



Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas
ISSN: 1870-0195
rmcf@afmac.org.mx
Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.
México

Eventos adversos en la terapia dirigida para carcinoma de células renales metastásico

Haro Díaz, Raúl Gerardo; Mata Maldonado, Jesus; Ortiz Reynoso, Mariana; Santillán Benítez, Jonnathan Guadalupe; Gómez Oliván, Leobardo Manuel

Eventos adversos en la terapia dirigida para carcinoma de células renales metastásico

Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, vol. 51, núm. 2, 2020

Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C., México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57964020001>

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional.

Eventos adversos en la terapia dirigida para carcinoma de células renales metastásico

Adverse events on targeted therapy for renal metastatic renal cell carcinoma

Raúl Gerardo Haro Díaz
Universidad Autónoma del Estado de México, México

Redalyc: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57964020001>

Jesus Mata Maldonado
Universidad Autónoma del Estado de México, México

Mariana Ortiz Reynoso
Universidad Autónoma del Estado de México, México

Jonnathan Guadalupe Santillán Benítez
Universidad Autónoma del Estado de México, México

Leobardo Manuel Gómez Oliván
Universidad Autónoma del Estado de México, México

Recepción: 06 Junio 2019
Corregido: 04 Marzo 2020
Aprobación: 14 Mayo 2020

RESUMEN:

El carcinoma de células renales es un padecimiento oncológico más común en hombres de tercera edad, la detección tardía favorece a encontrar el daño con metástasis. El tratamiento para dicho padecimiento ha cambiado y se basa en terapia dirigida, la cual se ha visto asociada a toxicidad clínica. Esta revisión buscó reportar los eventos adversos relacionados al tratamiento para el carcinoma de células renales metastásico. Se revisaron 36 artículos y se incluyeron 14, donde la mayoría estaban relacionados con sunitinib, los eventos adversos más reportados fueron diarrea, astenia, hipertensión; así como neutropenia y trombocitopenia. La toxicidad ante terapia dirigida contra el cáncer está asociada a diversos factores, como edad o rasgo étnico, es necesario prevenir los eventos adversos al monitorizar al paciente.

PALABRAS CLAVE: farmacovigilancia, carcinoma de células renales metastásico, eventos adversos, terapia dirigida.

ABSTRACT:

Renal cell carcinoma is a common oncological condition in elderly men, late detection favors finding damage with metastasis. The treatment for this condition has changed and is based on targeted therapy, which has been associated with clinical toxicity. This review sought to report adverse events related to treatment for metastatic renal cell carcinoma; 36 articles were reviewed and 14 were included, where the majority were related to sunitinib, the most reported adverse events were diarrhea, asthenia, hypertension; as well as neutropenia and thrombocytopenia. The toxicity before therapy directed against cancer is associated with several factors, such as age or ethnic trait, it is necessary to prevent adverse events when monitoring the patient.

KEYWORDS: pharmacovigilance, metastatic renal cell carcinoma, adverse events, targeted therapy.

NOTAS DE AUTOR

M en C. Raúl Gerardo Haro Díaz, Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México. Paseo Colón esquina Paseo Toluca, Residencial Colón Cipres, C.P. 50120 Toluca de Lerdo, Estado de México, México.
Teléfono: 722 226 2300, 722 239 9798
gerardo_haro177@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células renales (CCR) es el daño sólido más frecuente en el riñón, representando el 90 % de todos los tumores renales malignos, el cual es más común en hombres que en mujeres, teniendo una incidencia mayor en personas entre 60 a 70 años de edad.¹

Entre los factores de riesgo de padecer cáncer renal se encuentran la obesidad, tabaquismo e hipertensión, así como el consumo de algunos analgésicos o la exposición laboral.² El contacto repetitivo con metales pesados como cromo, cadmio, aluminio o titanio tienen un rol en la carcinogénesis de células renales, se han encontrado reportes de partículas de metales en muestras de tejido renal de pacientes con CCR.³

El CCR hereditario representa del 3-5 % en los casos de cáncer renal reportados. Se han encontrado diez síndromes relacionados con 12 genes que han mostrado asociarse con el desarrollo o surgimiento de la enfermedad, los cuales a su vez se asocian con el subtipo. De estos padecimientos el que más sobresale es el síndrome *Von-Hippel Lindau*, relacionado al carcinoma de células claras renales (CCRcc), el subtipo más común de cáncer renal.⁴

Recientes avances genéticos en CCR han logrado desarrollar la clasificación patológica del padecimiento, siendo el subtipo de células claras el más común, asociado con el síndrome Von Hippel-Lindau como se muestra en tabla 1.⁴

Tabla 1
Subtipo de células asociadas con el síndrome *Von Hippel-Lindau*

Subtipo	Incidencia	Origen	Anormalidad cromosomal	Gen
Células Claras	65 %	Túbulo Proximal	Pérdida en 3p	VHL, PBRM1, TCS1 y TCS2
Células Papilares	15 %	Túbulo Proximal	Trisomía 7, 16 y 17	MET, FLCN, TFE3
Célula Cromófoba	10 %	Célula intercalada del conducto colector cortical	Pérdida hipodiploide en cromosomas 1,2,6,10,13,	FH, SDH
Carcinoma de los conductos colectores	1 %	Se relaciona con las células principales del conducto colector medular y el conducto colector del nefrón distal.	Ninguna	Sin anomalía genética consistente
Sin Clasificar	5 %	Origen Variado	Ninguna	

La mayoría de los tumores renales son asintomáticos, por lo que más del 50 % de los pacientes con CCR es diagnosticado de manera fortuita. Los signos/síntomas de la triada típica de síntomas en cáncer renal

son dolor renal, hematuria macroscópica, y masa abdominal palpable. Las pruebas fundamentales para el diagnóstico de cáncer renal son:

- Exploración física: con utilidad limitada, pero se pueden llegar a identificar masa abdominal o adenopatía cervical palpable
- Datos de laboratorio: principalmente fijándose en un examen general de orina, niveles de creatinina sérica, hemoglobina, LDH, fósforo y calcio
- Estudios radiológicos: Tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética⁵

Actualmente no se cuenta con un método eficiente para diagnosticar de forma oportuna el carcinoma de células renales, siendo la tomografía computarizada (TC) el más empleado para tal fin, ya que proporciona información morfológica y funcional.⁶

El sistema de estadificación de tumor, nódulo, metástasis (TNM) se usa para poder estadificar las variantes histológicas del carcinoma renal. Se basa en evaluar la extensión anatómica de la enfermedad y se ha demostrado que tiene correlación directa con el pronóstico. Esta revisión fue propuesta y apoyada en 2010 por el comité conjunto estadounidense sobre el cáncer.

El sistema de estadificación, comúnmente más utilizado, varía en la etapa I-IV en función de la etapa anatómica, ubicando al paciente en un grupo de pronóstico, en donde T corresponde al tamaño del tumor, N la presencia de nódulos distantes y M a la metástasis distante, siendo el estado clínico IV el más avanzado.⁷

Cuando se tiene un tumor renal localizado, una resección quirúrgica es la opción de tratamiento más recomendable,⁸ pero cuando la enfermedad está avanzada, la puntuación *Motzer* es un sistema estandarizado para calcular el pronóstico de la enfermedad, para lo cual los pacientes se evaluarán bajo los siguientes factores de riesgo:

- Estatus Karnovsky (PS) < 80 %
- Hemoglobina baja del límite
- Tiempo entre el diagnóstico y tratamiento mayor a 12 meses
- Calcio arriba del límite normal
- Plaquetas arriba del límite normal
- Neutrófilos arriba del límite

Cuando los pacientes tienen 0 de estos factores están en un grupo favorable, de ser de 1-2 en un riesgo intermedio, y si son 3 o más estarán en un alto riesgo.

El tratamiento sistémico, cuando hay carcinoma de células renales metastásico (CCRM), más común es para la histología en células claras, muchos estudios piloto se han basado en ellas ya que es el sub-tipo que más se ha hallado histológicamente, aunque las recomendaciones de tratamiento también dependerán de la puntuación *Motzer* que ejerzan.

Como primera línea de tratamiento los pacientes son divididos por histología celular en células claras y células no claras. A su vez, para el grupo de células claras se divide de acuerdo a la puntuación *Motzer* en grupo favorable o riesgo intermedio y grupo de alto riesgo. En pacientes con buen o intermedio pronóstico, tres medicamentos han sido aprobados tras estudios piloto fase III: bevacizumab + interferón α (IFN- α), sunitinib y pazopanib, sin embargo; como tratamientos alternativos se encuentra la interleucina-2 y el sorafenib (Figura 1).



Figura 1

Tratamiento en primera línea para pacientes con CCRm⁹

Cuando el tratamiento en primera línea no muestra efectividad se continua con otro tratamiento, cuya elección dependerá de la terapia farmacéutica previa, para aquellos que recibieron como primer tratamiento un fármaco que actuara sobre la vía VEGF el everolimus o el axitinib han demostrado eficacia, por lo cual se recomiendan. En aquellos pacientes que hayan recibido citoquinas, es deseable el uso de inhibidores de tirosin-quinasa como sorafenib, pazopanib y recientemente el axitinib. Sin embargo, dado que en la actualidad la dispensación de citoquinas ha disminuido son pocos los pacientes que usan estos medicamentos en segunda línea.⁵ Cuando estos medicamentos se aprobaron mostraron tener mayor supervivencia libre sin progresión (SLP) que los medicamentos anteriores, por ejemplo, sunitinib con 11 meses contra 5 meses del IFN- α , que fue el tratamiento previo. Sin embargo los pacientes aun enfrentan eventos adversos (EA 's) al tratamiento.⁹

Una reacción adversa al medicamento (RAM), que es parte de los EA 's, se presenta cuando está totalmente relacionado a un medicamento, tras su administración y uso terapéutico bajo los estándares establecidos. Las RAM 's se encuentran a menudo en las instituciones de salud y pueden afectar la calidad de vida del paciente, teniendo relación con la morbilidad y mortalidad.¹⁰

El desarrollo actual de terapias dirigidas contra el cáncer en los últimos años ha dado el lugar a nuevos EA 's debido a los mecanismos de acción de las nuevas clases de fármacos, actuado sobre prácticamente todos los sistemas y órganos en el cuerpo.¹¹

Si bien la variedad de medicamentos avalados para el tratamiento del cáncer tiene el potencial de individualizar la dosis, simultáneamente se refleja la falta de exhaustiva clínica en el manejo de sus efectos tóxicos, lo cual frecuentemente se superpone con enfermedades crónicas como la hipertensión, hipercolesterolemia y la insuficiencia cardiaca.¹²

Debido a que los pacientes difieren entre sí por comorbilidades es importante también considerar el perfil de EA 's de cada agente o medicamento seleccionado, además las decisiones sobre la mejor manera de utilizar la terapia blanco o dirigida se debe tener en cuenta para cualquier toxicidad superpuesta que pueda ser exacerbada para el uso concomitante o secuencial.¹³ Los EA 's de los medicamentos en terapia blanco suelen ser manejables y reversibles, la interrupción del tratamiento debido a toxicidad es rara.¹⁴

La farmacovigilancia es un proceso continuo y en el que participan distintos miembros del área de salud, pacientes, enfermeras, farmacéuticos, médicos, fabricantes de medicamentos y las autoridades regulatorias. La responsabilidad de integrar la detección y el reporte constante de los EA 's en la práctica clínica y la educación rutinaria también se aplican en las farmacias comunitarias, facultades universitarias con estudios farmacéuticos, hospitales y sistemas de salud.¹⁵

Aún existen factores a resolver en la terapia dirigida, como la dosificación, secuenciación, combinación de medicamentos y toxicidad de diversos agentes terapéuticos que aún no se han definido. A esto, sumándole el desarrollo de resistencia tumoral a la terapia blanco se observa la necesidad de validación de factores pronósticos y predictivos en los ensayos clínicos.¹⁶

Este artículo de revisión buscó recopilar los reportes de EA's asociados a los medicamentos de terapia dirigida contra CCRm, con las condiciones antropométricas y porcentuales, para así tener datos que permitan identificar la susceptibilidad poblacional y el impacto económico para optimizar el tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda electrónica de artículos publicados entre 2008 a 2018 en bases de datos como *Elsevier*, *NCBI*, *ResearchGate* y *ScienceDirect* en los que se hayan evaluado los EA's a los medicamentos empleados contra el CCR metastásico o avanzado, utilizando palabras clave como “*renal cell carcinoma*”, “*adverse events*”, “*toxicity renal cell carcinoma treatment*” o “*safety renal cell carcinoma treatment*”. Se incluyeron aquellos artículos que mencionaran los EA's, o RAM's, relacionados a bevacizumab + IFN- α , everolimus, pazopanib, sorafenib o sunitinib contra CCRm, ya que son los medicamentos más empleados en México. Se excluyeron aquellos artículos en los que se compararan entre sí los medicamentos para el padecimiento, así como aquellos en donde se describieron los resultados en menos de 50 pacientes.

Al recopilar los datos reportados de EA's se ordenaron por medicamento evaluado, tipo de estudio que se llevó a cabo, el número de sujetos evaluados y sus datos antropométricos, los cuatro EA's más reportados (especificando, en algunos casos, aquellos reportados como mayor o igual a grado 3 de toxicidad), el autor y año en que se llevó a cabo el estudio y el número de referencia en bibliografía.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Al realizar la búsqueda exhaustiva, se encontraron 36 artículos que hablan sobre los EA's por el uso en farmacoterapia para el tratamiento de CCRm. De estos, se excluyeron 14, la mitad debido a que se compararon varias terapias, y la otra mitad por haber evaluado menos de 50 pacientes; en la tabla 2 se muestran los resultados revisados, reportando los 4 EA's que mostraron mayor incidencia en la población evaluada.

La primera línea de tratamiento evaluada fue la de bevacizumab más IFN- α , se recolectaron datos de 687 pacientes en dos estudios clínicos analizados, en donde se reportaron los EA's más frecuentes en grado 3 o 4 de toxicidad. Ambos estudios^{17, 18} mostraron incidencia hacia proteinuria e hipertensión. Realizando cálculos la proteinuria arrojó un 11.6 % y la hipertensión de 8.7 % para el total de pacientes analizados, otros EA's que se mencionaron fueron astenia, neutropenia, fatiga y náuseas.

En el caso de everolimus se analizaron los EA's, de todos los grados, en 4 artículos¹⁹⁻²². Se reunió un total de 1,493 pacientes, en donde todos ellos compartieron fatiga dentro de los 4 EA's más reportados, en 240 pacientes, en el 16.0 % del total de pacientes evaluados. En tres estudios¹⁹⁻²¹ se reportaron astenia y estomatitis, y astenia como los EA's más comunes, representado el 32 % y 17 %, aproximadamente, en la suma poblacional de los artículos mencionados. Los demás EA's encontrados fueron anemia, *rash cutáneo*, infecciones y tos.

El pazopanib fue evaluado en 4 artículos²³⁻²⁶ reuniendo un total de 660 pacientes evaluados, en donde la diarrea fue el único EA mencionado en cada uno de ellos. Calculando los datos, la diarrea se presentó en 375 pacientes representando un 50.7 %. Hubo también 3 EA's que coincidieron a la vez en 3 artículos, estos fueron hipertensión, náusea y despigmentación del cabello. Los EA's reportados se muestran en la Tabla 2.

TABLA 2
Eventos adversos por medicamento para el CCRm

Medicamento	Tipo de estudio	Número de sujetos	Datos antropométricos	Eventos adversos (%)	Autor, año	Número de referencia
Bevacizumab + IFN-α	Internacional, multicéntrico, randomizado, doble ciego, clínico fase III	325	222 hombres (68 %), 103 mujeres (32 %). Edad promedio 61 años	Fatiga (13 %), asnea (11 %), proteinuria (9 %), hipertensión (6 % en grado 3 o 4)	Escudier B, et al., 2010	(17)
	Prospectivo, fase III	362	Estados Unidos, 269 hombres (73 %), 100 mujeres (27 %). Edad promedio 61 años	Proteinuria (15 %), hipertensión (11 %), neutropenia (9 %), náusea (7 % en grado 3 o 4)	Rini BI, et al., 2010	(18)
Everolimus	Randomizado, multicéntrico, doble ciego, clínico fase III	269	Australia, Canadá, Europa, Japón y Estados Unidos. Edad promedio 61 años	Estomatitis (40 %), rash (25 %), fatiga (20 %), asnea (18 %)	Motzer R.J., et al., 2008	(19)
	Prospectivo, randomizado, doble ciego, clínico fase III	274	Australia, Canadá, Europa, Japón y Estados Unidos. Edad promedio 61 años	Estomatitis (44 %), infecciones (37 %), asnea (33 %), fatiga (31 %)	Motzer R.J., et al., 2010	(20)
	Prospectivo, observacional, no intervencional	318	Alemania	Dismea (17 %), asnea (15 %), fatiga (12 %), tos (10 %)	Bergmann L., et al., 2015	(21)
	Agrupado de ensayos clínicos prospectivos, no intervencionistas	652	Alemania, Francia, Grecia y Austria. 461 hombres (73 %), 170 mujeres (27 %). Edad promedio 66 años	Estomatitis (25 %), asnea (15 %), náusea (11 %), fatiga (10 %)	Albiges L., et al., 2015	(22)
Pazopanib	Clínico fase II, multicéntrico	221	De nueve países diferentes	Diarrea (63 %), fatiga (46 %), despigmentación del cabello (48 %), náusea (62 %)	Hudson T, et al., 2010	(23)
	Randomizado, doble ciego, clínico fase III	290	198 hombres (68 %), 92 mujeres (32 %). Edad promedio 59 años	Diarrea (52 %), hipertensión (40 %), cambio de color de cabello (38 %), náusea (26 %)	Sternberg C, N., et al., 2013	(24)
	Multicéntrico de extensión, de solo un brazo	80	Europa, Sudamérica, Asia, África del norte, Australia, Nueva Zelanda. 61 hombres (76 %), 19 mujeres (24 %). Edad promedio 60.5 años	Hipertensión (45 %), diarrea (45 %), cambio de color de cabello (44 %), pérdida de apetito (30 %)	Sternberg C, N., et al., 2014	(25)
	Retrospectivo de cohorte de centro único	69	Italia. 43 hombres (62 %), 26 mujeres (37 %). Edad promedio 62 años	Fatiga (29 %), náusea (16 %), hipertensión (13 %), diarrea (13 %)	Grassi P, et al., 2017	(26)
Sorafenib	Multicéntrico	59	China	Síndrome mano pie (62 %), alopecia (71 %), rash (22 %), mucositis (11 %)	Zhang H, et al., 2009	(27)
	No randomizado, abierto	2,504	Estados Unidos y Canadá. 1734 hombres (69 %), 759 mujeres (31 %)	Síndrome mano pie (10 %), rash (5 %), piel seca (5 %), hipertensión (5 %)	Stadler W, M., et al., 2010	(28)
	Clínico no comparativo	1,145	Bélgica, Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, Holanda, Polonia, España, Suecia, Suiza y Reino Unido	Hipertensión (45 %), diarrea (45 %), pérdida de color de cabello (44 %), pérdida de apetito (20 %)	Beck J, et al., 2011	(29)
	Retrospectivo, multicéntrico	177	Corea del Sur. 136 hombres (77 %), 41 mujeres (23 %). Edad promedio 62 años	Síndrome mano pie (68.9 %), fatiga (55.1 %), anorexia (44.3 %), náusea	Kim S.H., et al., 2015	(30)
Sunitinib	Prospectivo, no intervencionista, abierto	2,599	Alemania, Grecia, Indonesia, Corea del Sur, México, Holanda, Filipinas, Polonia, Rusia, Eslovaquia, Eslovenia y Suecia	Síndrome mano pie (20 %), diarrea (17 %), rash (8.5 %), alopecia (5.6 %)	Jäger D, et al., 2015	(31)
	Poblacional	132	Corea del Sur	Mucositis (66.7 %), fatiga (52.3 %), síndrome mano pie (49.2 %), anorexia (48.5 %)	Kim H S, et al., 2011	(32)
Sunitinib	Retrospectivo	53	Brasil. 38 hombres (72 %), 15 mujeres (28 %). Edad promedio 61.6 años	Fatiga (64.1 %), náusea (49.0 %), estomatitis (41.5 %), vómito (37.7 %)	Barroso-Sousa R, et al., 2014	(33)
	Sub análisis	348	Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, México, Panamá, Perú y Venezuela. 247 hombres (71 %), 101 mujeres (29 %). Edad promedio 59 años	Mucositis (54 %), diarrea (53 %), asnea (41 %), náusea (31 %)	Barrion C, H., et al., 2016	(34)
	Retrospectivo	77	Costa Rica. 54 hombres (70 %), 23 mujeres (30 %). Edad promedio 58.9 años	Diarrea (15.6 %), síndrome mano pie (14.3 %), hipertensión (2.6 %), fatiga (1.3 %)	González E, et al., 2016	(35)
Sunitinib	Randomizado, doble ciego, fase III	309	Estudio en veintim países. 222 hombres (72 %), 87 mujeres (28 %). Promedio de edad 57 años	Diarrea (55.9 %), fatiga (56.6 %), hipertensión (35.9 %), mucositis (33.7 %)	Ravaud A., et al., 2016	(36)
	Metaanálisis	9,977	Promedio de edad de 55 a 66 años. 70 % hombres	Diarrea (87 %), síndrome mano pie (87 %), mucositis (85 %), fatiga (70.3 %), Asma (9.2 %), síndrome mano pie (5 %)	Liu X, et al., 2017	(37)
	Prospectivo, abierto, multicéntrico, randomizado fase III	399	Francia, Reino Unido, Noruega y Suecia	Asma (9.2 %), síndrome mano pie (5 %), neutropenia (3.7 %), trombocitopenia (3 % en grado 3 o 4 de toxicidad)	Méjean A., et al., 2018	(38)

En caso de sorafenib se recopilaron datos de 6,454 pacientes de 5 artículos revisados ^{27,28,29,30,31}. En este medicamento se reportaron gran cantidad de EA's, como fatiga, anorexia, náusea, o mucositis. Dentro de ellos el que más se mencionó fue el síndrome de mano pie, en 4 de los artículos revisados, siendo reportado en 944 pacientes de 5339, aproximadamente. Otros de los EA's más reportados fueron rash cutáneo, hipertensión y alopecia.

El sunitinib fue el medicamento que más se evaluó en los artículos analizados, se recopilaron datos de 7 artículos. ^{32,33,34,35,36,37,38} En la mayoría se reportaron los EA's bajo cualquier grado de toxicidad, reuniendo datos de 10,896 pacientes, el artículo restante ³⁸ se basó en reportar EA's en grado 3 o 4 en 399 pacientes, finalmente fue un total de 11,295 pacientes que se evaluaron tras recibir sunitinib.

Así como en el caso de sorafenib, en sunitinib se mencionaron gran cantidad de EA's, pero los que más sobresalieron, bajo cualquier grado de toxicidad, fueron mucositis, diarrea, fatiga y síndrome mano pie. Dentro de los EA's grado 3 o 4 que se reportaron se incluyeron datos de laboratorio como neutropenia y trombocitopenia.

El tratamiento para el cáncer se ha basado en las citoquinas desde 1940 y con el paso de al tiempo se ha vuelto más objetivo y certero. La terapia dirigida o terapia blanco busca ser curativa para padecimientos oncológicos neoadyuvantes, adyuvantes y paliativos. Además, puede estar administrada junto con quimioterapia y/o radioterapia, como el docetaxel y trastuzumab para cáncer de mama, por ejemplo. ³⁹

Sin embargo, la terapia dirigida ha mostrado tener diferencia en la eficacia y seguridad en los pacientes por diferentes factores a tomar en cuenta, como la etnicidad, enfermedades y/o tratamientos concomitantes, edad, histología del tumor, o factores genéticos que hacen más susceptible, o resistente, al paciente ante algún medicamento.

En aspectos genéticos se ha encontrado asociación de los polimorfismos de nucleótido único (SNP's) con la toxicidad a la terapia dirigida. Un estudio en China mostró asociación del SNP's rs1045642, en el gen ABCB1, con el desarrollo de hipertensión en pacientes con CCRm que recibieran tratamiento con sorafenib. ⁴⁰

En 2010 se reportó la asociación del polimorfismo rs8175347, en el gen UGT1A1, y su asociación con el desarrollo de rash cutáneo de alto grado en 236 pacientes con CCRm tratados con pazopanib. ⁴¹

Otro estudio, en España en 2011, evaluó los SNP's y su relación con la toxicidad de sunitinib en pacientes con CCRm, en donde se encontró que el rs2305948, en el gen VEGFR2, está asociado con el desarrollo de síndrome mano pie, o que el rs1128503, en el gen ABCB1, brindaba protección contra la hipertensión. ⁴²

Así mismo, en otro estudio se evaluó la susceptibilidad de toxicidad ante pazopanib y sunitinib entre pacientes asiáticos y no asiáticos. En donde se mostró que los pacientes orientales estaban más asociados a desarrollar hipertensión, neutropenia y proteinurias tras la administración de pazopanib contra CCRm, y que en los no asiáticos había mayor incidencia de diarrea, fatiga y náusea. ⁴³

Aunque solo contó con 44 pacientes, un estudio retrospectivo en Egipto evaluó la eficacia y toxicidad del sunitinib ante el CCRm, en donde los EA's en grado 3 más comunes fueron mucositis, síndrome mano pie, fatiga y diarrea. ⁴⁴ En 29 pacientes latinoamericanos, de Argentina y Brasil, bajo el mismo tratamiento se mencionó náusea y vómito como uno de los EA's en grado 3 más comunes, además de mucositis, síndrome mano pie y astenia (46). ⁴⁵

Otro factor a tomar en cuenta es la edad del paciente, ya que un estudio retrospectivo, en cuanto a eficacia y seguridad del sunitinib en pacientes con CCRm, demostró que los pacientes mayores de 70 años son más propensos a desarrollar fatiga, deshidratación o pérdida de apetito que aquellos menores de 70 años, aunque en estos últimos se observó más el síndrome mano pie o el cambio de color en el cabello. ⁴⁶

Un estudio agrupado estudió la tolerabilidad del tratamiento con sorafenib en cuatro grupos de pacientes, de acuerdo con rangos de edad. En él se mostró que los pacientes mayores tenían mayor incidencia a presentar EA 's grado 3 o 4 que pacientes más jóvenes, sobre todo en fatiga.⁴⁷

En Japón se evaluó la eficacia y seguridad del sorafenib en dos grupos de pacientes con CCRm, mayores y menores a 75 años, en donde los pacientes más grandes mostraron mayor susceptibilidad a presentar hipertensión y pérdida de apetito, mientras que en los menores a 75 años se reportó más alopecia, disfunción hepática e hipofosfatemia.⁴⁸

Es importante tomar en cuenta también la relación entre los EA 's que se presentan bajo un tratamiento de terapia dirigida y los costos que estos implican para el paciente y el sistema de salud. Un estudio comparó los costos por EA 's de bevacizumab + IFN- α contra el sunitinib en Francia, Alemania, Reino Unido e Italia, en donde el grupo de bevacizumab + IFN- α demostró presentar menos costos referentes a los EA 's.⁴⁹

En la actualidad la terapia dirigida contra el CCRm se centra en los TKI 's como sorafenib, sunitinib o pazopanib y los mTOR (objetivo mamífero de la rapamicina) como el everolimus y temsirolimus. En el caso de los mTOR han mostrado mayor índice de neumonitis intersticial, estomatitis, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, anemia y toxicidad pulmonar.⁵⁰

En los TKI 's los EA 's más reportados son diferentes y, a pesar de que existen diversos tipos de medicamentos, en prácticamente todos ellos concuerdan en hipertensión y diarrea como los EA 's más comunes. Aunque en otros difieren, como en náusea que es más común en sunitinib que pazopanib o síndrome mano pie que es más común en sorafenib que pazopanib.⁵¹

Aunque la terapia dirigida contra el CCRm ha prolongado el tiempo libre sin progresión en los pacientes, se ha mostrado que más de la mitad que reciban dicha terapia presentan uno, o más, EA 's, cuyo costo es sustancial; por lo que hace falta desarrollar métodos para prevenirlos o manejarlos de mejor forma lo que eventualmente llevará a reducción de costos.⁵²

En la actualidad, la educación en el personal médico y hacia el paciente, así como el seguimiento en terapia ambulatoria para el paciente son las intervenciones más económicas con las que se cuentan. Los equipos de atención integral son cruciales para mantener una dosificación consistente de la terapia contra el cáncer, el manejo de los EA 's y mejorar la calidad de vida del paciente.⁵³

CONCLUSIONES

Los EA 's relacionados a los medicamentos que sirven como terapia dirigida contra el CCRm están asociados a diversos factores, desde la línea terapéutica, el medicamento que se administra hasta factores personales como la edad, características genéticas y étnicas.

En esta revisión se encontró que en el caso de bevacizumab los EA 's grado 3 o 4 más reportados fueron fatiga, estomatitis y astenia. Para pazopanib fue diarrea y náusea, en el caso de sorafenib fue más el síndrome mano pie y para sunitinib se reportaron más casos de mucositis.

Se espera que la información proporcionada por dicho artículo de revisión sirva como base de datos para el control y prevención de EA 's en los pacientes con CCRm que recibe una de dichos medicamentos como terapia blanco, evitando así los gastos inesperados y mejorando la calidad de vida del paciente.

REFERENCIAS

1. Quiroga Matamoros W., Fernandez F., Citarella Otero D., et. al. Guía de manejo del carcinoma de células renales. *Urol. Colomb.* 2016; 25(2):169-89
2. Kabaria R., Klaassen Z., Terris M.K. Renal cell carcinoma: Links and risks. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2016; 9:45-52

3. Sá I., Semedo M., Cunha M.E. Kidney cancer. Heavy metals as a risk factor. *Porto. Biomed. J.* 2016; 1(1):25–8. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2444866416000076>
4. Haas N.B., Nathanson K.L. Hereditary Kidney Cancer Syndromes. *Adv. Chronic. Kidney. Dis.* 2014; 21(1):81–90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2013.10.001>
5. Escudier B., Porta C., Schmidinger M., et. al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2014; 25(3):49–56
6. Pastore A.L., Palleschi G., Silvestri L., et. al. Serum and urine biomarkers for human renal cell carcinoma. *Dis. Markers.* 2015; 2015(1):1-9 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/251403>
7. Edge S.B., Compton C.C. The american joint committee on cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann. Surg. Oncol.* 2010; 17(6):1471–1474
8. Motzer R.J., Agarwal N., Beard C., et. al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer. *J. Natl. Compr. Cancer. Netw.* 2011; 9:960-977
9. da Silva R.D., Gustafson D., Nogueira L., et. al. Targeted Therapy for Metastatic Renal Carcinoma: An Update. *J. Kidney Cancer VHL.* 2014; 1(6):63–73
10. Scharzt S.N., Weber R.J. Adverse drug reactions. *PSAP.* 2015; 5-26
11. Dy, Grace. Adjei, A. Understanding, recognizing and managing toxicities of targeted anticancer therapies. *A Cancer J. Clin.* 2013; 63(4):249–279
12. Di Lorenzo G., Porta C., Bellmunt J., et. al. Toxicities of targeted therapy and their management in kidney cancer. *Eur. Urol.* 2011; 59(4):526–540. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2011.01.002>
13. Kirkali Z. Adverse events from targeted therapies in advanced renal cell carcinoma: the impact on long-term use. *BJU Int.* 2011; 107(11):1722–1732. Disponible en: [doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09985.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09985.x)
14. Naglieri E. Management of toxicity in patients treated with tyrosine kinase inhibitors (TKI). *Eur. J. Cancer.* 2008; 6(14):42–45
15. Kumar A. Pharmacovigilance: Importance, concepts, and processes. *Am. J. Heal. Pharm.* 2017; 74(8):606–612
16. Samlowski W. Targeted Molecular Therapy for Renal Cell Carcinoma: Impact on Existing Treatment Paradigms. *J. Manag. Care. Med.* 2010; 13(4):40-45
17. Escudier B., Bellmunt J., Négrier S., et. al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): Final analysis of overall survival. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(13):2144–2150
18. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E., et. al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Final results of CALGB 90206. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(13):2137–2143
19. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S., et. al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *The Lancet.* 2008; 372:449–456
20. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S., et. al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: Final results and analysis of prognostic factors. *Cancer.* 2010; 116(18):4256–4265
21. Bergmann L., Kube U., Doehn C., et. al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma after failure of initial anti-VEGF therapy: Final results of a noninterventional study. *BMC Cancer.* 2015;15(1):1–10
22. Albiges L., Kube U., Eymard J.C., et. al. Everolimus for patients with metastatic renal cell carcinoma refractory to anti-VEGF therapy: Results of a pooled analysis of non-interventional studies. *Eur. J. Cancer.* 2015; 51(16):2368–2374. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.030>
23. Hutson T.E., Davis I.D., Machiels J-P.H., et. al. Efficacy and Safety of Pazopanib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(3):475–480. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.21.6994>
24. Sternberg C.N., Hawkins R.E., Wagstaff J., et. al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update. *Eur. J. Cancer* 2013; 49(6):1287–1296. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.010>

25. Sternberg C.N., Davis I.D., Deen KC, *et. al.* An Open-Label Extension Study to Evaluate Safety and Efficacy of Pazopanib in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *Oncology*. 2014; 87(6):342–350. Disponible en:
26. Grassi P., Verzoni E., Ratta R., *et. al.* Does Dose Modification Affect Efficacy of First-Line Pazopanib in Metastatic Renal Cell Carcinoma?. *Drugs R. D.* 2017; 17(3):461–467
27. Zhang H., Dong B., Lu J.J., *et. al.* Efficacy of sorafenib on metastatic renal cell carcinoma in Asian patients: Results from a multicenter study. *BMC Cancer*. 2009; 9(1):1-8. Disponible en:
28. Stadler W.M., Figlin R.A., McDermott D.F., *et. al.* Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in North America. *Cancer*. 2010; 116(5):1272–1280
29. Beck J., Procopio G., Bajetta E., *et. al.* Final results of the European Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (EU-ARCCS) expanded-access study: a large open-label study in diverse community settings. *Ann. Oncol.* 2011; 22(8):1812–1823
30. Kim S.H., Kim S., Nam B-H., *et. al.* Efficacy and Safety of Sorafenib Therapy on Metastatic Renal Cell Carcinoma in Korean Patients: Results from a Retrospective Multicenter Study. *PLoS One*. 2015; 10(8):1-15
31. Jäger D., Ma J.H., Mardiak J., *et. al.* Sorafenib treatment of advanced renal cell carcinoma patients in daily practice: The large international PREDICT study. *Clin. Genitourin. Cancer*. 2015; 13(2):156-164
32. Kim H.S., Hong M.H., Kim K., *et. al.* Sunitinib for Asian Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma: A Comparable Efficacy with Different Toxicity Profiles. *Oncology*. 2011; 80(5–6):395–405. Disponible en:
33. Barroso-Sousa R., Munhoz R.R., Mak M.P., *et. al.* Activity and safety of sunitinib in poor risk metastatic renal cell carcinoma patients. *Int. Braz. J. Urol.* 2014; 40(6):835–841
34. Barrios C.H., Herchenhorn D., Chacón M., *et. al.* Safety and efficacy of sunitinib in patients from Latin America: Subanalysis of an expanded access trial in metastatic renal cell carcinoma. *OncoTargets and Ther.* 2016; (9):5839–5845
35. González E., Alfaro S., Ramos-Esquivel A., Landaverde D. U. Sunitinib effectiveness and safety as first line treatment in metastatic renal cell carcinoma, in the Costa Rican population. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*. 2016; 2(2):396–401
36. Ravaud A., Motzer R.J., Pandha H.S., *et. al.* Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(23):2246–2254. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611406>
37. Liu X., Fiocco M., Swen J.J., Guchelaar H-J. Assessment of ethnic differences in sunitinib outcome between Caucasian and Asian patients with metastatic renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Acta. Oncol.* 2017; 56(4):582–589. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0284186X.2016.1265666>
38. Méjean A., Ravaud A., Thezenas S., Colas S., *et. al.* Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379(5):417–427. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1803675>
39. Charlton P., Spicer J. Targeted therapy in cancer. *Medicine*. 2016; 44(1):34–38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2015.10.012>
40. Qin C., Cao Q., Li P., *et. al.* The influence of genetic variants of sorafenib on clinical outcomes and toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma. *Sci. Rep.* 2016; 6(1):1–9
41. Xu C-F., Reck B.H., Xue Z., *et. al.* Pazopanib-induced hyperbilirubinemia is associated with Gilbert’s syndrome UGT1A1 polymorphism. *Br. J. Cancer*. 2010; 102(9):1371–1377
42. Garcia-Donas J., Esteban E., Leandro-García L.J., *et. al.* Single nucleotide polymorphism associations with response and toxic effects in patients with advanced renal-cell carcinoma treated with first-line sunitinib: A multicentre, observational, prospective study. *Lancet. Oncol.* 2011; 12(12):1143–1150. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70266-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70266-2)
43. Guo J., Jin J., Oya M., *et. al.* Safety of pazopanib and sunitinib in treatment-naive patients with metastatic renal cell carcinoma: Asian versus non-Asian subgroup analysis of the COMPARZ trial. *J. Hematol. Oncol.* 2018;11(1):1–10

44. Edesa W., Abdelmalek R. Efficacy and Toxicity of Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients in Egypt. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* 2015; 16(5):1971–1976
45. Smaletz O., Chacón M., de Oliveira Koch L., *et. al.* Long-term benefit of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma in Latin America: Retrospective analysis of patient clinical characteristics. *OncoTargets and Ther.* 2016; 9:7309–7314
46. Hutson T.E., Bukowski R.M., Rini B.I., *et. al.* Efficacy and safety of sunitinib in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br. J. Cancer.* 2014; 110(5):1125–1132
47. Procopio G., Bellmunt J., Dutcher J., *et. al.* Sorafenib tolerability in elderly patients with advanced renal cell carcinoma: Results from a large pooled analysis. *Br. J. Cancer.* 2013; 108(2):311–318. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.543>
48. Tatsugami K., Oya M., Kabu K., Akaza H. Evaluation of efficacy and safety of sorafenib in kidney cancer patients aged 75 years and older: A propensity score-matched analysis. *Br. J. Cancer.* 2018; 119(2):241–247. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41416-018-0129-3>
49. Mickisch G., Gore M., Escudier B., Procopio G., *et. al.* Costs of managing adverse events in the treatment of first-line metastatic renal cell carcinoma: Bevacizumab in combination with interferon- α 2a compared with sunitinib. *Br. J. Cancer.* 2010; 102(1):80–86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6605417>
50. Barthélémy P., Hoch B., Chevreau C., *et. al.* mTOR inhibitors in advanced renal cell carcinomas: From biology to clinical practice. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2013; 88(1):42–56
51. Vasudev N.S., Larkin J.M.G. Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of advanced renal cell carcinoma: Focus on pazopanib. *Clin. Med. Insights. Oncol.* 2011; 5:333–342
52. Hagiwara M., Borker R., Oster G. Economic burden of selected adverse events in patients aged 65 years with metastatic renal cell carcinoma. *Clin. Ther.* 2013; 35(12):1300–1306
53. Ruiz J.N., Belum V.R., Creel P., Cohn A. Current practices in the management of adverse events associated with targeted therapies for advanced renal cell carcinoma: a national survey of oncologists. *Clin. Genitourin. Cancer.* 2014; 12(5):341–7

CC BY-NC