/ polivinilpirrolidona/ Hialuronato de sodio (Oral, 15 mL/8h por 7 días). -Diclofenaco potásico (Oral, 50 mg/12 por 21 días). -Espironolactona (Oral, 160 mg/24h por 120 días). -Furosemida (Oral, 40 mg/24h por 120 días). -Ruscus aculeatus/ hisperidina/ ácido ascórbico (Oral, 150 mg/12h por 90 días). -Rivaroxaban (Oral, 10 mg/12h por 90 días) -Aceite de almendras dulces (Tópico, 1 mL/8h por 90 días). -Pentoxifilina (Oral, 400 mg/24h por 45 días). -Losartan (Oral, 50 mg/12h por 24 días). -Ranitidina (Oral, 150 mg/12h por 30 días). -Ácido acetilsalicílico (Oral, 100</p>	<p>por 30 días). -Glutamina (Oral, 15 mg/24h por 30 días). -Gemfibrozilo (Oral, 600 mg/12h por 60 días). -Alopurinol (Oral, 300 mg/24h por 30 días, cada tercer día). -Hidroclorotiazida (Oral, 12.5 mg/24h por 30 días).</p>
---	--	---



		<p>mg/24h por 60 días).</p> <p>-Propafenona (Oral, 150 mg/12h por 60 días).</p> <p>-Tamsulosina (Oral, 0.4 mg/24h por 30 días).</p>	
<p>Terapia farmacológica de ayuda asociada al uso del medicamento en estudio</p>	<p>-Aceite de almendras dulces (Tópico, 5 mL/8h por 120 días).</p> <p>-Ácido glicirretínico/ polivinilpirrolidona/ Hialuronato de sodio (Oral, 15 mL/8h por 20 días).</p> <p>-Omeprazol (Oral, 20 mg/24h por 104 días).</p> <p>-Diclofenaco sódico (Tópico, 10 mL/12h por 30 días).</p> <p>-Tramadol (Oral, 50 mg/12h por 90 días).</p>	<p>-Levotiroxina (Oral, 100 µg/24h por 261 días).</p> <p>-Propranolol (Oral, 10 mg/12h por 42 días)</p> <p>-Loratadina (Oral, 10 mg/12h por 5 días).</p> <p>-Ácido glicirretínico/ polivinilpirrolidona/ Hialuronato de sodio (Oral, 15 mL/8h por 7 días).</p> <p>-Diclofenaco potásico (Oral, 50 mg/12 por 21 días).</p> <p>-Rivaroxaban (Oral, 10 mg/12h por 90 días)</p> <p>-Aceite de almendras dulces (Tópico, 1 mL/8h por 90 días).</p> <p>-Losartan (Oral, 50 mg/12h por 24 días).</p> <p>-Ranitidina (Oral, 150 mg/12h por 30 días).</p>	<p>-Metoclopramida (Oral, 10 mg/8h por 15 días).</p> <p>-Bencidamida (Oral, 20 mL/6h por 30 días).</p> <p>-Hidroclorotiazida (Oral, 12.5 mg/24h por 30 días).</p>
<p>Observaciones</p>	<p>El primer ciclo se suspendió el día 08/Marzo/2013 por toxicidad asociada a su uso. Durante el tercer ciclo (27/Mayo/2013 a 26/Junio/2013) se disminuye la</p>	<p>Durante el tratamiento estuvo presentando varios efectos secundarios, lo cual influyó en un aumento de la terapia farmacológica de ayuda y por consiguiente mayor costo durante el tratamiento.</p>	<p>El tratamiento inicio con esquema de 50 mg/24h por 28 días, sin embargo, se hizo un reajuste de dosis a 37.5 mg/24h debido a los efectos secundarios presentados, con la finalidad de</p>



	<p>dosis a 37.5 mg/24h por 4 semanas, suspendiéndose el día 13/Junio/2013 por toxicidad y se observa mejoría tras su suspensión. Se disminuye la dosis del esquema a 37.5 mg/24h durante algunos ciclos debido a la toxicidad presentada.</p>	<p>Se suspendió el tratamiento a partir del 6^{to} ciclo durante 48 días y posteriormente se reinició el tratamiento. Después del noveno ciclo se vuelve a suspender Sunitinib durante 2 meses debido a desabasto en la farmacia. Se disminuye la dosis del esquema a 37.5mg c/24h durante algunos ciclos debido a la toxicidad presentada.</p>	<p>mantener una tolerabilidad de la terapia.</p>
<p>Observación hasta el momento</p>	<p>Hasta el día 21/Septiembre/2013 continúa en tratamiento con sunitinib.</p>	<p>Se suspende el tratamiento a base de sunitinib el día 05/Julio/2013 debido a la toxicidad asociada.</p>	<p>Se suspende el día 20/Febrero/2012 por toxicidad asociada al medicamento y se busca una alternativa terapéutica.</p>

Debido a la toxicidad presentada por pazopanib se toman medidas alternativas, en el caso del paciente 2 tras la suspensión de sunitinib se desconoce si se continuó con otra alternativa. Para el paciente 3 se suspende el tratamiento debido a las reacciones adversas presentadas y se cambia a sorafenib. Por otro lado, el paciente 1 continúa con la terapia a base de sunitinib pues la toxicidad presentada cesa al suspender el tratamiento y posteriormente se reinicia.



Tabla 10. Costo de tratamiento por paciente con pazopanib

	PACIENTE 1		PACIENTE 2		PACIENTE 3
Esquema de tratamiento	400 mg/24 h de forma continua	800 mg/24 h de forma continua	400 mg/24 h de forma continua	200 mg c/24 h de forma continua	800 mg/24 h de forma continua
Duración (días) de tratamiento	146	51	148	28	236
Unidades utilizadas por día	1	2	1	0.5	2
Unidades utilizadas durante el tratamiento	146	102	148	14	472
Costo por unidad	\$ 340.882		\$ 340.882		\$ 340.882
Costo de tratamiento por día	\$ 340.882	\$ 681.764	\$ 340.882	\$ 170.441	\$ 681.764
Costo de tratamiento por días de uso	\$ 49 768.77	\$ 34 769.97	\$ 50 450.536	\$ 4 772.348	\$ 160 896.304
Costo de tratamiento total	\$ 84 538.736		\$ 55 222.884		\$ 160 896.304

Los costos de las terapias en los pacientes son variados debido a que no todos siguen el mismo esquema de tratamiento, como se observa en la tabla 10, el paciente 1 sigue una terapia a base de 400 mg/24h y 800 mg/24h, esta situación se debe a que la dosis se redujo por la toxicidad presentada. En el caso del paciente 2 encontramos la misma situación pero en un esquema de 400 mg/24h y 200 mg/24h. Por otro lado, en el paciente 3 que es el único que siguió el esquema de tratamiento según la literatura (800 mg/24h) tuvo un costo mayor a los otros dos. Los días de tratamiento son también un factor importante para explicar la diferencia entre los costos, pues a menores días de uso menor es el costo de la terapia.



Tabla 11. Costo de tratamiento por paciente con sunitinib

	PACIENTE 1		PACIENTE 2		PACIENTE 3	
Esquema de tratamiento	50 mg/24 h por 30 días	37.5 mg/24 h por 30 días	50 mg/24 h por 30 días	37.5 mg /24 h por 30 días	50 mg/24 h por 30 días	37.5 mg /24 h por 30 días
Duración (días) de tratamiento	121	18	152	85	56	56
Unidades utilizadas por día	4	3	4	3	4	3
Unidades utilizadas durante el tratamiento	484	54	608	255	224	168
Costo por unidad	\$ 372.4		\$ 372.4		\$ 372.4	
Costo de tratamiento por día	\$ 1 489.6	\$ 1 117.2	\$ 1 489.6	\$ 1 117.2	\$ 1 489.6	\$ 1 117.2
Costo de tratamiento por días de uso	\$ 180 241.6	\$20 109.6	\$226 419.2	\$ 94 962	\$ 83 417.6	\$ 62 563.2
Costo de tratamiento total	\$ 200 351.2		\$ 321 381.2		\$ 145 980.8	

Los costos de las terapias con sunitinib son muy variados. Esto se debe a la diferencia en días de uso (paciente 1; 121 días con una dosis de 50 mg/24h y 18 días a 37.5 mg/24h. Paciente 2; 152 días a 50 mg/24h y 85 días a 37.5 mg/24h. Paciente 3; 56 días a 50 mg/24h y 56 días a 37.5 mg/24h), puesto que el esquema de tratamiento (50 mg/24h y 37.5 mg/24h) en los tres pacientes es el mismo y la reducción de dosis se debe a la tolerabilidad del medicamento.



Tabla 12. Costo de tratamientos farmacológicos de ayuda por paciente por duración de tratamiento para pazopanib

PACIENTE 1							
Medicamento	Vía de administración	Dosis por día	Unidades utilizadas por día	Duración de tratamiento (días)	Total de unidades utilizadas durante el tratamiento	Costo unitario	Costo total por tratamiento
Ranitidina	Oral	300 mg	2	14	28	\$ 0.204	\$ 5.712
Costo total de la terapia farmacológica de ayuda							\$ 5.712
PACIENTE 2							
Medicamento	Vía de administración	Dosis por día	Unidades utilizadas por día	Duración de tratamiento (días)	Total de unidades utilizadas durante el tratamiento	Costo unitario	Costo total por tratamiento
Loperamida	Oral	8 mg	4	35	140	\$ 0.33	\$ 46.31
Alopurinol	Oral	150 mg	1	10	10	\$ 0.4175	\$ 4.175
Ácido glicirretínico/ polivinilpi rrolidona	Oral	45 mL	3	5	15	\$ 48.061	\$ 720.915
Omeprazol	Oral	20 mg	1	30	30	\$ 0.52	\$ 15.621
Costo total de la terapia farmacológica de ayuda							\$ 787.021
PACIENTE 3							
Medicamento	Vía de administración	Dosis por día	Unidades utilizadas por día	Duración de tratamiento (días)	Total de unidades utilizadas durante el tratamiento	Costo unitario	Costo total por tratamiento
Metoclopramida	Oral	30 mg	3	14	42	\$ 0.225	\$ 9.45
Ácido glicirretínico/ polivinilpirrolidona	Oral	45 mL	3	7	21	\$ 48.061	\$ 1 009.281
Ranitidina	Oral	300 mg	2	90	180	\$ 0.204	\$ 36.72
Trimebutina	Oral	400 mg	2	90	180	\$ 1.906	\$ 343.125
Loperamida	Oral	8 mg	4	20	80	\$ 0.33	\$ 26.4
Costo total de la terapia farmacológica de ayuda							\$ 1 424.976



Cada paciente presenta diferentes costos en la terapia farmacológica de ayuda lo que es claramente observado por los medicamentos recetados y ministrados para tratar las reacciones adversas ocasionadas por el empleo de pazopanib. Dichas reacciones son propias de la idiosincrasia de los pacientes y por lo tanto algunos de los medicamentos difieren en cada terapia.

Tabla 13. Costo de tratamientos farmacológicos de ayuda por paciente por duración de tratamiento para sunitinib

PACIENTE 1							
Medicamento	Vía de administración	Dosis por día	Unidad des utilizadas por día	Duración de tratamiento (días)	Total de unidades utilizadas durante el tratamiento	Costo unitario	Costo total por tratamiento
Aceite de almendras dulces	Tópico	15 mL	1 tubo (10 días)	120	12	\$ 82.49	\$ 989.88
Ácido glicirretínico/ polivinilpirrolidona/ Hialuronato de sodio	Oral	45 mL	3	20	60	\$ 48.061	\$ 2 883.66
Omeprazol	Oral	20 mg	1	104	104	\$ 0.52	\$ 54.08
Diclofenaco sódico	Tópico	10 mL	1 tubo (10 días)	30	3	\$ 27.5	\$ 82.5
Tramadol	Oral	50 mg	2	90	180	\$ 16.58	\$ 2 984.4
Costo total de la terapia farmacológica de ayuda							\$ 6 994.52
PACIENTE 2							
Medicamento	Vía de administración	Dosis por día	Unidades utilizadas por día	Duración de tratamiento (días)	Total de unidades utilizadas durante el tratamiento	Costo unitario	Costo total por tratamiento
Levotiroxina	Oral	100 mg	1	261	261	\$ 0.1362	\$ 35.548
Propranolol	Oral	20 mg	2	42	84	\$ 0.648	\$ 54.46
Loratadina	Oral	20 mg	2	5	10	\$ 0.458	\$ 4.58
Ácido glicirretínico/	Oral	45 mL	3	7	21	\$ 48.061	\$1 009.281



polivinilpirrolidona/ Hialuronato de sodio							
Diclofenaco potásico	Oral	100 mg	2	21	42	\$ 5.346	\$ 224.385
Rivaroxaban	Oral	20 mg	2	90	180	\$ 46.713	\$ 8 408.34
Aceite de almendras dulces	Tópico	3 mL	1 tubo (10 días)	90	9	\$ 82.49	\$ 742.41
Losartan	Oral	100 mg	2	24	48	\$ 1.068	\$ 51.248
Ranitidina	Oral	300 mg	2	30	60	\$ 0.204	\$ 12.24
Costo total de la terapia farmacológica de ayuda							\$ 10 542.492
PACIENTE 3							
Medicamento	Vía de administración	Dosis por día	Unidades utilizadas por día	Duración de tratamiento (días)	Total de unidades utilizadas durante el tratamiento	Costo unitario	Costo total por tratamiento
Metoclopramida	Oral	30 mg	3	15	45	\$ 0.225	\$ 10.125
Bencidamida	Oral	80 mL	1 frasco (4.5 días)	30	7	\$ 62.20	\$ 435.4
Hidroclorotiazida	Oral	12.5 mg	0.5	30	15	\$ 0.55	\$ 8.25
Costo total de la terapia farmacológica de ayuda							\$ 453.775

Cada terapia farmacológica de ayuda presenta diferentes costos, observado por los medicamentos ministrados para contrarrestar las reacciones adversas provocadas por el uso de sunitinib. Como se mencionó anteriormente (descripción de la tabla 12) las reacciones presentadas son propias de la idiosincrasia de los pacientes y por lo tanto algunos de los medicamentos difieren entre las terapias.



Tabla 14. Costo de tratamiento total por paciente de pazopanib

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3
Duración de tratamiento (días)	197	176	236
Costo por duración de tratamiento de quimioterapia	\$ 84 538.736	\$ 55 222.884	\$ 160 896.304
Costo de tratamiento farmacológico de ayuda	\$ 5.712	\$ 787.021	\$ 1 424.976
Costo total	\$ 84 544.448	\$ 56 009.905	\$ 162 321.28

Las diferencias entre los costos totales de los tres pacientes (\$ 84 544.448, \$ 56 009.905 y \$ 162 321.28 respectivamente) son claramente visibles y son debidos a la variación en los días de uso y a los costos de los medicamentos empleados para tratar las reacciones adversas presentadas durante el tratamiento.

Tabla 15. Costo de tratamiento total por paciente de sunitinib

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3
Duración de tratamiento (días)	139	237	112
Costo por duración de tratamiento de quimioterapia	\$ 200 351.2	\$ 321 381.2	\$ 145 980.8
Costo de tratamiento farmacológico de ayuda	\$ 6 994.52	\$ 10 542.492	\$ 453.775
Costo total	\$ 207 345.72	\$ 331 923.692	\$ 146 434.575

Los diferentes costos totales de las terapias de los pacientes (\$ 207 345.72, \$ 331 923.692 y \$ 146 434.575) son debidas a la variación en cuanto a días de empleo y costo de tratamiento farmacológico de ayuda.



Tabla 16. Comparación de costos netos por tratamientos quimioterapéuticos en estudio por un paciente

	PAZOPANIB	SUNITINIB
Esquema de tratamiento	800 mg/24 h de forma continua	50 mg y 37.5 mg/24 h por 30 días
Unidades utilizadas por día	2	3 o 4
Días de tratamiento	236	237
Costo por unidad	\$ 340.882	\$ 372.4
Costo por día	\$ 681.764	De \$ 1 117.2 a \$ 1 489.6
Costo por duración de tratamiento	\$ 160 896.304	\$ 321 381.2
Costo por terapia farmacológica debida a reacciones adversas del medicamento	\$ 1 424.976	\$ 10 542.492
Costo total durante el tratamiento	\$ 162 321.28	\$ 331 923.692
Observaciones generales	Presenta mayor cantidad de suspensiones por toxicidad asociada al uso de este medicamento concluyendo en el cambio de tratamiento en un corto tiempo.	Regularmente los pacientes continúan en tratamiento un mayor tiempo con este medicamento que aquellos que tienen terapia con pazopanib.

Los esquemas de tratamiento en ambos medicamentos no son similares por lo que se observa una diferencia de \$ 169 602.412 en el costo total de la terapia farmacológica. En este caso es atribuible al costo por unidades utilizadas y a la terapia farmacológica de ayuda para contrarrestar las reacciones adversas provocadas al uso de ambos medicamentos, puesto que la duración del tratamiento es muy similar (236 días con pazopanib y 237 días con sunitinib).



Tabla 17. Comparación de tratamiento teórico y real de pazopanib

	Teórico	Real
Esquema de tratamiento	800 mg/24 h de forma continua	800 mg/24 h de forma continua
Unidades utilizadas por día	2	2
Días de tratamiento	236	236
Costo por unidad	\$ 340.882	\$ 340.882
Costo por día	\$ 681.764	\$ 681.764
Unidades utilizadas durante el tratamiento	472	472
Costo por duración de tratamiento	\$ 160 896.304	\$ 160 896.304
Costo por terapia farmacológica debida a reacciones adversas del medicamento	No se contemplan en la literatura	\$ 1 424.976
Costo total durante el tratamiento	\$ 160 896.304	\$ 162 321.28

La diferencia encontrada entre los costos reales y teóricos de pazopanib son a consecuencia de que en la literatura no se contemplan los gastos asociados a la terapia farmacológica de ayuda para tratar los reacciones adversas y los cuales producen el incremento en los costos ($\Delta = \$ 1 424.976$).

Tabla 18. Comparación de tratamiento teórico y real de sunitinib

	Teórico	Real
Esquema de tratamiento	50 mg/24 h por 28 días con descanso de 2 semanas entre ciclo	50 mg y 37.5 mg/24 h por 30 días con descansos y suspensiones variables
Unidades utilizadas por día	4	3 o 4
Días de tratamiento	237	237
Costo por unidad	\$ 372.4	\$ 372.4
Costo por día	\$ 1 489.6	De \$ 1 117.2 a \$ 1 489.6
Unidades utilizadas durante el tratamiento	948	863



Costo por duración de tratamiento	\$ 353 035.2	\$ 321 381.2
Costo por terapia farmacológica debida a reacciones adversas del medicamento	No se contemplan en la literatura	\$ 10 542.492
Costo total durante el tratamiento	\$ 353 035.2	\$ 331 923.692

La diferencia entre los costos reales y teóricos de sunitinib son atribuidas a que en la literatura no se contemplan los gastos asociados a la terapia farmacológica de ayuda para tratar las reacciones adversas las cuales producen un incremento considerable en los costos, sin embargo en este caso se observa un mayor costo en la terapia teórica puesto que en la real no se sigue un adecuadamente el esquema y las dosis varían de acuerdo a la tolerancia del paciente (50 mg/24 h en terapia ideal o teórica y 37.5-50 mg mg/24 h en terapia real de acuerdo a la tolerancia del paciente).

7.2 Análisis costo-efectividad

Tabla 19. Diagnóstico y características de los pacientes antes y después del tratamiento con pazopanib

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3
Diagnóstico clínico	Cáncer renal (tumor en riñón derecho)	Cáncer renal (tumor en riñón derecho)	Cáncer renal (tumor en riñón derecho)
Duración total del tratamiento (días)	197	176	236
Estadio clínico al inicio del tratamiento	IV	IV	IV
Presencia de metástasis	Si	Si	Si
Órgano (s) al que presento metástasis	Pulmón derecho e izquierdo	Pulmón derecho	Pulmón derecho
Tamaño del tumor renal al inicio del tratamiento	5.6 X 5.3 cm	3.7 X 4.9 cm	9.4 X 8.7 cm



Tamaño del tumor renal a 1 mes del tratamiento	5.4 X 5.1 cm	3.7 X 4.8 cm	9.2 X 8.6 cm
Tamaño del (los) tumor (es) presente (es) en el órgano con metástasis al inicio del tratamiento	-Pulmón derecho: 0.7 X 1.4 cm -Pulmón izquierdo: 1.3 X 1.0 cm	0.9 X 1.0 cm	0.5 X 0.2 cm
Tamaño del (los) tumor (es) presente (es) en el órgano con metástasis a 1 mes de tratamiento	-Pulmón derecho: 0.5 X 1.4 cm -Pulmón izquierdo: 1.3 X 0.8 cm	0.9 X 1.2 cm	0.4 X 0.2 cm
Progresión de la enfermedad a 1 mes de tratamiento	No	Si	No

Los estadios clínicos que presentaban los tres pacientes al inicio de la terapia con pazopanib son los mismos (EC IV), mientras que el tamaño de los tumores tanto en el riñón como en el pulmón (órgano con metástasis) suelen ser variados. Es claramente observable que en dos de los tres casos (paciente 1 y paciente 3) no hubo progresión de la enfermedad a un mes de tratamiento, sin embargo y debido a las reacciones adversas presentadas se suspende el tratamiento del paciente 1 y se cambia a sorafenib, pero del paciente 3 se desconoce si se retomó el uso de pazopanib o se buscó otra alternativa terapéutica. Para el paciente 2 se decide cambiar a everolimus tras observar progresión de la enfermedad.

Tabla 20. Diagnóstico y características de los pacientes antes y después del tratamiento con sunitinib

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3
Diagnóstico clínico	Cáncer renal (tumor en riñón derecho)	Cáncer renal (tumor en riñón derecho)	Cáncer renal (tumor en riñón derecho) + Cáncer de próstata
Duración total del tratamiento (días)	139	237	112



"Estudio farmacoeconómico de pazopanib y sunitinib en el tratamiento de cáncer renal"

Estadio clínico al inicio del tratamiento	IV	IV	IV
Presencia de metástasis	Si	Si	Si
Órgano (s) al que presento metástasis	Pulmón derecho	Pulmón derecho	Pulmón derecho
Tamaño del tumor renal al inicio del tratamiento	13.4 X 3.7 cm	5.6 X 4.3 cm	4.8 X 5.1 cm
Tamaño del tumor renal a 1 mes del tratamiento	12.9 X 3.7 cm	5.7 X 4.3 cm	4.8 X 5.3 cm
Tamaño del (los) tumor (es) presente (es) en el órgano con metástasis al inicio del tratamiento	1.5 X 1.0 cm	2.0 X 0.9 cm	0.7 X 0.8 cm
Tamaño del (los) tumor (es) presentes en el órgano con metástasis a 1 mes de tratamiento	1.5 X 1.0 cm	2.0 X 1.1 cm	0.9 X 1.0 cm
Progresión de la enfermedad a 1 mes de tratamiento	No	Si	Si

Los pacientes tratados con sunitinib presentan mismo estadio clínico (IV) y mismo órgano de metástasis (pulmón derecho) al inicio del tratamiento. Después de un mes de tratamiento se observa que tanto en el paciente 2 como en el 3 existe progresión de la enfermedad puesto que el tamaño de los tumores en riñón y en pulmón incrementó su tamaño lo que indica poca efectividad del medicamento. Al haber progresión de la enfermedad se decide tomar otra alternativa terapéutica para ambos pacientes (para el paciente 2 se desconoce el nuevo medicamento elegido y para el paciente 3 se decide cambiar a sorafenib). Por otro lado, para el paciente 1 la respuesta a sunitinib fue



favorable, puesto que el tamaño del tumor en riñón disminuyó 0.5 cm y por esta razón se decide continuar con el mismo tratamiento.

Tabla 21. Comparación del diagnóstico y características de los pacientes antes y después del tratamiento con pazopanib y sunitinib

	PAZOPANIB	SUNITINIB
Diagnóstico clínico	Cáncer renal (tumor en riñón derecho)	Cáncer renal (tumor en riñón derecho)
Duración total del tratamiento (días)	236	237
Estadio clínico al inicio del tratamiento	IV	IV
Presencia de metástasis	Si	Si
Órgano (s) al que presento metástasis	Pulmón derecho	Pulmón derecho
Tamaño del tumor renal al inicio del tratamiento	9.4 X 8.7 cm	5.6 X 4.3 cm
Tamaño del tumor renal a 1 mes del tratamiento	9.2 X 8.6 cm	5.7 X 4.3 cm
Tamaño del (los) tumor (es) presentes en el órgano con metástasis al inicio del tratamiento	0.5 X 0.2 cm	2.0 X 0.9 cm
Tamaño del (los) tumor (es) presentes en el órgano con metástasis a 1 mes de tratamiento	0.4 X 0.2 cm	2.0 X 1.1 cm
Progresión de la enfermedad a 1 mes de tratamiento	No	Si

Tras comparar dos pacientes con similar duración de tratamiento (236 días con pazopanib y 237 días con sunitinib), mismo estadio clínico (IV) y órgano con metástasis (pulmón derecho) al comienzo del tratamiento, se puede observar que a un mes de iniciada la terapia el paciente tratado con pazopanib no presentó progresión de la enfermedad,



mientras que el paciente con esquema de sunitinib se dió un incremento en el tamaño de los tumores tanto en el riñón como en el pulmón.

Tabla 22. Principales reacciones adversas presentadas durante el tratamiento con sunitinib y pazopanib

	Pazopanib	Sunitinib
Reacción adversa	Elevación de bilirrubina y transaminasas, astenia grado 1 y 2, afección dermatológica en manos y pies grado 1, epigastralgia severa, náuseas grado 1, diarrea grado 1, 2 y 3, mucositis grado 1 y 2, hipopigmentación de piel y cabello grado 1, gastritis grado 1, mucositis grado 1, adinamia grado 1, distensión abdominal grado 1, epigastralgia grado 1, trombosis venosa grado 1.	Astenia grado 1, 2 y 3, dermatitis (ampollas eritematosas diseminadas no confluentes), neuropatía periférica sensitiva en manos, mucositis grado 1, 2 y 3, prurito y dolor en manos, epistaxis, ardor en mucosas, tos intermitente, eritrodisestesias grado 1, 2 y 3 (síndrome mano-pie), ulceración bucal, diarrea grado 1 y 2, hipopigmentación de piel grado 2, hipotiroidismo, tos con expectoración, rash cutáneo grado 1, hipertensión arterial, trombosis arterial pulmonar, edema de extremidad inferior derecha, náuseas grado 1, 2 y 3, anorexia grado 2, alteración de la función tiroidea, hipertensión arterial.

La mayoría de las reacciones adversas presentadas por los 6 pacientes son similares y acordes a las registradas en la literatura.¹³ Sin embargo, aquellos que fueron tratados bajo un esquema de sunitinib (3 de los 6 pacientes) presentaron mayor variedad de ellas y algunas en grados superiores.



Tabla 23. Principales reacciones adversas y grados de las mismas en el uso de pazopanib

Parámetro		Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Hematológicos	Mielosupresión	1	---	---	---	---
	Neutrocitopenia	2	---	---	---	---
	Trombocitopenia	1	---	---	---	---
	Linfocitopenia	1	---	---	---	---
	Episodios trombóticos arteriales	1	1	---	---	---
	Episodios hemorrágicos	1	---	---	---	---
Gastrointestinales	Náuseas	3	---	---	---	---
	Diarrea	2	2	1	---	---
	Vómitos	---	---	---	---	---
	Anorexia	---	---	---	---	---
	Gastritis	1	---	---	---	---
	Perforación gastrointestinal	---	---	---	---	---
Mucocutáneos	Despigmentación del cabello	2	---	---	---	---
	Síndrome mano-pie	1	---	---	---	---
	Despigmentación cutánea	2	---	---	---	---
	Mucositis	2	1	---	---	---
Sistémicos	Hipotiroidismo	---	---	---	---	---
	Adinamia	1	1	---	---	---
	Astenia	3	2	---	---	---
	Cefalea	---	---	---	---	---
Hepatotoxicidad	Incremento de ALT	1	---	---	---	---
	Incremento de AST	2	---	---	---	---
	Incremento de bilirrubina	2	---	---	---	---
Cardiovasculares	Hipertensión	---	---	---	---	---
	Taquicardia	---	---	---	---	---
	Dolor torácico	1	---	---	---	---
Bioquímicos	Hiponatremia	---	---	---	---	---
	Hipomagnesemia	1	---	---	---	---



	Hipofosfatemia	---	---	---	---	---
	Proteinuria	---	---	---	---	---

Tras clasificar las reacciones adversas asociadas al uso de pazopanib con el método CTCAE¹⁰³, se determinó que la mayoría de ellas se encuentran en un grado 1 (considerado como leve) y el resto en grado 2 (moderado) y solamente una considera en grado 3 (grave), lo que nos indica el medicamento no afecta en gran extensión la calidad de vida del paciente.

Tabla 24. Principales reacciones adversas y grados de las mismas en el uso de sunitinib

Parámetro		Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Hematológicos	Mielosupresión	2	---	---	---	---
	Linfocitopenia	2	---	---	---	---
	Hemorragia	---	---	---	---	---
	Episodios tromboembólicos venosos	1	---	---	---	---
Gastrointestinales	Náuseas	2	1	1	---	---
	Vómitos	---	---	---	---	---
	Diarrea	1	2	---	---	---
	Anorexia	---	1	---	---	---
	Dolor abdominal	1	---	---	---	---
	Perforación gastrointestinal	---	---	---	---	---
Mucocutáneos	Mucositis	2	3	1	---	---
	Estomatitis	---	---	---	---	---
	Despigmentación cutánea	1	1	---	---	---
	Alopecia	---	---	---	---	---
	Síndrome mano-pie	1	2	2	---	---
Sistémicos	Hipotiroidismo	1	1	1	---	---
	Astenia	1	1	2	---	---
	Cefalea	---	---	---	---	---
	Artralgias	---	---	---	---	---



"Estudio farmacoeconómico de pazopanib y sunitinib en el tratamiento de cáncer renal "

	Mialgias	---	---	---	---	---
	Dolor lumbar	1	---	---	---	---
	Tos	2	1	---	---	---
	Disnea	1	---	---	---	---
	Edema	---	1	---	---	---
Cardiovasculares	Insuficiencia cardiaca	---	1	---	---	---
	Hipertensión	---	1	---	---	---
Bioquímico	Hipopotasemia	---	---	---	---	---
	Hiponatremia	---	---	---	---	---
	Hipofosfatemia	---	---	---	---	---
	Hipernatremia	1	---	---	---	---
	Hiperpotasemia	---	---	---	---	---

Con el uso de sunitinib se presentó una variedad de reacciones adversas que al ser clasificadas mediante el método CTCAE¹⁰³ da la idea de la calidad de vida que un paciente tiene al ser tratado con este medicamento; la mayoría de ellas se encuentran bajo los grados 1 y 2 (leve y moderado respectivamente) y algunas de ellas en grado 3 (grave).

Tabla 25. Grados de las reacciones adversas presentadas por los pacientes en tratamiento con pazopanib y sunitinib

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Pazopanib	31	7	1	0	0
Sunitinib	20	16	6	0	0

Al comparar las reacciones adversas presentadas con ambos medicamentos podemos observar que pazopanib presenta menor cantidad de reacciones adversas totales (38 contra 42 de sunitinib) y pese a que en grado 1 sunitinib muestra menor cantidad de ellas, en los grados 3 y 4 (moderado y grave respectivamente) excede más del doble a pazopanib, y esto es un dato importante puesto que en estos niveles la salud y calidad de vida de los pacientes se ve más afectados.



8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Tras realizar el estudio farmacológico de análisis de costo-beneficio, se pudo observar que durante un periodo de tratamiento de 237 días el costo neto de pazopanib es menor al costo neto registrado por sunitinib ($\Delta = \$ 169\,602.412$), esto debido a que se usa una menor cantidad de unidades por día de pazopanib (2 unidades por día de pazopanib y 4 unidades por día de sunitinib) durante el tratamiento, y a la diferencia entre los costos por unidad de ambos medicamentos ($\Delta = \$ 31.518$), teniéndose un costo por unidad de pazopanib de $\$ 340.882$, y de sunitinib de $\$ 372.4$; por lo que se podría inferir que la terapia con pazopanib presenta la misma efectividad a un menor costo.

De la misma forma, comparando los costos reales de las terapias farmacológicas con los costos teóricos se encuentra una discrepancia; para sunitinib un costo neto real de $\$ 331\,923.692$ que comparado con el costo neto teórico de $\$ 353\,035.2$ ($\Delta = \$ 21\,111.508$) es ligeramente menor debido a que las terapias farmacológicas reales no se siguen de forma adecuada, es decir, las dosis recomendadas suelen ser menores dependiendo la tolerancia de cada paciente; para pazopanib se obtuvo un costo neto real de $\$ 162\,321.28$ que contemplado con el costo neto teórico de $\$ 160\,896.304$ es ligeramente mayor ($\Delta = \$ 1\,424.976$) debido a que la literatura no contempla los gastos de medicamentos ministrados para contrarrestar las reacciones adversas presentadas por el medicamento.

Los costos de las terapias reales con sunitinib y pazopanib fueron diferentes. Para una terapia promedio de 237 días con cada medicamento se obtuvo un costo de $\$ 331\,923.692$ para sunitinib y de $\$ 162\,321.2$ para pazopanib, encontrándose una diferencia entre ambas terapias de $\$ 169\,602.412$ debido a la variación a los costos por unidad y a las unidades utilizadas por día.

El costo de los medicamentos administrados para contrarrestar las reacciones adversas provocadas por ambos medicamentos en un lapso de tratamiento de 237 días presenta una diferencia de $\$ 9\,117.516$ (el costo de medicamentos por reacciones adversas de pazopanib es de $\$ 1\,424.976$, mientras que de sunitinib fue de $\$ 10\,542.492$) a favor de



pazopanib, lo que en el análisis de costo-beneficio nos da un mayor beneficio a menor costo.

Al igual que en los costos, pazopanib mostró ser superior a sunitinib en cuanto a efectividad, puesto que en dos de los tres pacientes tratados con pazopanib no se mostró progresión de la enfermedad a un lapso de un mes, mientras que para sunitinib únicamente uno de los pacientes mostro mejoría. Sin embargo, a los tres pacientes que manejaban pazopanib como terapia farmacológica se les fue suspendido debido a las reacciones adversas presentadas y se buscó una nueva alternativa terapéutica, misma situación que ocurrió con dos de los tres pacientes tratados con sunitinib.

Por otro lado, las reacciones adversas que presentaron los pacientes durante el uso de ambos medicamentos son un aspecto importante para poder evaluar la efectividad y calidad de vida de los pacientes. Las principales reacciones que fueron encontradas en los pacientes son provocadas por diferentes razones y a continuación se discute sus posibles causas:

La despigmentación de piel y cabello pertenecen a una de las reacciones adversas más comunes en la terapia con sunitinib y pazopanib, suelen aparecer temporalmente y son, en general, reversibles. Sin embargo, estos síntomas no tienen un aspecto estético y pueden tener efectos negativos sobre el bienestar subjetivo de los pacientes. Estas reacciones adversas pueden ser explicadas por los efectos que ambos medicamentos presentan sobre el c-Kit que juega un papel en la regulación de la producción de melatonina.³¹

El receptor c-Kit se encuentra presente también en las células madre y activa los precursores de las células hematopoyéticas en la médula ósea. La inhibición de este receptor por efecto de pazopanib y sunitinib podría explicar las citopenias presentadas durante el tratamiento, como lo es la neutropenia, trombocitopenia, etc.

El VEGF presente en el endotelio estimula la producción de óxido nítrico lo que provoca una vasodilatación. Sunitinib inhibe el VEGF disminuyendo la producción de óxido nítrico



dando como resultado una vasoconstricción y una consecuente hipertensión en los pacientes con este tratamiento.³²

Por otro lado, se presentó hipotiroidismo en el tratamiento con sunitinib. Daniel Castellano (2013) sugiere que una causa de esta patología podría deberse a que la inhibición del VEGF puede reducir la secreción de la glándula tiroidea. Otro mecanismo potencial por el cual sucede esto incluye la interrupción de la síntesis de la hormona tiroidea y la inhibición de la absorción del yodo ingerido.³¹ La inhibición del receptor VEGF disminuye el flujo sanguíneo capilar provocando una disminución en el tamaño de la tiroides.³³

Otra de las reacciones adversas presentadas durante el tratamiento con pazopanib y sunitinib fue la linfocitopenia, la cual pudo deberse a la inhibición del Receptor del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGFR) que producen ambos medicamentos. El Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF) tiene distintas actividades reportadas entre las cuales se encuentra la inducción de la IL-2, que actúa como factor de crecimiento de linfocitos T, induce todos los tipos de subpoblaciones de linfocitos y activa la proliferación de linfocitos B.³⁴

Se cree que los efectos de sunitinib y pazopanib sobre el receptor VEGF y PDGF impiden los mecanismos de reparación vascular y apoptosis de células endoteliales, lo que lleva a daños en áreas con algún traumatismo subclínico, provocando de este modo el síndrome mano-pie, que fue una de las reacciones adversas presentadas por ambos medicamentos.³²

Los receptores de tirosin-quinasa, otro de los receptores inhibidos por ambos medicamentos está presente en distintas células promoviendo su proliferación, al inhibir este sitio dentro de las células impide la activación del mismo interfiriendo con el proceso de proliferación celular.



Los resultados de estas comparaciones directas tanto de costos, como de beneficios y de efectividad entre pazopanib y sunitinib serán de utilidad para los profesionales de la salud a la hora de determinar el tratamiento de elección para los pacientes con cáncer renal del Centro Oncológico Estatal ISSEMyM.

9. CONCLUSIONES

En el análisis costo-beneficio de ambos medicamentos se observó que tanto en el costo único por la terapia tanto como en el costo neto o total durante el tratamiento con pazopanib es menor al que se registró al emplear sunitinib para tratar la misma patología.

Tras realizar el estudio costo-efectividad se observó una ligera superioridad de pazopanib frente a sunitinib, al observar una disminución en el tamaño del tumor de riñón y no mostrar progresión de la enfermedad a un mes de iniciado el tratamiento, así como presentar menor cantidad de reacciones adversas totales y reacciones adversas grado 3.



10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Collazo Herrera M., Flores Díaz N., (2000), Farmacoeconomía. Evaluación de la eficiencia en los tratamientos farmacológicos, *Revista cubana de Farmacia*; 34(1):63-9 pp. [En línea] disponible en http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152000000100009 (consultado 20/Agosto/2013)
- 2 Iñesta García A., (2011), Sobre medicamentos y Farmacoeconomía. Monografías. Escuela Nacional de Sanidad- Instituto de Salud Carlos III, Madrid. [En línea] disponible en http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fd-documentos/2011-0966_Sobre_medicamentos_y_farmacoeconomia.pdf (consultado 20/Agosto/2013)
- 3 Hospital General de México, (2013), Revisión de "Cáncer renal", Oncología 111, Guías diagnósticas 2013, versión 1. [En línea] disponible en http://www.hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/area_medica/onco/guias/cancer_Rinnon.pdf (consultado 20/Agosto/2013)
- 4 American Cancer Society, (2012), Cáncer de riñón (adulto)-Carcinoma de células renales. American Cancer Society editorial. [En línea] disponible en <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002299-pdf.pdf> (consultado 20/Agosto/2013)
- 5 Gal Iglesias B. et al, (2007), Bases de Fisiología, 2ª edición, editoriales Tebar, 319-321pp. [En línea] disponible en http://books.google.com.mx/books?id=GpNkL8SiYW8C&printsec=frontcover&dq=Bases+de+Fisiolog%C3%ADa&hl=es&sa=X&ei=eylqU_bSBen22gWDk4HwAw&ved=0CC0Q6AEwAA#v=onepage&q=Bases%20de%20Fisiolog%C3%ADa&f=false (consultado 21/Agosto/2013)
- 6 Martínez Maldonado M. et al, (1993), Tratado de Nefrología, 2ª edición, ediciones NORMA, Madrid, 6pp. [En línea] disponible en <http://books.google.com.mx/books?id=aTBSfwcDUMkC&printsec=frontcover&dq=Tratado+de+Nefrolog%C3%ADa&hl=es&sa=X&ei=gykqU6OvDqfI2gW->



8YHwAw&ved=0CC0Q6AEwAA#v=onepage&q=Tratado%20de%20Nefrolog%C3%ADa&f=false (consultado 21/Agosto/2013)

7 Palacios J., Ibarluzea G., (2009), Cáncer renal, revisión Urología Clínica Bilbao. [En línea] disponible en <http://www.urologiaclinicabilbao.com/noticias/CANCER%20RENAL%20REVISION%20U.C.2009.pdf> (consultado 20/Agosto/2013)

8 Gelabert Mas A., (2008), Cáncer renal; Nuevas estrategias terapéuticas Médico-Quirúrgicas, 1ª edición, editorial MARGE medica books, Sant Andreu de la Barca, Barcelona. [En línea] disponible en <http://books.google.com.mx/books?id=3N6CuxpntQQC&printsec=frontcover&dq=C%C3%A1ncer+renal;+Nuevas+estrategias+terap%C3%A9uticas+M%C3%A9dico-Quir%C3%BArgicas&hl=es&sa=X&ei=kisqU-jdEYXu2gXhy4DQCg&ved=0CC0Q6AEwAA#v=onepage&q=C%C3%A1ncer%20renal%3B%20Nuevas%20estrategias%20terap%C3%A9uticas%20M%C3%A9dico-Quir%C3%BArgicas&f=false> (consultado 21/Agosto/2013)

9 Jiménez Ríos M.A., (2011), Solares Sánchez M. et al, Cáncer renal, Onco-guía Cancerología 6:19-24. [En línea] disponible en <http://www.incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1298054034.pdf> (consultado 21/Agosto/2013)

10 Glaxosmithkline, (2011), Revisión de "Comisión de Farmacia y Terapéutica", Pazopanib Clorhidrato (Votrient®/ Glaxosmithkline, S.A.), Selección de medicamentos, cim, La Fe Hospital Universitari i Politècnic, acta no. 77. [En línea] disponible en http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/PAZOPANIB_CCR_HULF_12_2011.pdf (consultado 21/Agosto/2013)

11 GÉNESIS-SEFH Programa Madre, (2005), Revisión de "Modelo de informe de evaluación", Versión nº3.0, Pazopanib (Votrient®): Carcinoma de células renales avanzado (actualización), Institut Català d'Oncologia. [En línea] disponible en



http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/ICO/Professionals/Documents/Medicaments/Arxius/Pazopanib_Sunitinib_CFT%2018_12_2012.pdf (consultado 21/Agosto/2013)

12 Hospital Universitario Reina Sofía, (2012), Revisión "Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica", Pazopanib (basado en el informe GENESIS de la SEFH), Hospital Universitario Reina Sofía. [En línea] disponible en http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user_upload/area_atencion_alprofesional/comision_farmacia/informes/Pazopanib.pdf (consultado 21/Agosto/2013)

13 T. Skeel R., N. Khelif S., (2011), Manual de quimioterapia del cáncer, 8ª edición, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins editores, Barcelona, España, 806-827pp.

14 Copyright © 2013 Epocrates, Base de datos epocrates®online, an athenahelat company, disponible en <http://www.epocrates.com/> (consultado 18/Octubre/2013)

15 Copyright © 2000-2014 Drugs.com., Base de datos drug interactions Online, disponible en <http://www.drugs.com/> (consultado 18/Octubre/2013)

16 L. Bender J.G., Lee A. et al., (2013), De los niños Oncology Group Fase I Informe Consorcio: I Estudio farmacocinético y farmacodinámico de fase I de Pazopanib en niños con sarcoma de tejido blando y otros tumores sólidos refractarios, *Journal of Clinical Oncology*. 31(24), 3034-3043.

17 Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, (2003), Revisión "Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias", Informe de Respuesta Rápida N°146; Sunitinib para el tratamiento del carcinoma de células renales, Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Buenos Aires, Argentina. (Consultado 07/Septiembre/2013)

18 Clínica Universitaria de Navarra, (2009), Revisión de "Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica de Clínica Universitaria de Navarra. Centro de información de medicamentos", Sunitinib (Sutent®); Tumor del estroma gastrointestinal (GIST) y Carcinoma de Células renales metastásico (CCRM), Navarra. [En línea] disponible en



http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/informes-genesis/Sunitinib_CUN_0209.pdf

(Consultado 07/Septiembre/2013)

19 Sin autor, sin año, Sutent cápsulas, [En línea] disponible en <http://www.farmaciasahumada.cl/fasaonline/fasa/MFT/PRODUCTO/P7542.HTM>

(consultado 22/Agosto/13)

20 © Vidal Group, Vademecum Spain, Base de datos Vademecum Online, disponible en <http://www.vademecum.es/> (consultado 18/Octubre/2013)

21 GlaxoSmithKline, sin año, Votrient, [En línea] disponible en http://www.medicamentosplm.com/productos/votrient_tabletas.htm (consultado 22/Agosto/13)

22 Ortega A., (2002), Farmacoeconomía. Bonal J, Dominguez-Gil A, Gamundi MC, Mapal V, Valverde E, editores. Farmacia Hospitalaria, 3ª edición, Madrid, SCM, S.L. (Doyma); 599-632.

23 Drummond M., (1999), Farmacoeconomía y el farmacéutico de Hospital; 23(6):366-371 pp. [En línea] disponible en <http://www.sefh.es/revistas/vol23/n6/230607.pdf> (consultado 22/Agosto/13)

24 Monroy Ruiz M., sin año, Farmacoeconomía. Jornada previa de apoyo, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, X curso evaluación y selección de medicamentos. [En línea] disponible en http://www.google.com.mx/url?sa=t&rct=j&q=farmacoeconom%C3%ADa.jornada%20previa%20de%20apoyo&source=web&cd=1&cad=rja&ved=0CCoQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.elcomprimido.com%2FFARHSD%2FDOC_CD_Curso_Palma_2012%2FCONTENIDOS%2FPPTsesiones%2FMonroyFARMACOECONOMIA.ppt&ei=hFQfUpKAIMa4sQSo2IDoDA&usq=AFQjCNFri9FfjybCElyQ9hWhUMS6DeS19g&bvm=bv.51495398,d.b2l (consultado 29/Agosto/2013)



25 Soto Molina H., (sin año), Farmacoeconomía, [en línea] disponible en <http://www.amiif.org.mx/sprensa/farmacomia.pdf> (consultado 25/Marzo/2013)

26 Sternberg C, Davis I, Szczyluk C, Lee E et al., (2010), Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*; 28: 1061-1068 pp. [En línea] disponible en <http://jco.ascopubs.org/content/28/6/1061.full.pdf+html> (Consultado 12/Septiembre/2013)

27 GlaxoSmithKline, (2012), Estudio de pazopanib vs. sunitinib en el carcinoma de células renales avanzado, cumple variable primaria, *Diario de la salud; Medicina Digital*. [En línea] disponible en <http://184.106.112.70/sitios/medicinadigital/159/index.php/empresa-m%C3%A9dica/23873-estudio-pazopanib-vs-sunitinib-en-el-carcinoma-de-celulas-renales-avanzado-cumple-variable-primaria?format=pdf> (consultado 12/Septiembre/2013)

28 Hernández Pastor L.J., Villa G., (2012), Impacto presupuestario de la introducción de pazopanib como terapia de primera línea en el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado, *XXXII Jornadas de Economía de la salud*, 26:3-33, Bilbao. [En línea] disponible en file:///C:/Users/USUARIO-05/Downloads/X021391112328076_S300_es.pdf (consultado 15/Septiembre/2013)

29 Sociedad Europea para la Oncología Médica, (2012), Los nuevos resultados de ensayo en pazopanib y temsirolimus tienen implicaciones importantes para los pacientes conRCC, *News Medical*. [En línea] disponible en <http://www.news-medical.net/news/20121001/34/Spanish.aspx> (consultado 15/Septiembre/2013)

30 Hospitales universitarios San Cecilio y Virgen de las Nieves, (2008), Revisión de "Comisión de uso racional del medicamento", Informe sobre Pazopanib, Hospitales universitarios San Cecilio y Virgen de las Nieves. [En línea] disponible en http://www.ugcfarmaciagranada.com/index.php/comision-de-farmacia/item/download/147_ae5b77ada77106f8038e05453ee8846a.html (consultado 12/Septiembre/2013)



31 Grünwald Viktor, et al, (2010), Management of sunitinib-related adverse events: an evidence- and expert-based consensus approach, *World Journal of Urology*, 28: 343-351pp. [En línea] disponible en http://download.springer.com/static/pdf/601/art%253A10.1007%252Fs00345-010-0565-z.pdf?auth66=1395516862_0123c07284894ea0dfb565af0ac296b0&ext=.pdf (consultado 18/Febrero/2014)

32 Castellano D., et al, (2013), Therapy management with sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: Key concepts and the impact of clinical biomarkers, *Cancer treatment Reviews* 39, ELSEVIER, 230-240 pp. [En línea] disponible en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305737212001077> (consultado 18/Febrero/2014)

33 Feldt S., et al, (2012), Incidence of thyroid hormone therapy in patients treated with sunitinib or sorafenib: A cohort study, *European Journal of cancer*, ELSEVIER, Vol. 48, 974-981 pp. [En línea] disponible en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804912001013> (consultado 18/Febrero/2014)

34 Morales Álvarez L., Ariza M., (2005), Eventos de señalización asociados al Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF), *Universitas Scientiarum, Revista de la Facultad de Ciencias*, Pontificia Universidad JAVERIANA, Bogotá, vol. 10, 5-20 [En línea] disponible en https://www.google.com.mx/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&ved=0CDEQFjAB&url=http%3A%2F%2Frevistas.javeriana.edu.co%2Findex.php%2Fscientarium%2Farticle%2Fdownload%2F5000%2F3851&ei=TJ77Ur3XKqbb2QWDyIGwBA&usg=AFQjCNEakqZgDuxxl1eOSoo897_HpyPWrw&bvm=bv.61190604,d.cWc (consultado 12/Febrero/2014)

35 Lodish H. et al. (2006), *Biología celular y molecular*, 5ª edición, 1ª reimpresión, editorial medica panamericana, Buenos aires, 535 pp. [En línea] disponible en



http://books.google.com.mx/books?id=YdyMSxY2LjMC&pg=PA535&dq=activadada+autocrina&hl=es&sa=X&ei=NDGyUp8XwtfYBZq_gYAB&ved=0CDYQ6AEwAQ#v=onepage&q=activadada%20autocrina&f=false (consultado 19/Diciembre/2013)

36 Mendoza Pacheco G. et al., (2005), Alopecia, *Revista Papeña de Medicina Familiar*, 2(1): 11-15 pp. [En línea] disponible en http://www.mflapaz.com/revista_1_PDF/5%20ALOPECIA.pdf (consultado 20/Diciembre/2013)

37 Bell A., (2004), "Defectos extracorpúsculares que conducen a un aumento de la destrucción eritrocitaria; causas no inmunes", en Rodak F. B., *Hematología: fundamentos y aplicaciones clínicas*, 2ª edición, editorial medica panamericana, Buenos Aires, 206 pp. [En línea] disponible en <http://books.google.com.mx/books?id=rFqhpbnWX8C&pg=PA296&dq=Anemia+hemo%20C3%ADtica+microangiop%20C3%A1tica+concepto&hl=es&sa=X&ei=rli0Ur2mDYLO2wXY3IHwDw&ved=0CC0Q6AEwAA#v=onepage&q=Anemia%20hemo%20C3%ADtica%20microangiop%20C3%A1tica%20concepto&f=false> (consultado 20/Diciembre/2013).

38 Sin autor, sin año, La angiogénesis, [En línea] disponible en <http://www.drugdiscovery.es/angiogenesis.html> (consultado 18/Diciembre/2013)

39 Sin autor, sin año, Definición de angiosarcoma, [En línea] disponible en <http://www.definicion-de.es/angiosarcoma/> (consultado 20/Diciembre/2013)

40 Graves B. (2000), Anorexia; Perspectives on Mental Health, Library of Congress Cataloging-in-Publication Data, published by Capstone Press, Minnesota, 6pp. [en línea] disponible en <http://books.google.com.mx/books?id=AbLh-g-VuNOC&printsec=frontcover&dq=anorexia&hl=es&sa=X&ei=eAizUu29G-qK2gXBmoH4CQ&ved=0CGwQ6AEwCQ#v=onepage&q=anorexia&f=false> (consultado 19/Diciembre/2013)



41 Hernández Hernández J.M., Martín Herrero F., (2008), "Cardiología", en Universidad de Cádiz (comp.) *Segundas jornadas de Excelencia en la Gestión Universitaria*, 35 pp. [En línea] disponible en <http://books.google.com.mx/books?id=V3ne3zSf1BMC&pg=PA35&dq=que+es+arritmia&hl=es&sa=X&ei=J7azUqbdK8n92QWq4IDIDA&ved=0CEMQ6AEwBA#v=onepage&q=que%20es%20arritmia&f=false> (consultado 19/Diciembre/2013)

42 Secretaria de Estado de Salud Publica y Asistencia Social (SESPAS), sin año, Artralgia, dolor articular, Santo Domingo, [En línea] disponible en <http://salud.gob.do/download/docs/Enfermedades/A20.pdf> (consultado 20/Diciembre/2013)

43 Rodés J. et al (2007). Libro de la salud del hospital clínico de Barcelona y la Fundación BBVA, editorial Nerea, Bilbao, 56pp. [En línea] disponible en https://www.google.com.mx/search?q=que+es+cromofobo&source=lnms&sa=X&psj=1&ei=U56vUrvoDMKA2gW0_IHgCQ&ved=0CAYQ_AUoAA&biw=1280&bih=698&cad=cbv&sei=A5-vUu_yAcqD2gWoiIG4CQ#q=que+es+asbesto&tbm=bks (consultado 18/Diciembre/2013)

44 R. de los Santos A., (2008), "Astenia" en Argente H. A., Álvarez M., *Semiología Médica; Fisiopatología, Semiotecnia y Propedéutica*, 1ª edición, 3ª reimpresión, editorial medica panamericana, Buenos Aires, 126 pp. [En línea] disponible en <http://books.google.com.mx/books?id=22ALNKLPnMcC&pg=PA126&dq=que+es+astenia&hl=es&sa=X&ei=Hnq0UuiZNIqj2QWljiHADg&ved=0CC0Q6AEwAA#v=onepage&q=que%20es%20astenia&f=false> (consultado 20/Diciembre/2013)

45 Fonnegra G. R., Jiménez R. S. L., (2007), Plantas medicinales aprobadas en Colombia, 2ª edición, editorial Universidad de Antioquia, Colombia, 88 pp. [En línea] disponible en <http://books.google.com.mx/books?id=K8el-7ZeFpsC&pg=PA88&dq=que+es+cascara+sagrada&hl=es&sa=X&ei=i2e0UqPvJojq2QWljiHA>



Dg&ved=0CC0Q6AEwAA#v=onepage&q=que%20es%20cascara%20sagrada&f=false
(consultado 20/Diciembre/2013)

46 Sin autor, sin año, Guías diagnósticas de consulta externa; Cefaleas, [En línea] disponible en http://www.hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/area_medica/consul_exter/guia_cefaleas.pdf (consultado 20/Diciembre/2013)

47 Sitges-Serra A., Sancho Insenser J., (2009), Cirugía endocrina, 2ª edición, editorial ARÁN, España, 32 pp. [En línea] disponible en http://books.google.com.mx/books?id=Xe5sxdGJRlSc&pg=PA32&dq=celulas+de+h%C3%BCrthle&hl=es&sa=X&ei=XKW0Uq6BBMqi2wXT_YCgBA&ved=0CDIQ6AEwAQ#v=onepage&q=celulas%20de%20h%C3%BCrthle&f=false (consultado 20/Diciembre/2013)

48 Tortora Gerard J. et al. (2007), Introducción a la Microbiología, 9ª edición, editorial medica panamericana, Buenos Aires, 518 pp. [En línea] disponible en <http://books.google.com.mx/books?id=Nxb3iETuwpIC&pg=PA518&dq=que+es+citocina&hl=es&sa=X&ei=H6-vUqrKO8eU2wWzjoDACQ&ved=0CEAQ6AEwAw#v=onepage&q=que%20es%20citocina&f=false> (consultado 18/Diciembre/2013)

49 Sin autor, (2013), Diccionario médico. [En línea] disponible en http://www.esacademic.com/dic.nsf/es_mediclopedia/31765/ (consultado 18/Diciembre/2013)

50 Sin autor, (2013), Disgeusia (alteración del gusto): concepto, [En línea] disponible en <http://www.aeal.es/index.php/recomendaciones-dieteticas-especificas/disgeusia-alteracion-del-gusto> (consultado 20/Diciembre/2013)

51 Gordo F., Herrera B., (1996), "Monitorización no invasiva del sistema cardiovascular: El ECG normal", en Esteban A., Martín C., *Manual de cuidados intensivos para enfermería*, 3ª edición, editorial Springer-Verlag Ibérica, 35 pp. [En línea] disponible en



<http://books.google.com.mx/books?id=dplsfX430IsC&pg=PA35&dq=que+es+disnea&hl=es&sa=X&ei=7oG0Uu6VKOPr2wXA2YDgBQ&ved=0CEQQ6AEwBA#v=onepage&q=que%20es%20disnea&f=false> (consultado 20/Diciembre/2013)

52 K. Abbas A. et al (2008), Robbins Patología humana, 8ª edición, editorial ELSEVIER SAUNDERS, España, 89 pp. [En línea] disponible en http://books.google.com.mx/books?id=FTtwgi4Eh5oC&pg=PA88&dq=que+es+edema&hl=es&sa=X&ei=pBqzUu60Nljx2wW_tYCACw&ved=0CDQQ6AEwAQ#v=onepage&q=que%20es%20edema&f=false (consultado 19/Diciembre/2013)

53 González Izquierdo A., (2008), Trastornos hemodinámicos, embolia, infarto, shock. 105-114pp. [En línea] disponible en http://eusalud.uninet.edu/apuntes/tema_10.pdf (consultado 19/Diciembre/2013)

54 Boscá Crespo A. R., García Arias C., (sin año), Epigastralgia, [En línea] disponible en <http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/Manual%20de%20urgencias%20y%20Emergencias/epigas.pdf> (consultado 20/Diciembre/2013)

55 Vallés H. et al., (2012), Lecciones de Otorrinolaringología, 1ª edición, editoriales Universidad de Zaragoza, España, 231 pp. [En línea] disponible en <http://books.google.com.mx/books?id=QVyqglms2i4C&pg=PA231&dq=epistaxis+concepto&hl=es&sa=X&ei=MpG0Uor6JeW42wXxiIHgDA&ved=0CDIQ6AEwAQ#v=onepage&q=epistaxis%20concepto&f=false> (consultado 20/Diciembre/2013)

56 Huamán Huamán F., (sin año), Diferencia entre hematoma y equimosis, [En línea] disponible en <http://es.scribd.com/doc/101845714/Diferencia-Entre-Hematoma-y-Equimosis> (consultado 20/Diciembre/2013)

57 Reyes Herrera A. et al. (2012), Eritrodisestesia palmo plantar por capecitabina, en una mujer con cáncer de mama, *Revista Mexicana de Dermatología*, 56(1): 71-73 pp. [En línea] disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2012/rmd121k.pdf> (consultado 20/Diciembre/2013)



- 58** M. Ayres S. (2002), Tratado de medicina crítica y terapia intensiva, 4ª edición, editorial medica panamericana, México, 533pp. [En línea] disponible en <http://books.google.com.mx/books?id=d4NfFCXqc2IC&pg=PA533&dq=eritropoyetina+que+es&hl=es&sa=X&ei=gYmoUuDtNlnF2wW3r4HYAw&ved=0CC0Q6AEwAA#v=onepage&q=eritropoyetina%20que%20es&f=false> (consultado 18/Diciembre/2013)
- 59** P. Moore D., W. Jefferson J. (2005), Manual de psiquiatría médica, 2ª edición, editorial ELSEVIER, España, 22pp. [En línea] disponible en <http://books.google.com.mx/books?id=kveWMu6YGaAC&pg=PA22&dq=que+es+esclerosis+tuberculosa&hl=es&sa=X&ei=laWvUvTZEcjR2QWRroDACQ&ved=0CC0Q6AEwAA#v=onepage&q=que%20es%20esclerosis%20tuberculosa&f=false> (consultado 18/Diciembre/2013)
- 60** Sin autor, (Sin año), Tema 17. Estomatitis y faringitis agudas [En línea] disponible en http://cirugia.uah.es/pregrado/docs/tema_17_estomatitis_faring_aguda.pdf (consultado 20/Diciembre/2013)
- 61** Azcoitia Moraila F., (2008), Tumores del estroma gastrointestinal, definición, generalidades y epidemiología, *Revista del Cirujano General*, 30:1, S5-S10 pp., [En línea] disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/cirgen/cg-2008/cgs081a.pdf> (consultado 20/Diciembre/2013)
- 62** Abad Santos F. et al. (2003), "Ensayos clínicos fases I y II", del texto *Ensayo clínico en España*, 132pp. [En línea] disponible en <http://web.udl.es/Biomath/Bioestadistica/Dossiers/Articles/1/EnsayoClinicoFase12.pdf> (consultado 19/Diciembre/2013)
- 63** Sin autor, (2007), Definición de exantema, The free dictionary by Farlex, [En línea] disponible en <http://es.thefreedictionary.com/exantema> (consultado 19/Diciembre/2013)
- 64** Pamplona Roger J. D., (2006), Salud por los alimentos, 1ª edición, 4ª reimpresión, editorial Safeliz, España, 176 pp. [En línea] disponible en



http://books.google.com.mx/books?id=t9Az_8Yzgr4C&pg=PA178&dq=gastritis+concepto&hl=es&sa=X&ei=4LO0UqKRPKWZ2QXYhIC4CQ&ved=0CEQQ6AEwBQ#v=onepage&q=gastritis%20concepto&f=false (consultado 20/Diciembre/2013)

65 Lüllman., et al. (2010), Farmacología; Texto y atlas, 6ª edición editorial medica panamericana, Buenos aires, 28 pp. [En línea] disponible en http://books.google.com.mx/books?id=BXC_e6SiK94C&pg=PA28&dq=glicoproteina+p&hl=es&sa=X&ei=kzOyUqaSOYiW2gWTm4CADw&ved=0CDEQ6AEwAQ#v=onepage&q=glicoproteina%20p&f=false (consultado 19/Diciembre/2013)

66 Sin autor, (sin año), Estudio general de la sangre, órganos y tejidos hematopoyéticos en condiciones normales y patologías, [En línea] disponible en <http://www.smu.org.uy/publicaciones/libros/historicos/lh/Parte1/p1-cap1.pdf> (consultado 20/Diciembre/2013)

67 Lorenzo Tapia F. (2011), TCAE en hemodiálisis, editorial Vértice, España, 113 pp. [En línea] disponible en <http://books.google.com.mx/books?id=crY4lyidBuAC&pg=PA113&dq=que+es+hemodialisis&hl=es&sa=X&ei=jamvUtLVJYPW2gWI7oG4CQ&ved=0CDIQ6AEwAQ#v=onepage&q=que%20es%20hemodialisis&f=false> (consultado 18/Diciembre/2013)

68 Moya Mir M. S., (2008), Normas de Actuación en Urgencias, 4ª edición, editorial medica panamericana, Buenos Aires, 229 pp. [En línea] disponible en <http://books.google.com.mx/books?id=djJzSANEURsC&pg=PA229&dq=hemoptisis+concepto&hl=es&sa=X&ei=Jo-0Uv7-Esb32QXt4IDYQC&ved=0CC0Q6AEwAA#v=onepage&q=hemoptisis%20concepto&f=false> (consultado 20/Diciembre/2013)

69 Jover Botella A., García Bermejo M. J., (2003), Manual de auxiliar de Farmacia. Temario general, Módulo I: Conceptos generales en Farmacia, 1ª edición, editorial Mad, España, 247 pp. [En línea] disponible en http://books.google.com.mx/books?id=gbh_yJhCRqIC&pg=PA247&dq=hemorroide+concepto



pto&hl=es&sa=X&ei=t6q0UputMcai2AW1sYDADw&ved=0CDwQ6AEwAw#v=onepage&q=hemorroide%20concepto&f=false (consultado 20/Diciembre/2013)

70 Sin autor, (sin año), Trastornos circulatorios: Hiperemia, Manual de Patología General [en línea] disponible en http://escuela.med.puc.cl/publ/patologiageneral/Patol_034.html (consultado 20/Diciembre/2013)

71 Burgos R. (2013), Manejo terapéutico de la hiporexia, *Congreso SEEN*, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. [En línea] disponible en <http://www.seen.es/docs/congresosSEEN/55%20Congreso%20SEEN/rosa-burgos.pdf> (consultado 20/Diciembre/2013)

72 Pásaro R. et al. (1998), Neurobiología de las funciones vegetativas, editorial Universidad de Sevilla, España, 70 pp. [En línea] disponible en <http://books.google.com.mx/books?id=vqt4J7WS328C&pg=PA70&dq=que+es+hipoxia&hl=es&sa=X&ei=AbuvUoHQKqW62gXRu4GYCQ&ved=0CFAQ6AEwBg#v=onepage&q=que%20es%20hipoxia&f=false> (consultado 18/Diciembre/2013)

73 Rodríguez Durán A. (2009), Ciencia, tecnología y ambiente, 3ª edición, editorial CENGAGE Learning, 67pp. [En línea] disponible en <http://books.google.com.mx/books?id=uZgbaMhZhwIC&pg=PA67&dq=homeostasia+que+es&hl=es&sa=X&ei=sleoUrGUBcaI3AWTmoGABQ&ved=0CFgQ6AEwCA#v=onepage&q=homeostasia%20que%20es&f=false> (consultado 18/Diciembre/2013)

74 PEMEX, (2009), Lineamientos para el cálculo de índices de frecuencia gravedad y fatalidad por accidentes en trabajo en petróleos mexicanos y organismos subsidiarios, [En línea] disponible en <http://www.sisman.utm.edu.ec/libros/FACULTAD%20DE%20CIENCIAS%20HUMANAS%20DSTICAS%20Y%20SOCIALES/CARRERA%20DE%20TRABAJO%20SOCIAL/07/SEGURIDAD%20INDUSTRIAL/LINEAMIENTOS%20PARA%20EL%20CALCULO.pdf> (consultado 18/Diciembre/2013)



75 Hernández Urzúa M.A., Alvarado Navarro A., (2001), Revisión: Interleucinas e inmunidad, *Revista Biomed*, 12:(4), 272-280 pp. [En línea] disponible en <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb011248.pdf> (consultado 18/Diciembre/2013)

76 S. Fardy P., G. Yanowitz., (2003), Rehabilitación cardíaca, la forma física del adulto y las pruebas de esfuerzo, 3ª edición, editorial Paidotribo, Barcelona, 76 pp. [En línea] disponible en <http://books.google.com.mx/books?id=zDYCo2CUNsYC&pg=PA76&dq=que+es+intervalo+qt&hl=es&sa=X&ei=CbGzUo3Hlema2gWY74DACA&ved=0CEQQ6AEwAw#v=onepage&q=que%20es%20intervalo%20qt&f=false> (consultado 19/Diciembre/2013)

77 Castellano C., (2004), Electrocardiografía clínica, 2ª edición, editorial ELSEVIER, España, 30 pp., [En línea] disponible en <http://books.google.com.mx/books?id=LYd4fxWQjeoC&pg=PA30&dq=que+es+intervalo+qt&hl=es&sa=X&ei=CbGzUo3Hlema2gWY74DACA&ved=0CDcQ6AEwAQ#v=onepage&q=que%20es%20intervalo%20qt&f=false> (consultado 19/Diciembre/2013)

78 Ángel Mejía G., Ángel Ramelli M., (2006), Interpretación clínica del laboratorio, 7ª edición, editorial medica panamericana, Colombia, 389 pp. [En línea] disponible en <http://books.google.com.mx/books?id=Nt3Kmf7ED9gC&pg=PA389&dq=que+es+linfocitopenia&hl=es&sa=X&ei=NymzUtzZNoHK2gWS4YG4Dw&ved=0CD4Q6AEwBA#v=onepage&q=que%20es%20linfocitopenia&f=false> (consultado 19/Diciembre/2013)

79 Sin autor, (sin año), Neoplasia: Metástasis, Manual de Patología General [En línea] disponible en http://escuela.med.puc.cl/publ/patologiageneral/patol_095.html (consultado 20/Diciembre/2013)

80 Kent M., (2003), Diccionario Oxford de Medicina y ciencias del deporte, 1ª edición, editorial Paidotribo, Barcelona, 488 pp. [En línea] disponible en http://books.google.com.mx/books?id=O7hn1Z_oJd0C&pg=PA489&dq=que+es+mialgia&hl=es&sa=X&ei=zoc0UoeGGOGA2gXY7IDYBQ&ved=0CDoQ6AEwAg#v=onepage&q=que%20es%20mialgia&f=false (consultado 20/Diciembre/2013)



81 Landolfi Amendola C., (sin año), Mielosupresión y cáncer, [En línea], disponible en <http://www.fundacionbadan.org/30temaspdf/fasc-nro13.pdf> (consultado 19/Diciembre/2013)

82 Jiménez Escrig A., (2003), Manual de neurogenética, ediciones Díaz Santos, Madrid, 97 pp. [En línea] disponible en <http://books.google.com.mx/books?id=E6XFouOOv38C&pg=PA97&dq=que+es+miopatia&hl=es&sa=X&ei=l1y0Utj6Bemh2AX3h4D4BA&ved=0CC0Q6AEwAA#v=onepage&q=que%20es%20miopatia&f=false> (consultado 20/Diciembre/2013)

83 Sin autor, (sin año), Definición de Mucositis (med.) [En línea] disponible en <http://www.definicion-de.es/mucositis-med/> (consultado 20/Diciembre/2013)

84 Sin autor, (sin año), Neuropatía periférica, Guías de diagnósticos de medicina física y rehabilitación. [En línea] disponible en http://www.hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/area_medica/rehabili/neuropatia_periferica.pdf (consultado 19/Diciembre/2013)

85 Sin autor, (2009), Neutrocitopenia en Cáncer.Net, American Society of Clinical Oncology, [En línea] disponible en <http://stage-cancernet.asco.org/cancernet-en-espa%C3%B1ol/asimilaci%C3%B3n/control-de-efectos-secundarios/neutrocitopenia> (consultado 19/Diciembre/2013)

86 López Gallardo M. (2007) "Homeostasia y líquidos corporales" en Gal Iglesias B. et al *Bases de la fisiología*, 2ª edición, editorial Tébar. 20 pp. [En línea] disponible en <http://books.google.com.mx/books?id=GpNkL8SiYW8C&pg=PA5&dq=Bases+de+la+fisiolog%C3%ADa&hl=es&sa=X&ei=00orU46hF4Oq2QWNsoDgCA&ved=0CDcQ6AEwAg#v=onepage&q=Bases%20de%20la%20fisiolog%C3%ADa&f=false> (consultado 20/Diciembre/2013)

87 Sosa Henríquez M., (2009), Osteonecrosis de los maxilares: Documento de consenso, *Revista Osteoporosis Metabólica Mineral*, 1; 1: 41-51 pp. [En línea] disponible en



http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/consensos/Osteonecrosis_de_losmaxilares.pdf
f (consultado 20/Diciembre/2013)

88 Hernández Hernández J. A., Parrilla Paricio P., (2010), Cirugía AEC, 2ª edición, editorial medica panamericana, Madrid, 93 pp. [En línea] disponible en https://www.google.com.mx/?gws_rd=cr&ei=kXC0Uu6AGoPb2AWuxYCAAg#q=Pancreatitis+concepto&tbm=bks (consultado 20/Diciembre/2013)

89 Espinoza M., (2006), La anatomía orientada en el diagnóstico y tratamiento de las complicaciones locales en la cirugía bucal, Caracas, 133 pp. [En línea] disponible en <http://books.google.com.mx/books?id=WqYgnVvnxH8C&pg=PA133&dq=que+es+parestesia&hl=es&sa=X&ei=KhyzUtuAF8Wp2QXNwoGoCA&ved=0CC0Q6AEwAA#v=onepage&q=que%20es%20parestesia&f=false> (consultado 19/Diciembre/2013)

90 Borrero R.J., Montero G. O., (2003) "Cómo se lesiona el riñón" en Vélez A. H. (ed.) *Fundamentos de medicina: Nefrología*, 4ª edición, Colombia, [En línea] disponible en <http://books.google.com.mx/books?id=UQ9XNWX7cmMC&pg=PA119&dq=podocito+que+es&hl=es&sa=X&ei=tIGoUvzaMuOQ2QXliYDYBQ&ved=0CC0Q6AEwAA#v=onepage&q=podocito%20que%20es&f=false> (consultado 18/Diciembre/2013)

91 Ortiz A. et al. (2002), "El destino de los podocitos en las nefropatías proteinúricas en Nefrología", en Tratado de Nefrología, año XXII, número 5, 425-431pp. [En línea] disponible en <http://books.google.com.mx/books?id=aTBSfwcDUMkC&pg=PR9&dq=nefrologia+ortiz&hl=es&sa=X&ei=h0srU7icGYGC2QWtrIG4CQ&ved=0CDcQ6AEwAg#v=onepage&q=nefrologia%20ortiz&f=false> (consultado 18/Diciembre/2013)

92 Sin autor, (sin año), Proctitis: Definición, [En línea] disponible en <http://salud.doctissimo.es/diccionario-medico/proctitis.html> (consultado 20/Diciembre/2013)



- 93** Madrazo Delgado M., (2007), Rbdomiolisis isquémica y fracaso renal agudo, *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 54: 425-435 pp. [En línea] disponible en http://www.db.sedar.es/restringido/2007/n7_2007/7.pdf (consultado 20/Diciembre/2013)
- 94** Sin autor, (sin año), Definición de randomizar [En línea] disponible en <http://www.mastermagazine.info/termino/6472.php> (consultado 18/Diciembre/2013)
- 95** Sin autor, (2013), Renina-¿Que es renina?, [En línea] disponible en [http://www.news-medical.net/health/Renin-What-is-Renin-\(Spanish\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Renin-What-is-Renin-(Spanish).aspx) (consultado 18/Diciembre/2013)
- 96** J. Wein A. et al (2008), Campbell-Walsh Urología, 9ª edición, tomo II, editorial medica panamericana, 1623 pp. [En línea] disponible en <http://books.google.com.mx/books?id=l-JpiUx1ekEC&pg=PA1623&dq=que+es+supervivencia+sin+progresion&hl=es&sa=X&ei=Zmu0Uoa6NeSb2QXNpYGwDQ&ved=0CC0Q6AEwAA#v=onepage&q=que%20es%20supervivencia%20sin%20progresion&f=false> (consultado 20/Diciembre/2013)
- 97** A. Argente H., Álvarez M., (2005), Semiología médica; Fisiopatología, Semiotecnia y Propedéutica, Enseñanza basada en el paciente, 1ª edición, editorial medica panamericana Buenos Aires, 683 pp. [En línea] disponible en <http://books.google.com.mx/books?id=22ALNKLPnMcC&pg=PA683&dq=que+es+tenesmo&hl=es&sa=X&ei=XB2zUqzOCeS62wWe0IGwAQ&ved=0CC0Q6AEwAA#v=onepage&q=que%20es%20tenesmo&f=false> (consultado 19/Diciembre/2013)
- 98** Lloret J., Muñoz J., et al., (2004), Protocolos terapéuticos de urgencias, 4ª edición, editorial MASSON, España, 73 pp. [En línea] disponible en <http://books.google.com.mx/books?id=XUcDIfU6yxAC&pg=PA73&dq=que+es+torsade+de+pointes&hl=es&sa=X&ei=zLizUtuMJYex2wXProHQDA&ved=0CDIQ6AEwAA#v=onepage&q=que%20es%20torsade%20de%20pointes&f=false> (consultado 19/Diciembre/2013)
- 99** Peña A. et al (2004), Bioquímica, 2ª edición, editorial LIMUSA, México, 311 pp. [En línea] disponible en



<http://books.google.com.mx/books?id=EFUP472dyEMC&pg=PA311&dq=que+son+las+transaminasas&hl=es&sa=X&ei=dVm0Us-DLoAD2AX-n4G4Dg&ved=0CC0Q6AEwAA#v=onepage&q=que%20son%20las%20transaminasas&f=false>

(Consultado 20/Diciembre/2013)

100 N. Kelley W., (1993), Medicina interna, volumen 1, editorial medica panamericana, Buenos Aires, 1401 pp. [En línea] disponible en <http://books.google.com.mx/books?id=oulAE-zahQ4C&pg=PA1401&dq=que+es+trombocitopenia&hl=es&sa=X&ei=RCizUtyrOuqy2gXkjoDABQ&ved=0CDMQ6wEwAQ#v=onepage&q=que%20es%20trombocitopenia&f=false>

(consultado 19/Diciembre/2013)

101 Sin autor, (sin año), Tromboembolismo, médicos ecuador [En línea] disponible en <http://www.medicosecuador.com/interlab/> (consultado 20/Diciembre/2013)

102 W. Sandritter, C. Thomas, (1981), Macropatología; Manual y atlas para médicos y estudiantes, editorial REVERTE, Barcelona, 53 pp. [En línea] disponible en http://books.google.com.mx/books?id=4ECDqqA4oGQC&pg=PA53&dq=que+es+trombosis&hl=es&sa=X&ei=_ySzUv-qDeih2AXW54G4DQ&ved=0CEMQ6AEwBA#v=onepage&q=que%20es%20trombosis&f=false

(consultado 19/Diciembre/2013)

103 Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) en línea, disponible en http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf

(consultado 16/Diciembre/2013)



11. GLOSARIO

Autocrina: Tipo de señalización mediante moléculas extracelulares solubles, en la que las células responden a sustancias que ellas mismas liberan. Este tipo de señalización es muy común en las células tumorales, muchas de las cuales producen y liberan un exceso de factores de crecimiento que estimulan su propia proliferación no regulada. ³⁵

Alopecia: Disminución ó pérdida del cabello, localizada o generalizada, temporal o definitiva de cualquier tipo u origen. ³⁶

Anemia hemolítica microangiopática: Trastorno clínico caracterizado por la fragmentación de los eritrocitos en la circulación que produce hemólisis intravascular. La fragmentación es consecuencia del pasaje de los eritrocitos a través de los depósitos de fibrina presentes en la luz de las arteriolas y capilares a través del epitelio. ³⁷

Angiogénesis: Proceso de formación de nuevos vasos a partir de vasos preexistentes. Mediante este importante proceso los vasos son capaces de acomodar su crecimiento al del organismo, aportar sangre a tejidos que quedan ocasionalmente desprovistos de aporte sanguíneo y adaptarse a las necesidades de oxígeno y nutrientes del entorno fisiológico. No obstante, también puede estar implicada en procesos patológicos (fundamental para el crecimiento de tumores sólidos, que provocan el crecimiento de los vasos próximos para recibir un suministro sanguíneo que les permite no sólo crecer, sino también extenderse y formar metástasis). ³⁸

Angiosarcoma: Lesión tumoral maligna sarcomatosa, originada en el endotelio de los vasos sanguíneos o de los vasos linfáticos. Su localización más habitual es la piel, aunque puede aparecer en la mama, las partes blandas y otros órganos. ³⁹

Anorexia: Como síntoma es considerada como la falta de apetito que puede ocurrir en estados febriles, enfermedades generales y digestivas o simplemente en situaciones transitorias de la vida. Es un trastorno alimenticio grave caracterizado por la pérdida abrupta de peso debido a que las personas piensan que están gordas. ⁴⁰



Arritmia: Es cualquier alteración del ritmo cardiaco normal, es decir, cualquier ritmo diferente al sinusal. El ritmo sinusal comienza en el nódulo sinusal, produciéndose la despolarización de la aurícula. ⁴¹

Artralgia: Es un dolor en una o más articulaciones. Puede ser causada por muchos tipos de lesiones o condiciones. Este dolor ocurre en aquellas articulaciones en las que existe poca lubricación de la rótula con el deterioro consiguiente de los cartílagos. ⁴²

Asbesto: También llamado amianto, es el nombre asignado a un grupo de materiales como la amosita, la crisolita y la crocidolita. Se trata de fibras largas, resistentes e incombustibles que han sido utilizadas con distintos fines. ⁴³

Astenia: Debilidad corporal, que no influye en las acciones vitales. Aquí se identifica tres componentes distintos que participan en grado variable; lasitud (desfallecimiento, debilidad generalizada y fatiga mental). ⁴⁴

Cáscara sagrada: Pertenece a la familia de las Ramnáceas, su nombre científico es *Rhamnus purshianus*. Es una planta originaria desde el medio oeste de Estados Unidos hasta las montañas rocosas y la costa del pacífico. Suele crecer hasta 12 m de altura, tiene corteza rojiza, hojas alternadas, elípticas a ovaladas, flores con cinco pétalos blanco-verdosos, agrupados en umbelas axilares, frutos drupa de color negro purpúreo, con 2 a 3 semillas brillantes. Sus principales activos están compuestos por una mezcla compleja de heterósidos hidroxiantracénicos, en especial C-10-glucosilantrona. En la medicina tradicional se utiliza como purgante, laxante, para hemorroides e indigestión y para abrir el apetito. ⁴⁵

Cefalea: Síntoma que se refiere generalmente como dolor que, semánticamente, debería englobar a todos los dolores localizados en la cabeza pero que en la práctica se restringe a molestias originadas en la bóveda craneana, de características e intensidad variables dependiendo la causa que los origina. ⁴⁶



Células de Hürtle: Son células foliculares modificadas que originan tumores benignos y malignos, no están presentes normalmente en la tiroides. ⁴⁷

Citoquinas: También denominadas citocinas, son proteínas que regulan la función de las células que las producen u otros tipos celulares. Son los agentes responsables de la comunicación intercelular, inducen la activación de receptores específicos de membrana, funciones de proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis, crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas. ⁴⁸

Cromóforo: Es una célula, tejido o microorganismo que no se tiñe con facilidad. ⁴⁹

Disgeusia: Es la pérdida o alteración del sentido del gusto que ocasiona una modificación del sabor y del olor de los alimentos. Es un trastorno muy frecuente durante el tratamiento con quimioterapia y radioterapia. Como consecuencia de ello, se puede notar que los sabores están disminuidos, potenciados o alterados. ⁵⁰

Disnea: Es un síntoma subjetivo de sensación de falta de aire o de sensación desagradable en la respiración normal producido por un aumento del trabajo respiratorio. Para ser considerada como tal debe aparecer en reposo o en situaciones de ejercicio bien tolerado normalmente. ⁵¹

Edema: Es una extravasación de líquido desde los vasos a los espacios intersticiales; el fluido puede ser pobre (trasudado) o rico (exudado) en proteínas, puede ser ocasionado por el aumento de la presión hidrostática, disminución de la presión coloidal osmótica, obstrucción linfática, etc. ⁵²

Embolia: Es el proceso clínico-patológico consecuente a la aparición del émbolo. Un émbolo es una masa intravascular, sólida, líquida, o gaseosa desprendida, capaz de obstruir un vaso, y que se transporta por la sangre hasta un lugar distante de su punto de origen. ⁵³

Epigastralgia: Se define como dolor en epigastrio, siendo ésta la región situada en la parte anterior, superior y central del abdomen. Es la expresión de la estimulación de estructuras



inervadas desde las metámeras espinales dorsales D6 a D11, o sea que comprende a esófago, estómago, duodeno, páncreas, hígado, vía biliar y peritoneo parietal adyacente.⁵⁴

Epistaxis: Procesos hemorrágicos que tienen su origen a nivel de fosas nasales. Es una afección benigna y a menudo fácilmente curable.⁵⁵

Equimosis: Son contusiones simples sin afectación de la integridad de la piel que se caracterizan por el dolor y el derrame, el primero por afectación de los nervios de la zona afectada y el segundo por desgarro de vasos sanguíneos o linfáticos. El tipo de derrame dará el color característico a la lesión externa visible en la piel.⁵⁶

Eritrodisestesia: Es también llamada síndrome de mano-pie, se caracteriza por eritema, descamación y ardor palmo plantar. Principalmente es una reacción tóxica cutánea secundaria al tratamiento con medicamentos quimioterapéuticos.⁵⁷

Eritropoyetina: Es una hormona sialoglucoproteica que se identifica como el CSF (factor de crecimiento) que regula la producción de eritrocitos (eritropoyesis).⁵⁸

Esclerosis tuberosa: También denominada epilepsia y enfermedad de Bourneville, es un trastorno sistémico que afecta no solo al cerebro sino también a la piel, la retina, el riñón, el pulmón y otros órganos, caracterizada por áreas pequeñas y diseminadas de despigmentación con configuración en hoja, algunas de las cuales son visibles con la lámpara de Wood, así como de convulsiones y posible retraso mental.⁵⁹

Estomatitis: Son procesos inflamatorios que se asientan en la mucosa bucal causando llagas y úlceras dolorosas. las causas son muy variadas, por lo que se clasifican en los siguientes grupos: odontógenas, no odontógenas y de causa general.⁶⁰

Estroma gastrointestinal: Matriz extracelular de las células intersticiales de Cajal del tejido gastrointestinal.⁶¹

Estudio pivotal: Estudio que proporciona los datos fundamentales de eficacia y seguridad que dan lugar a la aprobación de comercialización del fármaco. Es muy parecido a los estudios de fase III.⁶²



Exantema: Es una erupción cutánea que aparece de forma aguda. Aparece frecuentemente en enfermedades generales infecciosas como sarampión, rubeola, varicela, escarlatina, dengue, etc. ⁶³

Gastritis: Es la inflamación de la mucosa del estómago, causada casi siempre por malos hábitos alimenticios o por sustancias agresivas para el estómago, tales como bebidas alcohólicas, medicamentos, tabaco, etc. ⁶⁴

Glicoproteína-P: Es una proteína de transporte con dominios denominados "cassettes de unión a ATP", en células tumorales puede transportar citostáticos afuera de la célula, y de esta manera permite que las células tumorales no sean sensibles a la acción del citostático. No se encuentra presente solo en la célula tumoral sino que se expresa en forma ubicua en el organismo. ⁶⁵

Hemocitoblasto: Son células que provienen de los hemohistioblastos y ya tienen una diferenciación funcional avanzada, pues son células generatrices exclusivamente de células sanguíneas. Es una denominación utilizada para designar la célula-tronco hematopoyética pluripotente de la médula ósea. ⁶⁶

Hemodiálisis: Es un procedimiento mediante el cual la sangre se conduce entubada desde el organismo hasta una máquina "riñón artificial" en la que después de atravesar un filtro de limpieza (membrana artificial o dializador), que permite recoger las sustancias tóxicas de la sangre y aportar beneficiosas, es reenviada de nuevo al organismo. ⁶⁷

Hemoptisis: Se define como la emisión de sangre por la boca procedente del tracto respiratorio inferior, generalmente acompañada de tos, y secundaria a una hemorragia pulmonar o bronquial. ⁶⁸

Hemorroides: Son dilataciones varicosas de los plexos venosos hemorroidales. Las venas dilatadas se manifiestan como tumoraciones redondeadas que sobresalen debajo de la mucosa rectal y su coloración es rojiza o azulada. ⁶⁹



Hiperemia: Es el aumento del contenido sanguíneo intravascular de un órgano, segmento de órgano o tejido vascularizado. ⁷⁰

Hiporexia: Disminución del apetito, que habitualmente conlleva a una reducción de la ingesta alimentaria. Es un síntoma que frecuentemente se presenta asociado a enfermedades, tanto agudas como graves. ⁷¹

Hipoxia: Es un proceso que se da cuando la utilización de oxígeno por las células es insuficiente para mantener su función normal, se presenta cuando la capacidad de la sangre para desprender el oxígeno es insuficiente. ⁷²

Homeostasia: Es la capacidad que tiene el cuerpo de mantener constantes las condiciones internas. ⁷³

Índice de fatalidad: Es la totalidad de muertes en un periodo y lugar dado. ⁷⁴

Interleucina: Son proteínas que promueven el crecimiento, diferenciación y activación celular. Estas moléculas efectoras son producidas transitoriamente y controlan localmente la amplitud de la respuesta. ⁷⁵

Intervalo PR: Se mide desde el inicio de la onda P hasta el comienzo del complejo QRS del electrocardiograma. Representa el tiempo de conducción desde el inicio de la activación del músculo ventricular e incluye la conducción por el nódulo auricular. ⁷⁶

Intervalo QT: Se mide desde el comienzo del complejo QRS hasta el final de la onda T del electrocardiograma, y su medida depende de la frecuencia cardíaca. Representa la sístole eléctrica ventricular, es decir, el conjunto de la despolarización y la repolarización ventricular. ⁷⁷

Linfocitopenia: Es la reducción en la concentración de linfocitos en sangre periférica por debajo de los valores normales, es decir, menos de 1 500 células por microlitro en el adulto o menos de 3000 células por microlitro en el niño. ⁷⁸



Metástasis: Es la transferencia de una enfermedad o proceso patológico desde un órgano o sector a otro no directamente conectado con el primero. ⁷⁹

Mialgia: Dolor y sensibilidad dolorosa al tacto en un músculo que suele darse después de un ejercicio agotador, sobre todo si consistió en acciones musculares excéntricas. ⁸⁰

Mielosupresión: Es la disminución o anulación de la médula ósea para producir las células de la sangre, lo que trae como consecuencia anemia, trombocitopenia y leucocitopenia. ⁸¹

Miopatía: Son desórdenes en los que se alteran la estructura o función del músculo esquelético, que se manifiestan esencialmente por debilidad. En algunos, el defecto principal radica en el propio músculo (miopatías primarias), mientras que en otros la afectación muscular es sólo el reflejo de un proceso morboso extrínseco (miopatías secundarias). ⁸²

Mucositis: Inflamación de una membrana mucosa, producida por una infección, o bien secundaria a radioterapia, quimioterapia, carencias nutricionales, etc. ⁸³

Neuropatía periférica sensitiva: Son trastornos o afecciones de algunos o todos los nervios periféricos que afectan a los axones, la vaina de mielina, o ambas. Se manifiesta por una combinación de signos y síntomas sensoriales, motores y autonómicos. ⁸⁴

Neutropenia: Es un nivel anormalmente bajo de neutrófilos, un tipo de glóbulos blancos. Los neutrófilos combaten las infecciones al destruir las bacterias y los hongos. Las personas que tienen neutropenia están expuestas a un mayor riesgo de desarrollar infecciones bacterianas graves. ⁸⁵

Osmolaridad: Se define como el número de partículas (iones o moléculas) por litro de solución, se expresa en osmoles por litro (Osm/L). ⁸⁶

Osteonecrosis maxilar: Es una entidad clínica poco frecuente, asociada a una alteración del aporte sanguíneo o una inhibición de la osteoblastogénesis e incremento de la apoptosis de los osteocitos maxilares. ⁸⁷



Pancreatitis: Es un proceso inflamatorio del páncreas en donde el parénquima pancreático es sustituido por el tejido fibrótico, lo que se traduce en dolor y pérdida de la función del órgano. ⁸⁸

Parestesia: Es definida como la sensación anormal, rara, alucinatoria, táctil, térmica de los sentidos o de la sensibilidad en general, así como también puede significar pérdida transitoria parcial o total de la sensibilidad. ⁸⁹

Podocito: Es la célula más grande del glomérulo, tiene una morfología caracterizada por prolongaciones a modo de tentáculos, de las que penden pedicelos ricos en actina, en contacto con la membrana basal. Tiene la función de soporte del capilar glomerular. ^{90,91}

Proctitis: Inflamación que se produce en el recto, ya sea a causa de una infección o de una irritación de carácter sanguíneo. Generalmente, produce defecación dolorosa, sanguinolenta o diarreica. ⁹²

Rabdomiolisis: Es un síndrome clínico caracterizado por la destrucción y posterior necrosis del músculo esquelético que produce un aumento de sus componentes intracelulares en la circulación sanguínea. Su expresión clínica puede variar desde un cuadro asintomático, hasta un cuadro grave asociado a fracaso multiorgánico. ⁹³

Randomizar: Es un evento fortuito, aleatorio o al azar. Es un procedimiento para la asignación, en los ensayos clínicos, de unidades de tratamiento a tratamiento alternativo. ⁹⁴

Renina: También conocida como angiotensinogenasa, es una enzima que participa en el sistema del cuerpo renina-angiotensina que sirve de medidor del volumen extracelular y vasoconstricción arterial. ⁹⁵

Síndrome mano-pie: Es también llamado eritrodisestesia, se caracteriza por eritema, descamación y ardor palmo plantar. Principalmente es una reacción tóxica cutánea secundaria al tratamiento con medicamentos quimioterapéuticos. ⁵⁷



Supervivencia sin progresión: Es un tipo de medida que puede usarse para ayudar a determinar si un nuevo tratamiento es eficaz. Se refiere a la probabilidad de que un paciente siga vivo, sin que la enfermedad empeore. ⁹⁶

Tenesmo: Se define como el deseo continuo, doloroso e ineficaz de defecar; el paciente tiene la sensación de tener el recto ocupado en forma permanente. ⁹⁷

Torsade de pointes: Es un tipo de taquicardia ventricular polimórfica que se caracteriza por presentarse en salvas cortas (5-15s) de taquicardia ventricular de alta frecuencia con complejos que cambian progresivamente su morfología. ⁹⁸

Transaminasas: Son un conjunto de enzimas del grupo de las transferasas, pues transfieren grupos amino desde un metabolito a otro, generalmente aminoácidos. Su reacción es reversible. ⁹⁹

Trombocitopenia: Es la reducción en la concentración de plaquetas en sangre periférica por debajo de los valores normales, es decir, con un recuento plaquetario inferior a 100 000/mm³. ¹⁰⁰

Tromboembolismo: Es una situación clínica que ocurre cuando se genera un coágulo en el interior del sistema vascular y permanece *in situ* (trombosis) o es desplazado hacia delante en el torrente circulatorio (embolia). ¹⁰¹

Trombosis: Es un proceso patológico en el que se forman trombos. Los trombos son coágulos en el interior de un vaso sanguíneo, ya sea en venas o arterias. ¹⁰²



12. ANEXO 1

Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)¹⁰³

Publish Date: August 9, 2006

Criterios Comunes de Terminología para Reacciones Adversas (CTCAE)

Referencia rápida

Los criterios Comunes de Terminología NCI para Reacciones Adversas v3.0 es una terminología descriptiva que se puede utilizar para informar Eventos Adversos (EA). Se proporciona una clasificación (severidad) de escala para cada término EA.

Componentes y Organización

CATEGORÍA

Una categoría es una clasificación general de EA basado en la anatomía y/o fisiopatología. Dentro de cada categoría, los EA se enumeran acompañados por sus descripciones de severidad (Grado).

TÉRMINOS DE EVENTOS ADVERSOS

Un EA, es cualquier signo desfavorable y no deseado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorios), síntoma o enfermedad asociado temporalmente con el uso de un tratamiento o procedimiento médico, que pueden o no ser considerado con el tratamiento o procedimiento. Un EA es un término que es una representación única de un evento específico utilizado para la documentación médica y análisis científicos. Cada término EA se asigna a un término MedDRA y el código. Los EA están ordenados alfabéticamente dentro de las categorías.



NOMBRE CORTO EA

La columna "nombre corto" es nueva y se utiliza para simplificar la documentación de los nombres de EA sobre las formas de reportar los casos.

Los términos supra-ordenados se encuentran dentro de una categoría y son términos que se agrupan basados en los procesos de enfermedad, signos, síntomas o el diagnóstico. Un término supra - ordenado es seguido por la palabra "Seleccionar" y se acompaña de reacciones adversas específicas que se relacionan con el término supra - ordenadas.

OBSERVACIÓN

Una observación es una aclaración de un EA.

TAMBIÉN EN CUENTA

Un también en cuenta indica EAs adicionales que han de ser calificados si son clínicamente significativos.

NOTA DE NAVEGACIÓN

Una nota de navegación indica la ubicación de un plazo EA dentro del documento CTCAE. En él se enumeran los signos/síntomas alfabéticamente y aparecerá el término CTCAE en la misma categoría a menos que la nota de navegación afirme de manera diferente.

GRADOS

El grado se refiere a la gravedad del EA. La CTCAE muestra los grados del 1 al 5 con las descripciones clínicas únicas de severidad para cada EA:

GRADO	DESCRIPCIÓN
Grado 1	Leve EA
Grado 2	Moderado EA
Grado 3	Grave EA
Grado 4	EA potencialmente mortal o incapacitante
Grado 5	Muerte relacionada con el EV

Un punto y coma indica "o" dentro de la descripción de la nota.



Un guión (-) indica un grado no disponible.

No todas las calificaciones son apropiadas para todas las entidades solicitantes. Por lo tanto, algunos EAs se muestran con menos de cinco opciones para la selección de grado.

GRADO 5 (MUERTE)

No es apropiado para algunos acontecimientos adversos y por lo tanto no es una opción.

La categoría muerte es nueva. Sólo un plazo Supra de coordenadas está en la lista en esta categoría: «La muerte no asociada a término CTCAE.