



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE
MÉXICO**



Facultad de Química

“Estudio farmacoepidemiológico de los medicamentos empleados para el carcinoma de células renales metastásico en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM”

TESIS

Que para obtener el grado de
Maestro en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

Es presentado por:

Raúl Gerardo Haro Díaz

Dirigida por:

Dr. Leobardo Manuel Gómez Oliván

Dr. Jonnathan Guadalupe Santillán Benítez

M. en C. M. Saúl Campos Gómez

Toluca, México, Enero 2020

Índice

	Página
Resumen.....	1
Abstract.....	2
I. MARCO CONCEPTUAL.....	4
1.1 Cáncer y carcinogénesis.....	4
1.2 Carcinoma de células renales.....	4
1.3 Clasificación de carcinoma de células renales.....	5
1.4 Tratamiento para carcinoma de células renales metastásico.....	8
1.4.1 Ficha técnica de los medicamentos empleados para carcinoma de células renales metastásico.....	10
1.4.1.1 Sunitinib.....	10
1.4.1.2 Pazopanib.....	11
1.4.1.3 Sorafenib.....	12
1.4.1.4 Axitinib.....	13
1.4.1.5 Bevacizuamb.....	14
1.4.1.6 Temsirolimus.....	15
1.4.1.7 Everolimus.....	16
1.5 Epidemiología del carcinoma de células renales en el mundo.....	17
1.5.1 Epidemiología del carcinoma de células renales en México.....	18
1.6 Farmacoepidemiología.....	19

II. ANTECEDENTES.....	21
III. JUSTIFICACIÓN.....	23
IV. HIPÓTESIS.....	23
V. OJETIVOS.....	24
5.1 Objetivo general.....	24
5.2 Objetivos específicos.....	24
VI. METODOLOGÍA.....	24
6.1 Base de toma de datos.....	24
6.2 Criterios de inclusión y exclusión.....	24
6.3 Eficacia del tratamiento.....	25
6.4 Seguridad del tratamiento.....	25
6.5 Utilización de medicamentos.....	25
6.6 Estudio de costos.....	26
VII. RESULTADOS.....	26
7.1 Datos demográficos.....	26
7.2 Eficacia del tratamiento.....	28
7.2.1 Supervivencia libre sin progresión en primera línea.....	28
7.2.2 Supervivencia libre sin progresión en segunda línea.....	30
7.2.3 Supervivencia libre sin progresión en tercera línea.....	32
7.2.4 Supervivencia global.....	33
7.3 Seguridad del tratamiento.....	35
7.4 Utilización de medicamentos.....	39

7.5 Evaluación de costos.....	44
VIII. DISCUSIÓN.....	45
IX. CONCLUSIONES.....	52
X. PERSPECTIVAS.....	52
XI. REFERENCIAS.....	53
Anexos.....	65
Anexo 1. Aprobación por parte del comité de investigación.....	65
Anexo 2. Aprobación por parte del comité de ética.....	66
Anexo 3. Formato de criterios de inclusión y exclusión.....	67
Anexo 4. Registro de historia clínica en pacientes.....	68
Anexo 5. Recopilación de datos estadísticos en SLP en primera línea.....	69
Anexo 6. Recopilación de datos estadísticos en SLP en segunda línea.....	72
Anexo 7. Recopilación de datos estadísticos en SLP en tercera línea.....	74
Anexo 8. Recopilación de datos estadísticos en SLP en supervivencia global.....	76
Anexo 9 Artículo de investigación asociado al protocolo.....	77
Lista de abreviaturas.....	97
Lista de tablas.....	98
Lista de figuras.....	99
Lista de gráficas.....	99

Resumen

El cáncer es la tercera causa de muerte a nivel mundial, en donde el carcinoma de células renales representó el 3.3% de los padecimientos oncológicos en 2012. Este se reporta más en países desarrollados, en un promedio de edad de 65 años, y a la vez más en hombres. Para su aparición influyen factores externos (como contaminación o tabaquismo) e internos (factores genéticos), por otra parte, más del 50% son detectados de imprevisto y, aunque el primer tratamiento es una nefrectomía, aún hay pacientes que alcanzan metástasis tras ello, en dicho caso, la primera línea de tratamiento consiste en inhibidores de tirosin quinasa y en segunda línea inhibidores m-TOR. Estos medicamentos como terapia dirigida contra dicho padecimiento han mostrado diferencias entre sí, tanto en efectividad como toxicidad, por factores étnicos como genéticos, lo cual ha generado un impacto económico a hospitales. Además, en México hacen falta estudios farmacoepidemiológicos que fortalezcan el uso racional de medicamentos. Debido a esto, el objetivo de este trabajo fue evaluar, tras un estudio farmacoepidemiológico, los tratamientos farmacológicos empleados para carcinoma de células renales metastásico en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM, para lo cual, se realizó un estudio retrospectivo que incluyó a pacientes con carcinoma de células renales metastásico bajo terapia blanco entre enero 2012 a junio 2018, primero se evaluó la eficacia del tratamiento por supervivencia libre sin progresión y supervivencia global, seguido de toxicología por eventos adversos y anormalidades de laboratorio. La utilización de medicamentos se midió según las historias clínicas y reportes en el expediente, finalmente se calcularon los costos por medicamento en línea terapéutica. Se analizaron 164 expedientes clínicos, de los cuales, 51 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, la mayoría hombres (60.78%), con un promedio de edad general de 57 años. En cuanto a eficacia, por supervivencia libre sin progresión, en primera línea sorafenib mostró mayor mediana y en segunda línea everolimus, mientras que la supervivencia global de los medicamentos empleados fue de 2052 días. Al evaluar toxicidad, fueron los inhibidores de tirosin quinasa los que más reportaron eventos adversos, principalmente gastrointestinales y hematológicos. Por otra parte, se encontraron casos de uso irracional de medicamentos, la mayoría por interacción fármaco-fármaco. En cuanto a farmacoeconomía fue bevacizumab quien más costos

representó en primera y segunda línea de tratamiento, en tercera línea fue sorafenib. Los resultados obtenidos mostraron a bevacizumab como el fármaco de menor efectividad en primera línea de tratamiento, además de que presentó mayor número de eventos adversos mayores a grado 3, y el más costoso en primera y segunda línea de tratamiento. Los hallazgos proponen individualizar la terapia y llevar un seguimiento más estrecho hacia los pacientes.

Abstract

Cancer is the third leading cause of death worldwide, where renal cell carcinoma accounted for 3.3% of cancer disease in 2012. This is reported more in developed countries, at an average age of 65 years, and at the same time more in men. For its appearance influence external factors (such as pollution or smoking) and internal factors (genetic factors), on the other hand, more than 50% are detected unexpectedly and, although the first treatment is a nephrectomy, there are still patients who reach metastasis after it, in that case, the first line of treatment consists of tyrosine kinase inhibitors and second line m-TOR inhibitors. These medications as a target therapy against this condition have shown differences between them, both in effectiveness and toxicity, due to ethnic and genetic factors, which has generated an economic impact on hospitals. In addition, pharmacoepidemiological studies that strengthen the rational use of drugs are needed in Mexico. Due to this, the objective of this work was to evaluate, after a pharmacoepidemiological study, the pharmacological treatments used for metastatic renal cell carcinoma at the ISSEMyM State Cancer Center, for which, a retrospective study was carried out that included patients with metastatic renal cell carcinoma under white therapy between January 2012 to June 2018, the efficacy of treatment for progression-free survival and overall survival was first evaluated, followed by toxicology due to adverse events and laboratory abnormalities. The use of medications was measured according to the medical records and reports in the file, finally the costs per medication in the therapeutic line were calculated. Then, 164 clinical records were analyzed, of which 51 patients met the inclusion criteria, mostly men (60.78%), with a general average age of 57 years. In terms of efficacy, due to progression-free survival, in the first line sorafenib showed a higher median and in the

second line everolimus, while the overall survival of the medications used was 2052 days. When assessing toxicity, it was the tyrosine kinase inhibitors that most reported adverse events, mainly gastrointestinal and hematologic. On the other hand, cases of irrational use of medications were found, mostly due to drug-drug interaction. As pharmacoeconomics, it was bevacizumab who represented the most costs in the first and second lines of treatment, in the third line it was sorafenib. The results obtained showed bevacizumab as the least effective drug in the first line of treatment, in addition to presenting a greater number of adverse events greater than grade 3, and the most expensive in the first and second lines of treatment. The findings propose individualizing the therapy and keeping a closer follow-up towards the patients.

I. MARCO CONCEPTUAL

1.1 Cáncer y carcinogénesis

El cáncer es la segunda causa de muerte a nivel global, siendo responsable de 8.8 millones de muertes en 2015, de las cuales un 70%, aproximadamente, ocurre en países de bajo o medio ingreso (Alexander, 2017). Es una enfermedad caracterizada por el desorden celular, causando que se dividan en proliferación, lo cual conduce al daño de tejidos vecinos ya que estas células se nutren del organismo y alteran su fisiología, las cuales, pueden migrar a otro tejido y continuar su crecimiento, lo que se denomina como metástasis (Mitrus, 2012).

El desarrollo de cáncer, o carcinogénesis, en los seres humanos, es causado en 5% por virus, 5% por radiación y el 90% restante por sustancias químicas, dentro de las cuales el tabaco representa el 30%, mientras que las demás están asociadas al ambiente, estilo de vida y dieta (Malarkey, 2013). La formación del cáncer, o carcinogénesis, se da en el ciclo celular debido a alteraciones en el control genético que generan una proliferación celular descontrolada (Luis, 2014). El ciclo celular se divide en cuatro fases secuenciales, G1, S, G2 y M. En donde sobresalen la fase S (el ADN se replica) y la fase M (se lleva a cabo la mitosis celular). La desregulación del ciclo celular conduce a la carcinogénesis, o un aumento descontrolado de las células, empezando en una célula dañada fenotípicamente (Williams & Stoeber, 2012).

1.2 Carcinoma de células renales

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 (Quiroga Matamoros et al., 2016).

La obesidad, tabaquismo e hipertensión arterial (HAS) son factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollarlo, así como algunos analgésicos o la exposición laboral (Kabaria, 2016). El contacto repetitivo con metales pesados como

romo, cadmio, aluminio o titanio tienen un rol con el CCR, ya que se han encontrado reportes de partículas de metales en muestras de tejido renal de pacientes con CCR (Sá, 2016).

La mayoría de los tumores renales son asintomáticos, es por ello que más del 50% de los pacientes con CCR es diagnosticado de manera fortuita. La triada típica de síntomas son dolor renal, hematuria macroscópica, y masa abdominal palpable. Las pruebas fundamentales para el diagnóstico de CCR 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, DHL, fósforo y calcio
- Estudios radiológicos: TAC, resonancia magnética o ecografía abdominal

(B. Escudier et al., 2012)

Actualmente no se cuenta con un método totalmente eficaz para diagnosticar de forma oportuna el CCR, es por ello que la tomografía computarizada (TC) es lo que más se usa para diagnosticarlo, ya que proporciona información morfológica y funcional (Pastore et al., 2015).

1.3 Clasificación de carcinoma de células renales

El cáncer renal hereditario representa del 3-5% y se han reportado 10 síndromes relacionados con 12 genes que han mostrado asociarse con el desarrollo de la enfermedad, los cuales a su vez se relacionan 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 (Haas, 2014). Los avances en investigación genética de pacientes con CCR han logrado desarrollar la siguiente clasificación patológica del padecimiento, como se muestra en tabla 1.

Tabla 1. Subtipos de carcinoma de células renales

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	

Inamura, 2017; modificado por Haro, 2018

El sistema de Tumor, Nudo y Metástasis (TNM) se usa para poder estadificar las variantes histológicas del CCR, basándose en evaluar la extensión anatómica de la enfermedad, y se ha demostrado que tiene correlación directa con el pronóstico, dicha clasificación se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Estadificación por tumor, nudo, metástasis

Tumor primario	Descripción
TX	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	Sin evidencia de tumor primario
T1	Tumor ≤7cm, limitado al riñón
T1a	Tumor ≤4cm o menos en gran dimensión, limitado al riñón
T1b	Tumor entre 4 a 7 cm en gran dimensión, limitado al riñón
T2	Tumor mayor a 7cm, limitado al riñón
T2a	Tumor entre 7 a 10 cm en gran dimensión, limitado al riñón
T2b	Tumor mayor de 10 cm, limitado al riñón

T3	El tumor se extiende a las venas principales, tejido suprarrenal y perinéfrico, pero no se da más allá de la fascia de Gerota
T3a	El tumor invade el tejido periférico, seno renal o vena renal
T3b	El tumor se extiende a la(s) vena(s) renal(es) o a la vena cava por debajo del diafragma
T3c	El tumor se extiende a la vena cava por encima del diafragma o a la pared de la vena cava en cualquier nivel
T4	El tumor invade más allá de la fascia de Gerota o directamente en la glándula suprarrenal
N-	Nódulos linfáticos regionales
NX	Los nudos regionales no pueden ser evaluados
N0	No hay metástasis de ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un único ganglio linfático regional
N2	Metástasis en más de un ganglio linfático regional
M-	Metástasis distante
MX	La metástasis distante no puede ser evaluada
M0	Sin metástasis distante
M1	Metástasis distante

Ljungberg et. al., 2015

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, dicha estadificación se muestra en tabla 3 (Ljungberg et al., 2015).

Tabla 3. Sistema de estadificación anatómica

Estadio anatómico	Grupo pronóstico	
Estado I	T1, N0, M0	
Estado II	T2, N0, M0	
Estado III	T1 o T2, N1, M0	T3, N0 o N1, M0
Estado IV	T4, cualquier N, M0	cualquier T, cualquier N, M1

Ljungberg et al., 2015

Cuando se tiene un tumor renal localizado una resección quirúrgica es la opción de tratamiento más recomendable (Motzer, 2011), pero cuando la enfermedad está avanzada o presenta metástasis (CCRm), la puntuación *Motzer* es un sistema estandarizado para calcular el pronóstico de la enfermedad, para lo cual los pacientes se evalúan 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 normal

Cuando los pacientes no presentan ningún factor están en un grupo favorable, al ser de uno a dos en un riesgo intermedio, y si son tres ó más estarán en un alto riesgo.

1.4 Tratamiento para carcinoma de células renales metastásico

Como primera línea de tratamiento los pacientes primero son divididos por histología celular, en células claras y no claras. El primer grupo, a la vez, es dividido de acuerdo a la puntuación *Motzer* en grupo favorable o riesgo intermedio y grupo de alto riesgo.

En pacientes con buen o intermedio pronóstico, han sido aprobados tres medicamentos tras estudios piloto fase III: Bevacizumab + interferón α (IFN- α), sunitinib y pazopanib, sin embargo como tratamientos alternativos se encuentran la interleucina-2 (IL-2) y el sorafenib (figura 1).

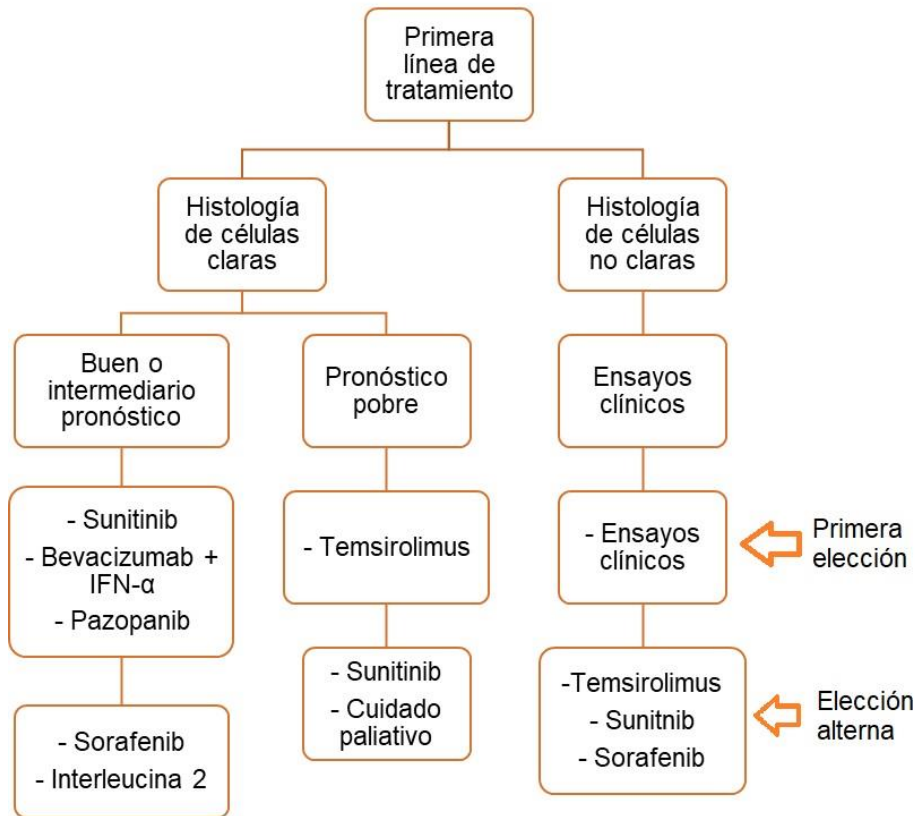


Figura 1. Tratamiento de primera línea para CCRm (B. Escudier et al., 2012)

Cuando el tratamiento en primera línea no muestra efectividad el paso a seguir dependerá del tratamiento previo, para aquellos que recibieron como primer tratamiento un fármaco que actuara sobre la vía VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) el everolimus y el axitinib han demostrado eficacia, por lo cual se recomiendan. Aquellos a los que se les haya administrado citoquinas se recomienda inhibidores de tirosinquinasa (TKI's), pues estudios recientes han demostrado su eficacia, de medicamentos como sorafenib, pazopanib y recientemente el axitinib, pero como actualmente la dispensación de citoquinas ha disminuido son pocos los pacientes que usan estos medicamentos en segunda línea (figura 2) (B. Escudier et al., 2012).

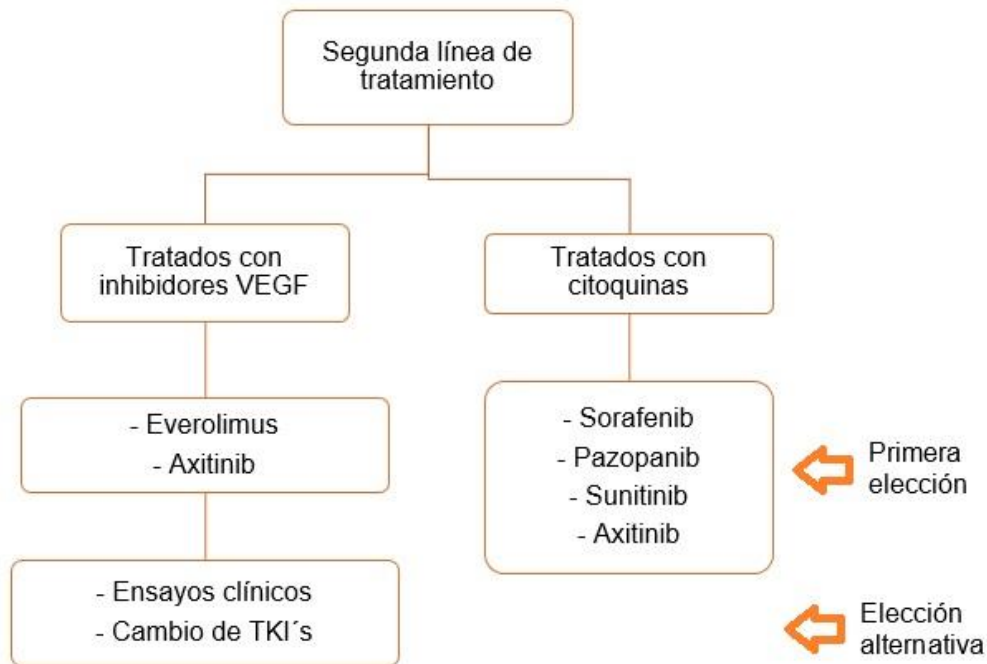


Figura 2. Tratamiento de segunda línea para CCRm (B. Escudier et al., 2012)

1.4.1 Ficha técnica de los medicamentos empleados para carcinoma de células renales metastásico

1.4.1.1 Sunitinib

Característica	Descripción
Nombre comercial	SUTENT
Nombre genérico	Sunitinib
Titular	Pfizer
Dosis y forma(s) farmacéutica(s)	12.5, 25, 37.5 y 50 mg en cápsulas duras de malato de sunitinib
Indicaciones terapéuticas	Tumor de estroma gastrointestinal, carcinoma de células renales metastásico, tumores neuroendócrinos pancreáticos
Posología y vía de administración	Para CCRm la dosis inicial recomendada es de 50 mg por vía oral una vez por día, en un periodo consecutivo de 4

	semanas, seguido de 2 semanas de descanso para completar el ciclo terapéutico
Farmacocinética	Se observa la concentración máxima efectiva entre 6 a 12 horas después de la administración, mostró un volumen de distribución de 2230 litros, indicando su amplia distribución a tejidos. Se metaboliza principalmente por CYP3A4, de la familia CYP450, y la mayoría se elimina por heces, en un 61%
Mecanismo de acción	Inhibe múltiples receptores de tirosin-quinasa, los cuales se involucran en el crecimiento tumoral. Es un inhibidor, a la vez, del receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (R-PDGF) y receptores del factor de crecimiento de endotelio vascular (R-VEGF)
Reacciones adversas	Las reacciones adversas más graves asociadas a este medicamento son: insuficiencia renal o cardíaca, disminución de apetito o gusto, fatiga, alteraciones gastrointestinales, hipotiroidismo, e hipertensión arterial sistémica
Interacciones farmacéuticas	El ketoconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib, así como la rifampicina puede reducirlas

EMA, 2016

1.4.1.2 Pazopanib

Característica	Descripción
Nombre comercial	VOTRIENT
Nombre genérico	Pazopanib
Titular	Novartis Europharm Limited
Dosis y forma(s) farmacéutica(s)	Comprimido recubierto con película en presentación de 200 y 400 mg
Indicaciones terapéuticas	Está indicado para carcinoma de células renales avanzado en adultos así como para sarcoma de tejidos blandos
Posología y vía de administración	La dosis indicada para el tratamiento de ambos padecimientos es de 800 mg por vía oral cada 24 horas de forma continua
Farmacocinética	La concentración plasmática máxima en pacientes con

	tumores sólidos, tras administrar 800 mg, se obtuvo en media de 3.5 horas. Es metabolizado por CYP3A4, dejando cuatro metabolitos, y uno de ellos inhibe la proliferación del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Es eliminado lentamente, con un tiempo de vida media de 30.9 horas
Mecanismo de acción	Es un agente inhibidor de tirosin quinasa que actúa sobre los receptores del VEGF, los del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), y el receptor del factor de células madre (c-KIT). En estudios <i>in vivo</i> el pazopanib inhibió la acción de VEGF, fosforilando el receptor
Reacciones adversas	Las reacciones adversas más comunes, en un estudio con 1149 pacientes post marketing, fueron: pérdida de apetito, disgeusia, dolor de cabeza, hipertensión, diarrea, náusea, vómito, cambio de color de cabello, síndrome mano-pie, fatiga, leucopenia, trombocitopenia, proteinuria y el aumento de enzimas hepáticas
Interacciones farmacéuticas	Se han presentado casos de hiperglicemia en tratamiento concomitante con ketoconazol, así mismo se recomienda evitar el consumo de jugo de uva

EMA, 2011

1.4.1.3 Sorafenib

Característica	Descripción
Nombre comercial	Nexavar
Nombre genérico	Sorafenib
Titular	Bayer Pharma AG
Dosis y forma(s) farmacéutica(s)	Tableta cubierta con película con 200 mg de sorafenib como tosilato
Indicaciones terapéuticas	Es un tratamiento indicado para el tratamiento del carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales y carcinoma de tiroides
Posología y vía de administración	La dosis recomendada para los padecimientos son 400 mg por vía oral cada 12 horas, tomando dos pastillas de 200 mg, continuando la dosis hasta observar beneficio clínico o que

	se presente toxicidad
Farmacocinética	Tras la administración la biodisponibilidad relativa media es de 38 a 49%, cuando es administrado bajo una dieta rica en grasas la absorción se reduce un 30%. La vida media de eliminación de sorafenib es de 25 a 48 horas. Se encuentra un 51% de sorafenib, la versión inalterada, en heces y no en orina
Mecanismo de acción	El sorafenib es un inhibidor de multikinastas, se mostró inhibición del crecimiento tumoral en ratones tras la administración de dicho medicamento. Inhibe la actividad en ciertos objetivos de la célula tumoral y en la vasculatura del tumor
Reacciones adversas	Las reacciones adversas más reportadas en los estudios clínicos son: hipertensión, diarrea, náusea, vómito, piel seca, rash cutáneo, síndrome mano pie, fatiga, fiebre, pérdida de peso y linfopenia
Interacciones farmacéuticas	La interacción con antibióticos disminuye la efectividad de sorafenib

EMA, 2011

1.4.1.4 Axitinib

Característica	Descripción
Nombre comercial	Inlyta
Nombre genérico	Axitinib
Titular	Pfizer Limited
Dosis y forma(s) farmacéutica(s)	Tableta recubierta con película con 1 mg, 3 mg, 5 mg y 7 mg
Indicaciones terapéuticas	Está indicado para tratamiento en pacientes adultos con carcinoma de célula renales avanzado, después de haber fallado el tratamiento con sunitinib o una citoquina
Posología y vía de administración	La dosis recomendada es de 5 mg por vía oral cada 12 horas
Farmacocinética	La concentración máxima de axitinib se encuentra en plasma 4 horas después de su administración, con un tiempo máximo medio de 2.5 a 4.1 horas. Es metabolizado en el hígado por CYP3A4/5, aunque también actúan CYP1A2, CYP2C19 y UGT1A1. La eliminación se ha observado de 30

	a 60% en heces y 23% en orina
Mecanismo de acción	Es un inhibidor de tirosin quinasa, inhibiendo los tres receptores del factor de crecimiento vascular endotelial, inhibiendo así la proliferación celular, el crecimiento tumoral y la progresión de metástasis
Reacciones adversas	Las reacciones adversas que se encontraron en más del 20% de los pacientes evaluados fueron: diarrea, hipertensión, fatiga, pérdida de apetito, náusea, pérdida de peso, síndrome mano-pie, hemorragia, hipotiroidismo, vómito, proteinuria, tos y constipación
Interacciones farmacéuticas	El ketoconazol aumenta el área bajo la curva del axitinib, así como la rifampicina la disminuye

EMA, 2017a

1.4.1.5 Bevacizumab

Característica	Descripción
Nombre comercial	Avastin
Nombre genérico	Bevacizumab
Titular	Roche Registration Limited
Dosis y forma(s) farmacéutica(s)	Solución concentrada para infusión, existen dos presentaciones, un vial con 100 mg de bevacizumab en 4 mL, y 400 mg de bevacizumab en 16 mL, correspondiendo de 1.4 a 16.5 mg/mL cuando la disolución es recomendada
Indicaciones terapéuticas	Bevacizumab combinado con quimioterapia basada en fluoropiramidina se indica a pacientes con cáncer colo-rectal, con paclitaxel se receta como primera línea para cáncer de mama, combinado con quimioterapia con platino para pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas y en combinación con interferón alfa para el carcinoma de células renales avanzado o metastásico
Posología y vía de administración	Para el carcinoma de células renales metastásico la dosis recomendada es de 10 mg/Kg, administrándolo cada 2 semanas por infusión intravenosa
Farmacocinética	Tras una administración intravenosa en 90 minutos el bevacizumab se encuentra en un volumen de distribución de

	2.73 a 3.28 L, el cual es un rango descrito para las inmunoglobulinas G. El valor de aclaramiento promedio es de 0.188 a 0.220 L/día
Mecanismo de acción	Bevacizumab se une al VEGF, evitando la unión con el receptor y por ende inhibir la vasculogénesis y angiogénesis
Reacciones adversas	Las reacciones adversas más comunes tras la administración de bevacizumab son: neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia, hipertensión, neuropatía periférica, diarrea, náusea, vómito, astenia y fatiga
Interacciones farmacéuticas	El uso de bevacizumab con sunitinib demostró generar anemia hemolítica microangiopática

EMA, 2015

1.4.1.6 Temsirolimus

Característica	Descripción
Nombre comercial	Torisel
Nombre genérico	Temsirolimus
Titular	Pfizer Limited
Dosis y forma(s) farmacéutica(s)	Concentrado de 30 mg, y solvente para la solución para infusión. Tras la primera dilución en 1.8 mL de solvente la concentración queda de 10 mg/mL
Indicaciones terapéuticas	Está indicado para el linfoma de células del manto y para carcinoma de células renales avanzado en pacientes que hayan tenido 3 o más factores de riesgo
Posología y vía de administración	Aproximadamente 30 minutos antes de su administración, el paciente debió haber recibido un antihistamínico por vía intravenosa. Posteriormente recibirá, como dosis recomendada, 25 mg de temsirolimus por vía intravenosa de 30 a 60 minutos una vez por semana, hasta que se presente un evento tóxico o se suspenda el tratamiento
Farmacocinética	La absorción lleva a una concentración máxima de 585 ng/mL y un promedio de área bajo la curva en sangre de 1627 ng por h/ mL. El sirolimus es el metabolito principal tras la administración de temsirolimus, y sus tiempos de vida media de estos dos son 73.3 y 17.7 horas, respectivamente

Mecanismo de acción	Temsirolimus se une a la proteína intracelular FKBP-12, y este complejo actúa sobre el objetivo mamífero de rapamicina, m-TOR, la cual se encarga de controlar la división celular
Reacciones adversas	Las reacciones adversas con más del 20% de ocurrencia en ambos tipos de tratamiento son: neumonía, ansiedad, depresión, insomnio, disnea, leucopenia, linfopenia, artralgia, mucositis y rinitis
Interacciones farmacéuticas	El uso concomitante de temsirolimus con sunitinib reportó toxicidad en un estudio cohorte fase I

EMA, 2017b

1.4.1.7 Everolimus

Característica	Descripción
Nombre comercial	Afinitor
Nombre genérico	Everolimus
Titular	Novartis Europharm Limited
Dosis y forma(s) farmacéutica(s)	Tabletas de 2.5, 5 y 10 mg con lactosa como excipiente
Indicaciones terapéuticas	Tratamiento de cáncer de mama en pacientes con receptor de hormonas positivo, tumores neuroendócrinos pancreáticos, tumores neuroendócrinos gastrointestinales y carcinoma de células renales en pacientes cuya enfermedad progresó tras la administración de terapia dirigida contra VEGF
Posología y vía de administración	La dosis recomendada son 10 mg cada 24 horas, hasta que se observe beneficio clínico u ocurra toxicidad
Farmacocinética	La concentración máxima de everolimus se alcanza 1 hora después de la administración. Al distribuirse, cerca del 20% queda retenido en plasma, con un volumen de distribución de 191 L en tumores sólidos avanzados. El everolimus tiene 6 metabolitos y tiene un tiempo de vida media para eliminación de 30 horas
Mecanismo de acción	Es un inhibidor selectivo de m-TOR, uniéndose previamente con la proteína FKBP-12. Es un potente inhibidor del crecimiento y proliferación de células tumorales

Reacciones adversas	Las reacciones adversas más comunes, reportadas en estudios clínicos, son: infecciones, anemia, hipersensibilidad, pérdida de apetito, insomnio, disgeusia, hemorragia, hipertensión, neumonitis, diarrea, náusea, rash cutáneo, proteinuria, fatiga y astenia
Interacciones farmacéuticas	Se han observado efectos indeseables tras la administración conjunta de derivados de alcaloides

EMA, 2014

1.5 Epidemiología del carcinoma de células renales en el mundo

En 2018 *global cancer observatory* (GLOBOCAN) estimó la incidencia y mortalidad de 36 tipos de cáncer en 185 países, en cuanto a CCR se reportaron 403 262 casos nuevos, 254 507 en hombres y 148 755 en mujeres; y 175 098 defunciones, 113 822 en hombres y 61 276 en mujeres (Freddie, 2018).

Este padecimiento ocupa el lugar número 14 de incidencia a nivel mundial (Ridge, 2014), en 2012 representó 3.3% de enfermedades cancerígenas detectadas en 2012, las tasas más altas (338 000 casos nuevos) se encontraron en países como Norteamérica, Australia y Europa, y las tasas más bajas se dieron en países de África, e Islas del Pacífico. Representó, a la vez, 1.7% de muertes por cáncer a nivel mundial, de las cuales el 52% se presentaron en países desarrollados (Ferlay et al., 2015).

Se reportaron, en 2012, 337 860 casos de incidencia, de los cuales el 63% fueron en hombres, mostrando una correlación positiva, estadísticamente de 0.731, entre la incidencia estandarizada del cáncer renal con el índice de desarrollo humano, pero se encontró una correlación negativa de 0.627 entre las tasas de mortalidad estandarizadas de cáncer de riñón y el índice de desarrollo humano (Mohammadian et al., 2017).

Su incidencia ha ido aumentando a nivel mundial, de 2000 a 2014, de la misma forma el tiempo de vida media en cáncer metastásico ha aumentado. El pronóstico de supervivencia varía de la misma forma por el sub tipo de padecimiento, en donde el

CCR de células cromóforas es el que mayor índice de supervivencia mostró y el padecimiento en el conducto colector renal fue el menor (Abdel-Rahman, 2018).

En España representó el 1.8% de muertes por cáncer, con 2095 decesos en 2017, siendo también uno de los tumores más frecuentemente detectados en hombres, detrás de cáncer de próstata, pulmón y colorectal (Sociedad Española de Oncología, 2018). En pacientes hispanos o latinos, en Estados Unidos de América, representó el 7% de casos nuevos registrados en hombres, ocupando el cuarto lugar. En fallecimiento fue el octavo lugar en hombres, arrojando 700 decesos (American Cancer Society, 2015).

El cáncer renal ha ido aumentando su incidencia con el paso del tiempo, siendo actualmente República Checa el país con mayor incidencia, esto ha mostrado la necesidad de crear o mejorar las pólizas de salud pública para anticipar el diagnóstico y mejorar el tratamiento en pacientes con dicho padecimiento (Medina-Rico, 2018).

1.5.1 Epidemiología del cáncer y del carcinoma de células renales en México

El cáncer, en México, ocupa la tercera causa de muerte después de padecimientos cardiovasculares y la diabetes mellitus (DM), y de acuerdo con la Unión para el Control Internacional del Cáncer, en 2014, cada año se suman 128 mil casos nuevos, y por la Agencia Internacional para la Investigación Sobre el Cáncer esta cifra se eleva hasta 140 mil, de los cuales mueren cerca de 69 mil (Stewart, 2014). En 2013 el país presentó 66.37 muertes por cada 100 mil habitantes, en donde estados del norte como Chihuahua, Sonora y Nuevo León presentaron tasas de mortalidad mayores de 75 por cada 100 mil habitantes (Reynoso & Torres, 2017).

En 2002 se reportaron 1664 casos de CCR, de los cuales, 56.62% fueron en hombres y 43.38% en mujeres, con incidencia de 1.5%, siendo la edad promedio en varones de 65 años (Javier & Carrillo, 2011). Las tasas de mortalidad por CCR para los hombres, en México, han ido aumentando de 0.8 a 1.7 por cada 100 mil habitantes de 1980 a 2009 (Torres-Sánchez et al., 2014). Además, en 2013, se reportaron 631 casos de muerte en hombres de 45 a 60 años y 1,136 en aquellos mayores a 65 años, ocupando la

séptima posición de muerte por cáncer en hombres (S. de I. y D. del S. Salud, 2015). Es la decimocuarta causa de muerte por cáncer, en general, diagnosticando cerca de 19 mil casos anuales, con una tasa (hombre-mujer) de 1.5 contra 2.5, generando 1 172 decesos (Sedano-Basilio et al., 2016).

El cáncer del sistema genitourinario, entre ellos el renal, ha ido en aumento en México y se sigue en ausencia de la implementación del Registro Nacional de Cáncer Genitourinario, prospectivo y lineal (Ángel et al., 2011). Hace falta realizar una colaboración interinstitucional, con el objetivo de obtener valores epidemiológicos fidedignos, esto con la intención de optimizar los recursos para la atención de este padecimiento (Sedano-Basilio et al., 2016).

1.6 Farmacoepidemiología

Fue definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “el estudio del uso, los efectos y efectos secundarios de los fármacos en un gran número de personas con el propósito de apoyar el uso racional y rentable de los medicamentos en la población, mejorando así los resultados de salud” (World Health Organization, 2003).

Los estudios de investigación clínica y epidemiológica pueden ser divididos en estudios observacionales y experimentales. Actualmente, el área de la salud se basa en estudios observacionales o descriptivos. El personal del sector clínico utiliza estos estudios para investigar pistas que relacionen una enfermedad con una causa y así generar hipótesis. Existen diversos tipos de estudios farmacoepidemiológicos y se pueden dividir en métodos que generan y testean hipótesis, dichos métodos se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Diseño y características de los estudios farmacoepidemiológicos

Diseño	Objetivo	Característica
Reporte de casos	Describir situaciones o hallazgos de interés clínico en un paciente o grupo de pacientes	Generan hipótesis
Serie de casos		
Ecológicos	Determinar la frecuencia de un evento en poblaciones geográficamente definidas	
Corte transversal	Determinar la prevalencia y factores asociados al uso de medicamentos	
Casos y controles	Estimar la razón de chance (OR) de que	Testean hipótesis

	ocurra un evento raro producto de la exposición a un fármaco	
Cohorte	Determinar incidencia y riesgo relativo (RR) asociado a que ocurra un evento generado por la exposición a un fármaco	
Casos cruzados	Determinar la asociación entre la exposición transitoria a un fármaco con un evento agudo	
Ensayos clínicos randomizados	Medir el efecto de intervenciones en salud en grupos de pacientes	
Meta-análisis	Integrar los resultados de ensayos clínicos con el fin de medir un efecto global, y analizar la heterogeneidad de la información	

Donis, 2013

Actualmente, los avances en bioestadística y epidemiología han permitido utilizar nuevos métodos para controlar las variables y sesgos. De igual manera el uso de sistemas computacionales, permite obtener análisis más completos y controlar sesgos dependientes del tiempo (Donis, 2013).

Así mismo la farmacoepidemiología puede ser dividida en dos áreas: el uso racional de medicamentos y la farmacovigilancia. En 1985 la OMS definió el uso racional de medicamentos (URM) como “los pacientes recibiendo su medicamento apropiadamente ante su necesidad clínica, en un periodo de tiempo adecuado, y con el menor costo para él y la comunidad” (Organización Mundial de la Salud, 2002). El llevar un uso irracional de medicamentos es un desafío para la salud global, ya que predispone a consecuencias a pacientes, sistemas de salud y comunidad en general (Ofori-Asenso, 2016).

Los estudios de utilización de medicamentos pueden ser divididos en dos:

- Cualitativos: Evalúan la idoneidad de la utilización de fármacos, y en general vinculan los datos de prescripción con los motivos (indicaciones) para la prescripción

- Cuantitativos: Se encargan de involucrar la recopilación, organización y visualización de estimaciones o mediciones del consumo de fármacos (Sachdeva, 2010)

La farmacovigilancia fue definida por la OMS como “la ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado a ellos” (O. M. de la Salud, 2004). Se ha convertido en una forma de garantizar la seguridad ante la administración de un medicamento durante un ciclo de vida (Santosh, 2011).

Actualmente, la seguridad en la dispensación, administración y desecho de medicamentos se ha vuelto una preocupación mundial. Es indiscutible la falta de reporte de las reacciones adversas de medicamentos, en donde los principales en este proceso son los profesionistas del área de salud, como el médico, la enfermera y el farmacéutico.

En oncología médica el reporte constante de reacciones adversas a los medicamentos se ha convertido en el método más eficaz para emitir señales de alerta sobre los altos riesgos que representan para la salud los medicamentos que se utilizan (Santosh & Tragulpiankit, 2011).

II. ANTECEDENTES

El tratamiento para CCRm cambió de citoquinas, como interleucina-2 (IL-2) o IFN- α , a agentes terapéuticos como quinasas e inhibidores del punto de control inmunitario. El primero en aprobarse fue sorafenib en 2005 como segunda línea terapéutica, seguidos de sunitinib y temsirolimus tras compararse con IFN- α . En 2009, se aprobaron everolimus y bevacizumab con IFN- α como segunda línea de tratamiento, y pazopanib como primera línea (Posadas, et. al. 2017).

Sin embargo, estos medicamentos han mostrado diferencias entre sí, tanto por factores étnicos como genéticos. El sorafenib, tras compararlo con sunitinib en China, fue seleccionado como mejor tratamiento de primera línea, tras mostrar mayor efectividad, una mediana de supervivencia libre sin progresión (mSLP) de 11.1 meses, y menor

reporte de toxicidad (Zhang et al., 2017), mientras que en Latinoamérica el sunitinib arrojó una mSLP mayor, de 12.1 meses (Barrios et al., 2016).

El pazopanib evaluado en Italia en 2017, como primera línea de tratamiento, demostró a diarrea y fatiga como los principales EA's y una mediana de mSLP de 17.9 meses (Grassi et al., 2017), mientras que en República Checa la mSLP fue de 12.9 meses y se reportaron más casos de EA's cardiovasculares y gástricos (A. Poprach, 2018).

El sunitinib en Corea reportó 8.2 meses como mSLP, con EA's hematológicos como los más comunes (Kim et al., 2011), en 35 pacientes egipcios coincidieron en toxicidad hematológica como la más reportada, pero la mSLP fue de 11.0 meses (Edesa, 2015). Mientras tanto, en Costa Rica, el sunitinib como primera línea de tratamiento mostró una mSLP de 13.7 meses, con una buena tolerancia en su uso y sin reporte de EA's graves (Gonzalez, 2016)

Bevacizumab + IFN- α se midieron, en dos ensayos clínicos multicéntricos fase III en 2010, en donde se encontraron diferencias entre ellos en cuanto a efectividad, reportando en uno una mediana de supervivencia global (mSG) de 18.3 meses (Rini et al., 2010) y en otro de 23.3 meses (Escudier et al., 2010). El everolimus, a la vez, ha mostrado diferentes resultados de mSLP en diversos estudios, en un estudio clínico fase III en 2010 fue de 4.9 meses (Motzer et al., 2010), mientras que en un estudio prospectivo de 2015 fue de 6.9 meses (Bergmann et al., 2015)

Además, se han encontrado polimorfismos de nucleótido único (SNP's) asociados con la efectividad y toxicidad de dichos medicamentos. En China el sorafenib, en aquellos pacientes que presentaran el SNP rs2010963 y rs1045642, mostró mayor índice de síndrome mano pie e hipertensión arterial (HAS) (Qin et al., 2016). En España, se mostró como el rs2302273 se asociaba con mayor SG en pacientes que recibieran sunitinib, pazopanib o everolimus (Garrigós et al., 2017).

En México, sorafenib, sunitinib y bevacizumab entraron dentro del cuadro básico y catálogo de medicamentos del Consejo de Salubridad General en 2010 (Córdova, 2010), everolimus en 2011 (Chertorivski, 2011) y pazopanib en 2012 (Juan, 2012). Desde entonces solo se han reportado, gracias a la participación en estudios

multicéntricos, datos relacionados efectividad y seguridad para sorafenib (Jäger et al., 2015) y sunitinib (Barrios et al., 2016); así como costos involucrados con bevacizumab con IFN- α contra sunitinib (Rivera, 2010) o los de los dos anteriores más sorafenib (Muciño & Mould, 2010).

III. JUSTIFICACIÓN

Desde inicios de este milenio, en México, el mal uso de los medicamentos ha ido creciendo y, aunque el desabasto de medicamentos ha ido disminuyendo, no cambia demasiado y sigue siendo un problema en zonas rurales. Además del desabasto, se implican problemas como el acceso inequitativo, la automedicación y el comercio de los medicamentos altamente tóxicos (López-Moreno, 2011). Además, toda persona del sistema de salud tiene la obligación de reportar cualquier evento adverso relacionado a un medicamento, a través del formato que se publicó en el Diario Oficial de la Federación (Athié Rubio, 2015).

La mayoría de los pacientes que padecen cáncer renal reciben la detección del padecimiento de forma imprevista, debido a la poca evidencia de síntomas relacionados a la enfermedad, por lo cual terminan recibiendo quimioterapia o inmunoterapia paliativa. Este tratamiento es fuerte y sensible para los pacientes es por ello que surgen comúnmente reacciones adversas al medicamento y errores de medicación.

Este trabajo retrospectivo se realizó con la finalidad de analizar la efectividad, seguridad y costos, promover un uso racional de los medicamentos empleados para CCRm. Para así, beneficiar al paciente y al sector de salud al tener un impacto económico en los medicamentos, optimizando la terapia dirigida contra CCRm.

IV. HIPÓTESIS

El estudio promoverá el uso racional de los medicamentos utilizados para CCRm en una población mexicana, basándose en la efectividad, toxicidad y costos evaluados en el protocolo

V. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Evaluar, tras un estudio retrospectivo, descriptivo y farmacoepidemiológico, los medicamentos empleados para CCRm en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM, en Toluca, México.

5.2 Objetivos específicos

- Analizar la efectividad por medicamento, en cada línea terapéutica
- Recolectar los reportes de reacciones adversas, anormalidades de laboratorio, e interacciones farmacéuticas
- Evaluar la racionalidad en la utilización de medicamentos; desde la prescripción, dispensación y utilización
- Calcular los costos relacionados a los medicamentos contra CCRm por línea terapéutica

VI. METODOLOGÍA

6.1 Base de toma de datos

El estudio se basó en pacientes con CCRm que recibieran tratamiento como terapia farmacéutica en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM, un hospital de tercer nivel que cuenta con los servicios completos y los medicamentos utilizados para aquellas enfermedades cancerígenas.

6.2 Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron aquellos pacientes, mayores de 18 años, con CCRm no operable, metastásico o avanzado, con diagnóstico histológico confirmatorio, que hayan iniciado su tratamiento paliativo en el servicio de oncología médica entre enero 2012 a junio 2018. Se aceptaron pacientes que hayan tenido cirugía previa, así como aquellos con otros padecimientos crónicos. Se excluyeron aquellos que no hayan llevado un tratamiento farmacéutico por más de tres ciclos terapéuticos o tres meses, así como aquellos que hayan recibido como tratamiento únicamente radioterapia, cirugía o ambas.

6.3 Eficacia del tratamiento

Una vez que se tuvo acceso a los expedientes clínicos, los pacientes se dividieron por medicamentos, así como la línea terapéutica en la que hayan recibido el tratamiento. Al hacer la división de los pacientes se evaluó la eficacia de cada medicamento, midiendo la supervivencia libre de progresión (SLP) por línea de tratamiento, siendo el tiempo desde el inicio del tratamiento paliativo hasta el reporte de avance de la enfermedad documentado en el expediente, y la supervivencia global (SG), el tiempo desde el reporte de detección de la enfermedad hasta el reporte de defunción, o bien cierre del estudio.

Para realizar dichos cálculos se utilizó el programa SPSS v22 de *International Business Machines* (IBM) para obtener, mediante la metodología no paramétrica Kaplan Meier, los resultados referentes a eficacia de los medicamentos, por SLP sobre pacientes en los que se reportó progresión de la enfermedad evaluando cada línea de tratamiento, así como la SG, desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el reporte de defunción tras el uso de terapia dirigida, mostrándose en tablas y gráficas descriptivas.

6.4 Seguridad del tratamiento

Para evaluar la seguridad se registraron los reportes de EA's presentados por cada medicamento que haya sido utilizado en cualquier línea terapéutica según las notas clínicas, así como las anomalías de laboratorio clasificándolas de acuerdo al *Clinical Terminology Criteria For Adverse Events* v.5.0 (CTCAE v.5.0), mostrando en tablas los resultados para EA's y anomalías de laboratorio por cada medicamento analizado.

6.5 Utilización de medicamentos

Para analizar la utilización de medicamentos, al ser un estudio retrospectivo, se examinaron los expedientes clínicos, ya sea en físico o electrónico, de cada uno de los pacientes, basándonos en los datos mostrados en las notas clínicas, notas de hospitalización, nutrición, psicología y quimioterapia, analizando desde la prescripción, utilización de los medicamentos por parte del paciente, e interacciones fármaco –

fármaco a través de la página electrónica de Medscape (<https://reference.medscape.com/>)^a.

6.6 Estudio de costos

Se calcularon los costos referentes a cada medicamento por línea terapéutica, incluyendo en su tiempo de utilización los costos relacionados a los reportes de toxicidad \geq G3, si tuvieron radioterapia y cuántos ciclos, si ingresaron a servicios de atención médica continua u hospitalización y por cuantos días, así como el registro de sus visitas ambulatorias, la medicación concomitante y los demás recursos hospitalarios como tomografías o visitas de laboratorio.

Los costos de las visitas hospitalarias y su utilidad se midieron bajo el Diario Oficial de Diciembre 2017^b para los costos unitarios por nivel de atención médica, el costo de los medicamentos como terapia dirigida se obtuvo del Consejo de Salubridad General y del Hospital ISSEMyM COE, y el costo de los medicamentos concomitantes por los precios de compra consolidada 2018 de IMSS y precios del hospital ISSEMyM COE.

VII. RESULTADOS

El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación y de Ética del Centro Oncológico Estatal, el 25 de Junio (Anexo 1) y 10 de Julio de 2018 (Anexo 2). Los expedientes clínicos se solicitaron en el área de “Archivo clínico” y se revisaron del 18 de julio al 17 de agosto de 2018, siendo un total de 164 expedientes; de los cuales, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión (Anexo 3), se incluyeron 51 pacientes de los cuales se recopilaron datos de su historia clínica (Anexo 4).

7.1 Datos demográficos y clínicos de los pacientes

De los pacientes evaluados 51 fueron 20 mujeres (39.22%) y 31 hombres (60.78%), el promedio de edad en mujeres fue de 53.8 años y el de los hombres de 59.5 años, con un promedio de edad general de 57.0 años, la menor edad reportada fue de 26 años y la mayor de 89. Al evaluar las alergias a medicamentos o alimentos 43 pacientes (84.31%) no presentaron alergia a ninguno de ambos, tres pacientes (5.8%) a las

sulfamidas, dos pacientes (3.9%) a la lactosa, un paciente a penicilina y otro paciente a ácido acetil salicílico (1.96% cada uno).

La detección del padecimiento varió entre los 51 pacientes; la mayoría, 26 pacientes (50.98%) recibió el diagnóstico mediante estudio histopatológico, 15 pacientes (29.41%) por tomografía abdominal computarizada (TAC), 7 pacientes (13.72%) mediante estudio de ultrasonido gastrointestinal (USG), dos pacientes (3.92%) con método de imagenología y solo un paciente (1.96%) fue diagnosticado a través de biopsia.

Por diagnóstico histológico la mayoría, 49 pacientes (96.07%), fue de células claras, un paciente (1.96%) presentó CCR cromóforo y un paciente con CCR papilar tipo II (1.96%). Así mismo 38 pacientes (74.51%) habían recibido nefrectomía antes de iniciar el tratamiento de terapia blanco, también 38 pacientes (74.51%) había recibido radioterapia previamente.

En cuanto a comorbilidades 19 pacientes (37.25%) no reportaron comorbilidades; pero el resto, la mayoría, 32 pacientes (62.75%) presentó enfermedad crónica, principalmente DM e HAS.

Tabla 5. Datos demográficos y clínicos de los pacientes evaluados

Características	Valores obtenidos. n (%)					
Sexo	Femenino: 20 (39.21%)			Masculino: 31 (60.78%)		
Edad promedio	F: 53.80 (26-82) años		M: 59.54 (38-89) años		General: 57.09 años	
Histología	Células claras: 49 (96.07%)		Cromóforo: 1 (1.96%)		Papilar II: 1 (1.96%)	
Nefrectomía previa	Si: 38 (74.51%)			No: 13 (25.49%)		
Método de diagnóstico	Biopsia: 1 (1.96%)	Imagenología: 2 (3.92%)		Histopatología: 26, (50.98%)	TAC: 15 (29.41%)	USG: 7 (13.72%)
Alergias	Negadas: 43 (84.31%)	Sulfas: 3 (5.96%)	Lactosa: 2 (3.92%)	Penicilina: 1 (1.96%)		Metoclopramida: 1 (1.96%)
					Ácido acetil salicílico: 1 (1.96%)	

Comorbilidades	Negadas: 19 (37.25%)	DM II: 1 (1.96%)	HAS.: 16 (31.37%)	DM II + HAS: 13 (25.49%)	DM II + HAS + Síndrome anémico: 1 (1.96%)	Hipotiroidismo: 1 (1.96%)
Zona de metástasis previa a la terapia	Pulmonar: 32 (62.74%)	Hepática: 5 (9.80%)	Ósea: 10 (19.60%)	SNC: 5 (9.80%)	Otras áreas: 5 (9.80%)	Sin reporte: 6 (11.76%)

Clave: DM II, diabetes mellitus tipo II; HAS, hipertensión arterial sistémica; SNC., sistema nervioso central. TAC: tomografía abdominal computarizada, USG: ultrasonido gastrointestinal

7.2 Eficacia del tratamiento

Para analizar la eficacia del tratamiento primero se tomaron los datos para calcular la SLP en primera línea de tratamiento. Posteriormente se utilizó el software SPSS para evaluar la supervivencia en los pacientes, a continuación se muestran los resultados obtenidos, refiriendo las medias y medianas de SLP y SG, así como su gráfica descriptiva Kaplan-Meier.

7.2.1 Supervivencia libre sin progresión en primera línea

Se evaluaron un total de 51 pacientes que recibieron bevacizumab, pazopanib, sorafenib o sunitinib como primera línea de tratamiento, y se documentaron 28 casos de progresión de la enfermedad y 23 datos censurados por razones como vigilancia, toxicidad o porque continua con el tratamiento. Después se obtuvieron los resultados de media (tabla 6) y mediana (tabla 7) de supervivencia libre sin progresión en primera línea de tratamiento.

En cuanto a la media del tratamiento, a un intervalo de confianza del 95%, quien mostró mayor media fue sorafenib con 647.016 días, seguido de sunitinib con 467.6 días, bevacizumab con 429.222, de pazopanib con 412.785. Arrojando una estimación global de 547.169 días.

Tabla 6. Media de SLP en primera línea de tratamiento

Tratamiento	Media			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Bevacizumab	429.222	132.668	169.194	689.251
Pazopanib	412.785	94.787	227.001	598.568
Sorafenib	647.016	124.955	402.105	891.927
Sunitinib	467.600	182.126	110.632	824.568
Global	547.169	77.834	394.615	699.724

Así mismo, a intervalo de confianza de 95%, fue sorafenib quien arrojó la mayor mSLP en primera línea con 562 días, seguido de pazopanib con 452 días, sunitinib con 399 días, finalizando en bevacizumab con 342, aportando una estimación global de 399 días también.

Tabla 7. Mediana de SLP en primera línea de tratamiento

Tratamiento	Mediana			
	Estimación (días)	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Bevacizumab	342	157.847	32.619	651.381
Pazopanib	452	207.922	44.472	859.528
Sorafenib	562	224.122	122.721	1001.279
Sunitinib	399	328.634	0.0	1043.122
Global	399	83.334	235.665	562.335

También se tomaron los datos para hacer comparaciones globales utilizando chi-cuadrada, a través de la prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de tratamiento, obteniendo una chi cuadrada de 1.172 a una p de 0.05 y con tres grados de libertad (gl).

Finalmente se obtuvo la curva Kaplan Meier para comparar los medicamentos de primera línea (figura 3), mostrando a sorafenib como el tratamiento que reportó mayor SLP y el sunitinib el menor.

Supervivencia libre sin progresión en primera línea

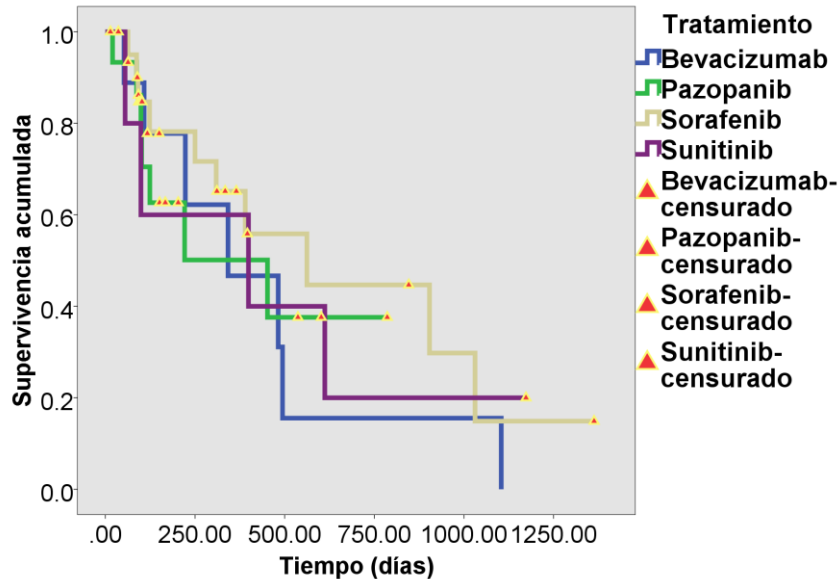


Figura 3. Curva Kaplan Meier de SLP en primera línea de tratamiento

7.2.2 Supervivencia libre sin progresión en segunda línea de tratamiento

Solo 24 pacientes recibieron segunda línea de tratamiento, ahora con 5 medicamentos de terapia dirigida, la recopilación estadística de SLP en segunda línea de tratamiento se muestra en el anexo 5. De dichos pacientes que entraron en segunda línea se reportaron 13 casos de progresión de enfermedad (54.1%). Algunos datos estadísticos, además de la mediana y media, se muestran en el anexo 6.

Al evaluar la SLP fue everolimus quien mostró el mayor dato de SLP con 615 días, y el menor en pazopanib con 21, siendo también el medicamento bajo el que más pacientes se encontraron en segunda línea de tratamiento.

El sistema arrojó también las medias (tabla 8) y medianas (tabla 9) de los medicamentos empleados en segunda línea de tratamiento. Como segunda línea de

tratamiento el sunitinib mostró la mayor media de con 837 días, a un intervalo de confianza de 95%, y bevacizumab el menor con 215.93 días.

Tabla 8. Media de SLP en segunda línea de tratamiento

Tratamiento	Media			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Bevacizumab	215.933	39.933	137.665	294.202
Everolimus	505.333	126.632	257.134	753.532
Pazopanib	268.844	99.235	74.344	463.344
Sorafenib	327.500	183.500	0.0	687.160
Sunitinib	837.0	401.637	49.792	1624.208
Global	419.532	104.135	215.428	623.637

En cuanto a la mediana de SLP, una vez más, fue everolimus quien mostró la mayor con 615 días, pero cabe mencionar que en su caso solo fueron dos pacientes los que mostraron progresión de la enfermedad, y sorafenib esta vez fue la menor con 144 días.

Tabla 9. Mediana de SLP en segunda línea de tratamiento

Tratamiento	Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Bevacizumab	253	74.497	106.985	399.015
Everolimus	615	0.0	0.0	0.0
Pazopanib	324	195.271	0.0	706.730
Sorafenib	144	0.0	0.0	0.0
Sunitinib	269	0.0	0.0	0.0
Global	286	40.965	205.708	366.292

Después se obtuvo la chi cuadrada, para tener la prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de tratamiento, arrojando un resultado de 4.127.

Finalmente se arrojó la gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para obtener las funciones de supervivencia (figura 4).

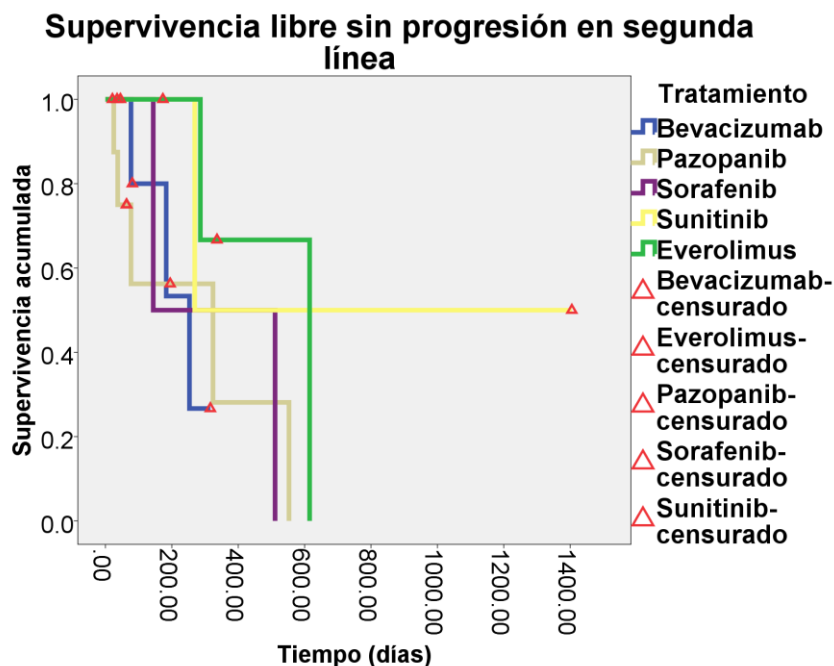


Figura 4. Curva Kaplan-Meier de SLP en segunda línea de tratamiento

7.2.3 Supervivencia libre sin progresión en tercera línea

Al evaluar la tercera línea de tratamiento solo entraron nueve pacientes, en donde se incluyó un caso de paciente que se encontraba bajo protocolo de investigación con terapia dirigida bajo nintedanib. Así mismo se encontraron mayor cantidad de pacientes censurados para el estudio, ya que la mayoría de las suspensiones del tratamiento fueron por toxicidad o desapego al tratamiento por parte del paciente. Los datos estadísticos en esta línea terapéutica se encuentran en el anexo 7.

Posteriormente, al igual que en la primera y segunda línea de tratamiento, se obtuvo el resumen de procesamiento de casos. En donde observamos que de nueve pacientes que entraron en tercera línea de tratamiento no se reportó progresión en más de la

mitad. En el caso de sorafenib no hubo reporte de progresión, y de los nueve pacientes solo se reportaron 4 casos de progresión, por bevacizumab, everolimus, nintedanib y pazopanib.

Así mismo se tomaron los percentiles de la tercera línea de terapia (tabla 10), en donde se muestra que no hubo diferencias significativas en los percentiles de 25, 50 y 75% por arrojar solo un dato de supervivencia en los tratamientos empleados en tercera línea. Donde fue el everolimus quien mostró mayor SLP en tercera línea de tratamiento, y con una mSLP global de 241 días.

Tabla 10. Percentiles de SLP en tercera línea de tratamiento

Tratamiento	25.0%		50.0%		75.0%	
	Estimación	Error estándar	Estimación	Error estándar	Estimación	Error estándar
Bevacizumab			103.0	0.0	103.0	0.0
Everolimus	241.0	0.0	241.0	0.0	241.0	0.0
Nintedanib	40.0	0.0	40.0	0.0	40.0	0.0
Pazopanib	103.0	0.0	103.0	0.0	103.0	0.0
Global	241.0	0.0	241.0	0.0	103.0	36.259

7.2.4 Supervivencia global

Finalmente se tomaron los datos para medir la SG, de 51 pacientes analizados se reportaron 20 defunciones asociadas a 6 medicamentos, bevacizumab, everolimus, pazopanib, sorafenib, sunitinib y solo un paciente que recibió nintedanib, estos datos estadísticos se encuentran adjuntos en el anexo 8.

En cuanto a los resultados de SG, de los 51 pacientes evaluados solo se reportaron 20 casos de defunción (39.2%). Como media de supervivencia global se calculó una estimación de 3,070.675 días (tabla 11), con límite inferior de 2040.62 días, y como mediana de 2052 días con un límite inferior de 974.414 días (tabla 12).

Tabla 11. Media de supervivencia global

Media			
Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
3070.675	525.538	2040.620	4100.731

Tabla 12. Mediana de supervivencia global

Mediana			
Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
2052	549.789	974.414	3129.586

En la figura 5, la curva Kaplan Meier de supervivencia global, se observa también como la mayoría de reportes de defunción fueron también antes de los primeros 2000 días y el cómo hubo tres pacientes que alcanzaron más de 4000 días de utilización de terapia contra CCRm.

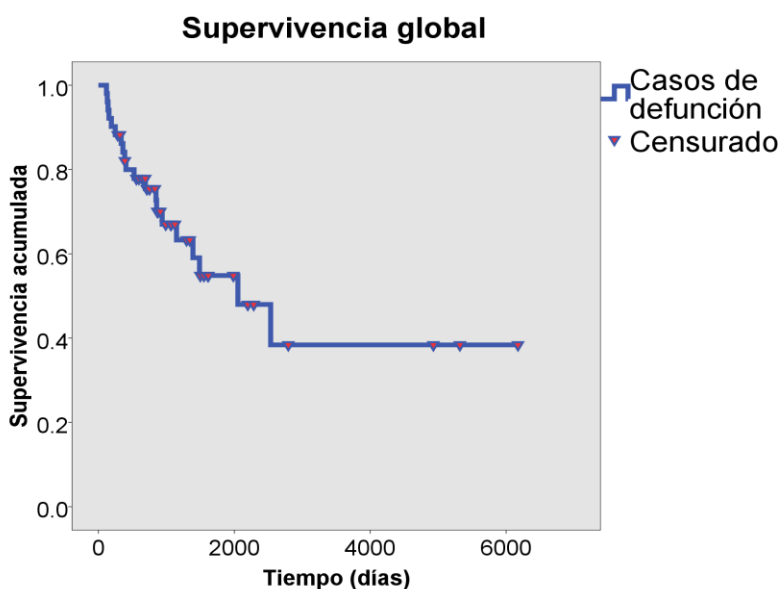


Figura 5. Curva Kaplan-Meier de supervivencia global

7.3 Seguridad del tratamiento

Al revisar los reportes de EA's se encontraron 565 reportes, siendo 11 para everolimus, 175 para pazopanib, 70 para bevacizumab, 191 para sorafenib y 118 para sunitinib. En primer lugar se presentan los resultados de everolimus, en donde solamente se encontraron 11 reportes de EA's, siendo astenia y adinamia los principales, además no hubo mención sobre EA's en grado 3 ó 4.

En cuanto a pazopanib, hubo 175 reportes de EA's en donde el más reportado fue el de diarrea con 42 casos, y se mostraron reportes de toxicidad en donde solo se presencié un caso, como alopecia, hematuria, proctitis, fiebre, edema, entre otros. En grado 3 ó 4 hubo siete casos en donde la mayoría, tres de ellos, fueron por diarrea, un caso para mucositis, síndrome mano pie, fatiga e hipertensión.

En caso de bevacizumab se reportaron 70 EA's en donde el principal fue hiporexia con 12 casos, un 17.14%, seguido de astenia con ocho casos, 11.42%. Aunque, cabe mencionar que en neumonitis, donde solo se reportaron dos EA's, ambos fueron en grado 3 de toxicidad. Bevacizumab fue donde más se encontraron reportes \geq G3; por fatiga, hiponatremia, depresión y somnolencia.

El sorafenib fue el medicamento que más EA's mostró, con 191 de ellos, siendo el más reportado el de diarrea con 43 casos, un 22.5%, seguido de síndrome mano pie con 35 reportes, 18.3%, y mucositis con 30 notificaciones, 15.7%. A diferencia de pazopanib, que fue el segundo medicamento con más reportes de EA's, en sorafenib solo se encontraron cinco casos de EA's \geq g3, dos de síndrome mano pie, y uno de proctitis, mucositis y diarrea.

Finalmente, en sunitinib se encontraron 118 reportes de EA's en donde el más reportado fue el de fatiga y náusea con 20 casos cada uno, un 16.94%, seguidos de diarrea con 17 casos reportados, 14.40%. Para este medicamento solo se reportaron tres EA's \geq III, uno de náusea, uno de fatiga y uno de hipertensión. Dichos resultados de EA's se muestran en la tabla 13.

Tabla 13. Eventos adversos y anormalidades de laboratorio por medicamento

<i>Eventos adversos bajo cualquier grado de toxicidad (n, %)</i>					
<u>Evento adverso</u>	<u>Everolimus</u>	<u>Pazopanib</u>	<u>Bevacizumab</u>	<u>Sorafenib</u>	<u>Sunitinib</u>
Adinamia	3 (27.27)	18 (10.28)	5 (7.14)	8 (4.18)	4 (3.38)
Alopecia		1 (0.57)			
Anorexia				1 (0.52)	
Astenia	3 (27.27)	32 (18.28)	8 (11.42)	26 (13.71)	7 (5.93)
Depresión			1 (1.42)		
Diarrea		42 (24.00)	6 (8.57)	43 (22.51)	17 (14.40)
Disestesia					1 (0.84)
Disfagia				1 (0.52)	
Disguesia		2 (1.14)	2 (2.85)	2 (1.04)	2 (1.69)
Disnea		5 (2.85)	1 (1.42)	2 (1.04)	
Distensión abdominal					1 (0.84)
Edema		1 (0.57)	2 (2.85)		1 (0.84)
Enteritis				1 (0.52)	
Estomatitis					2 (1.69)
Estreñimiento		5 (2.85)	6 (8.57)	11 (5.75)	
Fatiga	1 (9.09)	3 (1.71)	6 (8.57)	6 (3.14)	20 (16.94)
Fiebre		1 (0.57)			
Gingivorragia			1 (1.42)		
Hematuria		1 (0.57)			
Hipertensión		1 (0.57)	1 (1.42)		2 (1.69)
Hiperuricemia			1 (1.42)		
Hiponatremia			1 (1.42)		
Hiporexia		10 (5.71)	12 (17.14)	4 (2.09)	12 (10.16)
Hipotiroidismo			2 (2.85)		1 (0.84)
Mucositis	1 (9.09)	8 (4.57)	3 (4.28)	30 (15.70)	11 (9.32)
Náusea	1 (9.09)	27 (15.42)	7 (10.00)	11 (5.75)	20 (16.94)
Neumonitis			2 (2.85)		
Neuropatía		1 (0.57)		1 (0.52)	

Proctitis		1 (0.57)		2 (1.04)	1 (0.84)
Proteinuria					2 (1.69)
Prurito				1 (0.52)	
Rash		2 (1.14)	2 (2.85)	3 (1.57)	
Somnolencia			1 (1.42)		
Síndrome mano pie		4 (2.28)		35 (18.32)	5 (4.23)
Vértigo	1 (9.09)				
Vómito		10 (5.71)		3 (1.57)	8 (6.77)
Xerostomía					1 (0.84)
Total	11 (100)	175 (100)	70 (100)	191 (100)	118 (100)

Anormalidades de laboratorio bajo cualquier grado de toxicidad (n, %)

<u>Anormalidad de laboratorio</u>	<u>Everolimus</u>	<u>Pazopanib</u>	<u>Bevacizumab</u>	<u>Sorafenib</u>	<u>Sunitinib</u>
Biometría hemática					
Neutropenia	2 (5.71)	41 (23.16)	8 (9.41)	14 (13.08)	18 (20.00)
Leucopenia	2 (5.71)	28 (15.81)	5 (5.88)	11 (10.28)	5 (5.55)
Trombocitopenia	9 (25.71)	20 (11.29)	12 (14.11)	16 (14.95)	20 (22.22)
Anemia	4 (11.42)	13 (7.34)	3 (3.52)	12 (11.21)	7 (7.77)
Química sanguínea					
Aumento de creatinina	4 (11.42)	6 (3.38)	6 (7.05)	11 (10.28)	4 (4.44)
Hipertrigliceridemia		4 (2.25)	2 (2.35)	1 (0.93)	1 (1.11)
Proteinuria			5 (5.88)		
Aumento de bilirrubina					1 (1.11)
Aumento de glucosa				3 (2.80)	
Aumento de ácido úrico		1 (0.56)			
Aumento de colesterol		1 (0.56)	1 (1.17)		
Prueba de funcionamiento hepático					
Aumento de FA	7 (20.00)	19 (10.73)	8 (9.41)	20 (18.69)	11 (12.22)
Aumento de GGT		17 (9.60)	13 (15.29)	9 (8.41)	5 (5.55)
Aumento de AST	1 (2.85)	7 (3.95)	4 (4.70)		7 (7.77)
Aumento de ALT	1 (2.85)	7 (3.95)	3 (3.52)	1 (0.93)	4 (4.44)

Aumento de DHL	3 (8.57)	5 (2.82)	1 (1.17)	5 (4.67)	
Electrolitos					
Hipercalemia	2 (5.71)	3 (1.68)	12 (14.11)		6 (6.66)
Hipercalemia		2 (1.12)		2 (1.86)	
Hipocalcemia		1 (0.56)			1 (1.11)
Hiponatremia		1 (0.56)	2 (2.35)	2 (1.86)	
Hipocalcemia		1 (0.56)			
Total	35 (100)	177 (100)	85 (100)	107 (100)	90 (100)

Clave: ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; DHL, lactato deshidrogenasa; FA, fosfatasa alcalina; GGT, gama glutamiltranspeptidasa

Así mismo, se evaluaron los resultados de laboratorio (tabla 13), recopilando los resultados fuera de los rangos normales en química sanguínea, biometría hemática, prueba de funcionamiento hepático (PFH) y niveles de electrolitos. Se encontraron 494 resultados de laboratorio anormales, siendo el pazopanib el que más reportes tuvo con 177 y everolimus el menor con 35.

En primer lugar, para everolimus hubo 35 resultados de laboratorio fuera de los límites normales, en donde la trombocitopenia fue el principal con 9 casos, 25.71%. Además, hubo tres reportes de toxicidad \geq G3 por aumento de fosfatasa alcalina, por anemia y por hipercalcemia.

El pazopanib fue el medicamento en donde se observaron más resultados de laboratorio fuera de los valores normales, un total de 177, en donde la neutropenia fue el más reportado con 41 resultados anormales, incluso fue en el examen de biometría hemática en donde más se encontraron resultados anormales por la disminución de células sanguíneas con un total de 102 reportes, 57.62%. Se encontraron tres resultados \geq G3, dos por trombocitopenia y uno por aumento de gamma glutamiltranspeptidasa (GGT).

En caso de bevacizumab solo se encontraron 85 resultados de laboratorio anormales, en donde los más reportados fueron aumento de gama glutamiltranspeptidasa (GTT) con 13 casos, 15.29%, e hipercalcemia y trombocitopenia con 12 reportes cada uno, 14.11%. Dentro de los resultados \geq G3 se encontraron siete, tres por aumento de GGT,

tres por hipercalcemia y uno por proteinuria, fue el fármaco que más reportó resultados \geq G3.

En sorafenib se encontraron 107 reportes de resultados de laboratorio fuera del rango normal, en donde en la mayoría fueron de biometría hemática, con 53 resultados, 49.5%, por neutropenia, trombocitopenia, leucopenia y anemia, sin embargo fue la fosfatasa alcalina (FA) en donde se encontraron más reportes, con 20 casos, 18.69%. Así mismo, hubo seis resultados \geq G3, cuatro por anemia y dos por trombocitopenia.

Finalmente, en cuanto a sunitinib se encontraron 90 resultados de laboratorio fuera de los parámetros normales, el principal fue trombocitopenia con 20 casos, 26.66%, seguido de FA con 11 casos, 14.66%. En cuanto a resultados \geq G3 fueron solo dos, uno por anemia y uno por hipercalcemia.

7.4 Utilización de medicamentos

Para evaluar la utilización de los medicamentos, con base a los datos encontrados en los expedientes clínicos (físicos o en línea), se analizaron la dispensación del medicamento, tomando en cuenta datos de laboratorio e interacciones fármaco – fármaco; la utilización del medicamento por el paciente, según los reportes en historia clínica, o bien por parte de enfermería en el área de quimioterapia intrahospitalaria, así como la disponibilidad de medicamentos por parte del sector de farmacia.

Los casos de uso irracional de medicamentos (UIM) encontrados se clasificaron en 11 casos (tabla 14), encontrando un total de 108 reportes de UIM, principalmente por las interacciones farmacéuticas (n=49, 45.37 %) en los medicamentos prescritos en la visita al área de oncología médica, pero también hubo UIM tanto por la utilización del medicamento por parte del paciente, la dosificación en enfermería de quimioterapia y el desabasto de medicamentos. De los 51 expedientes clínicos analizados en 11 de ellos no se encontró algún caso o reporte de UIM.

Tabla 14. Casos de uso irracional de medicamentos

Uso irracional de medicamento	Número de casos (%)
Interacción fármaco – fármaco	49 (45.37)
Mal apego al tratamiento	17 (15.74)
Prescribir medicamento por nombre comercial	15 (13.88)
Errores en posología tras prescripción	11 (10.18)
Desabasto de medicamento	5 (4.62)
Prescripción de medicamento por grupo, no especificar	4 (3.70)
Error de dosificación en quimioterapia	3 (2.77)
Utilización de terapia alternativa	1 (0.92)
Omisión de aplicación de medicamento en quimioterapia	1 (0.92)
Cambio de marca para loperamida mostrando ineficiencia clínica	1 (0.92)
No mencionar número de ciclos en quimioterapia	1 (0.92)

A pesar de que las interacciones fármaco – fármaco fueron la mayoría de casos de UIM se encontraron también 17 casos (15.74%) en donde los pacientes llevaron un mal apego al tratamiento, desde consumo de medicamentos fuera de los tiempos posológicos, desapego a las indicaciones médicas, hasta la decisión de suspender su tratamiento contra el padecimiento (figura 6).

CONSTITUYENTES EN LA DIETA	PRINCIPAL	AGUDA	ACTIVO 1VEZ	20/JUL/2015
PRESIVO MODERADO	SECUNDARIA	AGUDA	ACTIVO SUB	19/JUL/2015
DEFICIENCIAS RENALES AGUDAS	SECUNDARIA	AGUDA	ACTIVO SUB	10/SEPT/2015
HIPONATREMIA	SECUNDARIA	AGUDA	ACTIVO SUB	9/SEP/2015
PRESIVO LEVE	SECUNDARIA	AGUDA	ACTIVO SUB	23/JUL/2015

dad, dx de ca renal metastásico IV + oclusión intestinal, evolución tórpida, el día de hoy por la mañana curso con mejoría, tolero se planteó alta en caso de continuar con evolución satisfactoria la paciente de nuevo presenta nausea y vomito se indico familiares se muestran agresivos y demandantes.

de Tomografía sin embargo debido a que la paciente se encuentra hemodinámica y metabólicamente estable se decide ador, se coloca sonda nasogástrica pero la paciente solicita que se le retire. No sigue indicaciones médicas, desea comer.

100/70 fc 88 fr 22 t 36.5 sat 93%. Neurológicamente integra, cardiopulmonar sin datos de compromiso agudo en plano, blando y depresible, no datos de irritación peritoneal, peristalsis +. Extremidades integrales y funcionales. Troaereos cuadrante superior izquierdo, ausencia de gas cuadrante superior derecho con abundante materia fecal, ámpul y materia fecal.

Figura 6. Uso irracional de medicamentos por paciente

Así mismo se encontraron errores de dosificación en las hojas de quimioterapia por parte de enfermería, casos como omisión de aplicación de medicamento, errores de dosificación o espacios en blanco sin mencionar la dosis aplicada del medicamento, como se muestra en figura 7.

IMPRESION I EL.
24/Oct/2017 12:55
IDAD:
ME000764 - CENTRO ONCOLÓGICO

07 Nov. 18	PESO:	62 Kg
ESQUEMA	DOSIS	PRE MEDICACION
Bevacizumab 2 11:30 7:12:00	960mg	Dexametasona 8mg
28 /Nov. 18	PESO:	62 Kg
ESQUEMA	DOSIS	PRE MEDICACION
Bevacizumab 1 11:30 1 12:00		Dexametasona 8mg
	PESO:	
ESQUEMA	DOSIS	PRE MEDICACION

Figura 7. Uso irracional de medicamentos por enfermería

También se encontraron casos de UIM por parte del sector médico en el área de “oncología médica”, como ejemplo una dosis diferente a la que se prescribió así como el mencionar el medicamento contra el CCRm de nombre comercial e incluso por el nombre de su grupo de fármacos, como se muestra en figura 8.

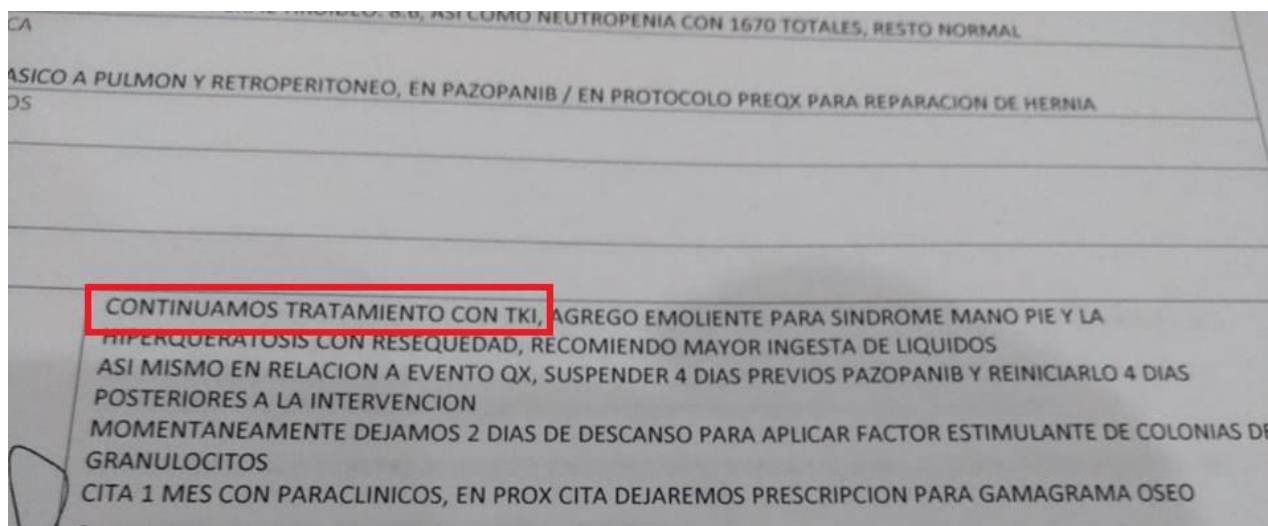


Figura 8. Uso irracional de medicamentos por oncología médica

De las 49 interacciones fármaco – fármaco se encontraron 27 tipos de interacciones, previamente evaluados a través de Medscape, en donde en 13 (48.14%) se vieron involucrados los medicamentos utilizados como terapia dirigida contra el CCRm, con 26 reportes de las 48 interacciones (54.16%), siendo la interacción más frecuente (7, 14.28%) por ranitidina con pazopanib, en donde se disminuye el efecto de pazopanib tras aumentar el pH gástrico, las interacciones fármaco – fármaco se muestran en tabla 15.

Tabla 15. Interacción fármaco – fármaco

Fármaco – fármaco	Interacción	Número de casos (%)
Pazopanib – ranitidina	La ranitidina disminuye el efecto o nivel de pazopanib tras aumentar el pH gástrico	7 (14.28)
Pazopanib – omeprazol	El omeprazol disminuye el efecto o nivel de pazopanib tras aumentar el pH gástrico	5 (10.20)
Pazopanib – ondansetrón	La combinación de ambos aumenta el intervalo de	3 (6.12)

	quimioterapia clínica	
Pazopanib –esomeprazol	El esomeprazol disminuye el efecto o nivel de pazopanib tras aumentar el pH gástrico	2 (4.08)
Pazopanib – ketoconazol	El ketoconazol aumenta el nivel o efecto de pazopanib al afectar el metabolismo de la enzima CYP3A4 hepática/intestinal	1 (2.04)
Pazopanib – aprepitant	El aprepitant aumenta el nivel o efecto de pazopanib al afectar el metabolismo de la enzima CYP3A4 hepática/intestinal	1 (2.04)
Pazopanib - dolasetrón	La combinación de ambos aumenta el intervalo de quimioterapia clínica	1 (2.04)
Pazopanib – fluoxetina	La combinación de ambos aumenta el intervalo de quimioterapia clínica	1 (2.04)
Sorafenib – levofloxacino	La combinación de ambos aumenta el intervalo de quimioterapia clínica	1 (2.04)
Sorafenib – dolasetrón	La combinación de ambos aumenta el intervalo de quimioterapia clínica	1 (2.04)
Sorafenib – Ondansetrón	La combinación de ambos aumenta el intervalo de quimioterapia clínica	1 (2.04)
Sorafenib - hidrocortisona	La hidrocortisona disminuye los niveles de sorafenib tras aumentar el metabolismo	1 (2.04)
Everolimus – Fenitoina	La fenitoina aumenta el nivel o efecto de everolimus al afectar el metabolismo de la enzima CYP3A4 hepática/intestinal	1 (2.04)
Omeprazol – levotiroxina	Omeprazol disminuye los niveles de levotiroxina tras aumentar el pH gástrico	4 (8.16)
Omeprazol – losartán	Omeprazol aumenta el nivel o efecto de losartán tras afectar el metabolismo de la enzima hepática CYP2C9/10	3 (6.12)
Esomeprazol – levotiroxina	Esomeprazol disminuye los niveles de levotiroxina tras aumentar el pH gástrico	2 (4.08)
Clonazepam – tramadol	Esta combinación aumenta la sedación	2 (4.08)
Clonazepam – acetaminofén	Clonazepam disminuye los niveles de acetaminofén tras aumentar el metabolismo	2 (4.08)
Loratadina – loperamida	Loratadina aumentará el nivel o efecto de loperamida por el transportador de P-glucoproteína (MDR1)	2 (4.08)
Omeprazol – ketoconazol	Omeprazol disminuye el efecto de ketoconazol tras aumentar	1 (2.04)

	el pH gástrico	
Omeprazol – clonazepam	Omeprazol aumenta el efecto de clonazepam tras disminuir el metabolismo	1 (2.04)
Metoclopramida - acetaminofén	La metoclopramida aumenta los niveles de acetaminofén por mejorar la absorción gastrointestinal	1 (2.04)
Aspirina – losartán	La combinación de ambos aumenta el potasio sérico y aumentan la toxicidad de una a la otra. La aspirina disminuye el efecto de losartán por antagonismo farmacodinámico	1 (2.04)
Aspirina – metoprolol	La combinación de ambos aumenta el potasio sérico, la aspirina disminuye el efecto de metoprolol por antagonismo farmacodinámico	1 (2.04)
Aspirina – enalapril	La combinación aumenta la toxicidad de ambos, se presenta antagonismo farmacodinámico	1 (2.04)
Losartán – enalapril	Aumento de toxicidad de ambos por sinergismo farmacodinámico	1 (2.04)
Losartán - metoprolol	Aumento de potasio sérico y sinergismo farmacodinámico	1 (2.04)

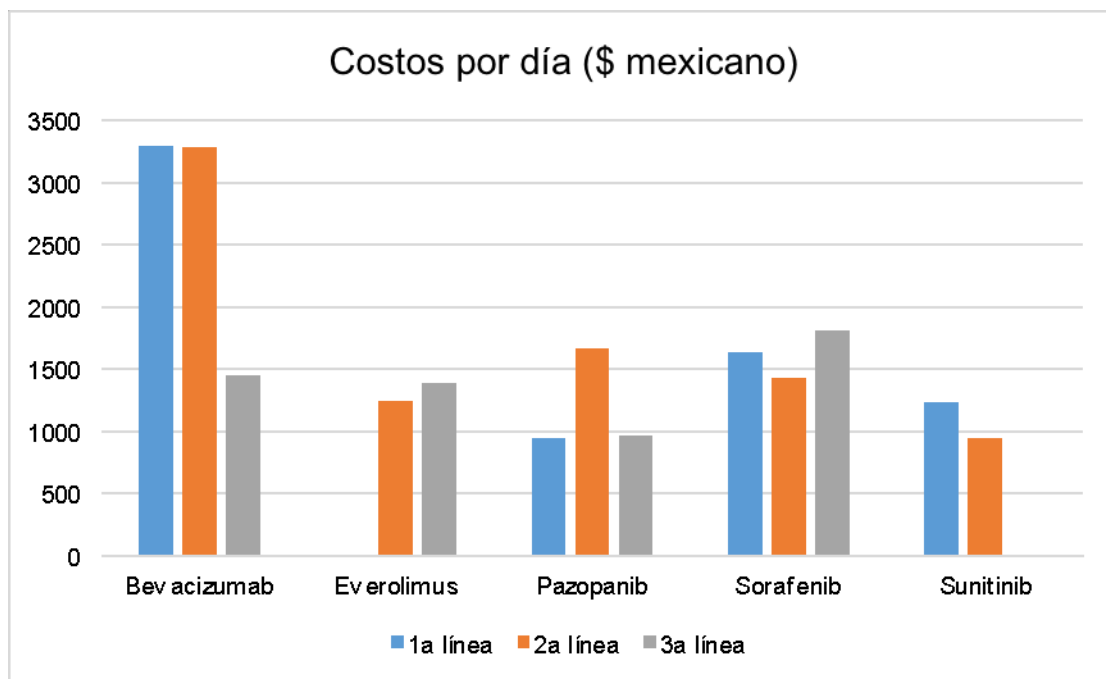
7.5 Evaluación de costos

Para el estudio farmacoeconómico se tomaron las cuentas monetarias, en pesos mexicanos, para cada línea terapéutica, para ello en la primera línea se excluyeron dos pacientes que recibieron bevacizumab, ya que en los expedientes clínicos no se mencionaba su dosificación y número de ciclos, así como el hecho de haber tomado la línea de tratamiento fuera del hospital COE.

Obteniendo los gastos promedio por línea terapéutica, como se muestra en gráfica 1, se observa que tanto en primera como segunda línea terapéutica el medicamento que más implicó gastos fue en bevacizumab, con \$3,289.34 en primera línea y \$3,281.26 en segunda línea, solo en tercera línea fue rebasado por everolimus por \$1,393.65.

Así mismo, en primera línea los costos más económicos fueron para pazopanib por \$950.44, en segunda línea para sunitinib con \$945.04 y en tercera línea para pazopanib con \$965.8.

Gráfica 1. Costo promedio por línea terapéutica



VIII. DISCUSIÓN

El primer medicamento como terapia dirigida contra el cáncer fue el tamoxifeno, el cual fue aprobado en los 70's. Con el paso del tiempo y el hallazgo de factores oncogénicos se han desarrollado más fármacos que van dirigidos hacia un receptor específico que incide en el desarrollo tumoral (Yan, 2011).

Dentro de los medicamentos empleados como terapia dirigida se encuentran los anticuerpos monoclonales, los que interfieren al RNA, células CAR T, los TKI's, así como vacunas anticancerígenas (Dosset, 2018).

Sin embargo, a pesar de los avances en la terapia dirigida aún quedan factores pendientes, como la falta de modelos preclínicos para predecir la eficacia de los fármacos contra el cáncer, el desarrollo clínico ineficiente y la actividad limitada de agente único (Yan, 2011). Además, los factores epigenéticos y la resistencia que desarrolla el tumor ante el tratamiento influyen en las diferencias de eficacia y toxicidad del tratamiento (Santhosh, 2015).

En este estudio, en cuanto a eficacia de primera línea, el sorafenib mostró la mayor mediana de SLP con 562 días, que vendrían siendo 18.7 meses aproximadamente. Así mismo, en China, el sorafenib mostró mayor SLP, tras compararse con sunitinib, con una mediana de 17 meses en pacientes que hayan recibido dicho tratamiento a diferentes dosis incluso (Sheng et al., 2016).

Sin embargo, un estudio en Italia, demostró una mediana de SLP en pacientes que recibieron pazopanib a 400 y 600 mg de 17.9 meses, haciéndola un tanto similar a la de este estudio (Grassi et al., 2017).

En 2019 Hai-Tao y colaboradores, a través de un meta análisis, analizaron al sorafenib como primera línea de tratamiento y encontraron diferencias en la SLP por diversos factores predictivos, como características clínicas o demográficas, así como el número de metástasis y el lugar, siendo más efectivo en metástasis ósea o hepática (Wang, 2019).

En este estudio el everolimus fue el medicamento de segunda línea que mostró mayor mediana de SLP con 615 días, aunque fue solo en un paciente. Este medicamento está aprobado como segunda línea de tratamiento, a pesar de que hay diversas opciones, sobre todo en pacientes que tuvieron en primera línea algún TKI's o tienen toxicidad relacionada al tratamiento previo (Alesini, 2015).

Otro factor que promueve el uso de everolimus como segunda línea de tratamiento es que no hay diferencia significativa entre las bases étnicas del paciente, en 2018 se publicó un estudio en donde se comparó la eficacia y seguridad de everolimus en 55 pacientes asiáticos y 79 no asiáticos sin mostrar diferencia significativa en la SLP y los reportes de toxicidad (Yang et al., 2018).

En los últimos 50 años los avances en diagnóstico, imagenología y cirugía, así como el cambio de citoquinas a terapia dirigida en pacientes con CCRm ha incrementado su supervivencia global hasta por 5 años (Pal et al., 2017), como en este estudio la mediana fue de 2052 días, 5.6 años.

Estos medicamentos, al ser citostáticos, conducen a un desarrollo de resistencia e inevitable progresión. Por ello quedan abiertas las puertas a la investigación que

permita identificar vías de resistencia y establecer algunos agentes específicos que conduzcan a tasas de respuesta más altas y mayor supervivencia (Mihály, et. al. 2012).

Evaluando la seguridad de los medicamentos se presentaron 1072 casos o reportes de EA's, siendo la mayoría (352) para pazopanib, seguido de sorafenib (298), sunitinib (225), bevacizumab (155) y everolimus (46). Como EA's \geq G3 fueron 39, en donde para everolimus no hubo ninguno y la mayoría, 13 reportes, fueron para bevacizumab.

Aunque haya sido pazopanib el medicamento que más reportes mostró fue seguido por sorafenib y sunitinib. En donde los EA's más comunes para estos medicamentos fueron hemolíticos, por trombocitopenia o leucopenia, y gastrointestinales.

Los tres medicamentos empleados como TKI's para este padecimiento han demostrado toxicidad hematológica por citopenias, especialmente el sunitinib, en donde grado de mielosupresión se correlaciona con el grado de inhibición de FLT-3, que también se relaciona con estos fármacos (Barber, 2011).

Para pazopanib los principales reportes de anomalías de laboratorio fueron por neutropenia, leucopenia y trombocitopenia. Un estudio *in vitro* demostró, en 2018, que el tratamiento con pazopanib en pacientes con CCR conduce a la inhibición de la actividad procoagulante de las plaquetas, por lo que es probable que estos efectos aumenten las probabilidades de sangrado en pacientes que reciban dicho tratamiento (Tullemans, 2018).

En 2013 se comparó el pazopanib contra sunitinib en 1102 pacientes, tras un estudio clínico, randomizado fase 3, en donde fue pazopanib quien más reportó EA's. Sin embargo fue en ambos medicamentos donde la toxicidad hematológica fue la principal reportada como toxicidad de laboratorio, por leucopenia, trombocitopenia y linfocitopenia (Motzer et al., 2013)

La diarrea fue de los más comunes tanto para pazopanib como para sorafenib, un estudio retrospectivo en 80 pacientes de 37 países evaluó la seguridad de pazopanib encontrando reportes de diarrea, en cualquier grado, en 35 (45%), pérdida de apetito en 24 (30%), y náusea en 20 pacientes (25%) (Sternberg, 2014).

Una revisión de 47 estudios, en 2017, encontró en 2596 pacientes tratados con sunitinib mayor incidencia por estomatitis en 914 pacientes (35.2%); así mismo para sorafenib, bajo 16 estudios revisados, en 1218 pacientes se presentó estomatitis en 250 (20.52%). Ya que estos medicamentos son ingeridos bajo vía oral la estomatitis es un efecto secundario esperado, se ha presentado de 20-30% en los pacientes (Arena, 2018).

En este estudio el sorafenib demostró toxicidad en primer lugar hacia diarrea seguido por síndrome mano pie. Otro estudio, prospectivo multicéntrico en 18 países (incluido México), evaluó la seguridad de sorafenib en 2599 pacientes con CCR mostrando el síndrome mano pie como el más reportado en 520 pacientes (20%), seguido de diarrea en 443 pacientes (17%) (Jäger et al., 2015)

En cuanto al sunitinib se encontraron a náusea y diarrea dentro de los principales reportes de EA's. Un estudio clínico y randomizado fase 3, en 2016, evaluó el sunitinib en 309 pacientes con CCR post operación de 21 países diferentes, en donde la diarrea fue el principal EA reportado en 174 pacientes (56.9%), seguido de síndrome mano pie en 154 pacientes (50.3%) e hipertensión en 113 pacientes (36.9%) (Ravaud et al., 2016).

El anticuerpo monoclonal, bevacizumab, fue quien reportó mayor número de EA's \geq G3 por fatiga, neumonitis o somnolencia. En 2010 se publicaron resultados de un estudio clínico fase III que evaluó bevacizumab + IFN- α en 327 pacientes en donde los EA's más comunes fueron fatiga (13%) y astenia (11%), las que fueron mayores a G3 fueron proteinuria (8%) e hipertensión (6%) (Escudier B. et al., 2010).

Everolimus fue el medicamento en donde hubo menos reportes de EA's, siendo los principales trombocitopenia, anemia, astenia y adinamia. Este medicamento fue evaluado como segunda línea de tratamiento en 493 pacientes europeos, encontrando a estomatitis (27%), anemia, astenia (14% c/u) y fatiga (7%) como los EA's más reportados (Albiges et al., 2015).

Estos medicamentos, como terapia dirigida contra el CCR, han mostrado impacto en la SG. Sin embargo, se han reportado múltiples eventos tóxicos, siendo los principales

dermatológicos y gastrointestinales. Por ello es necesario hacer una investigación sistémica de estrategias para los EA's relacionados con la terapia dirigida contra el padecimiento (Eisen et al., 2012).

Para poder prevenir y tratar de forma adecuada los EA's la comunicación eficaz entre el médico, el clínico y la educación al paciente juegan un papel fundamental para optimizar la atención y calidad de vida en el paciente bajo tratamiento (Barber et al., 2011). Tomando en cuenta factores étnicos, ya que se ha demostrado mayor toxicidad por fatiga, síndrome mano-pie y trombocitopenia en asiáticos que caucásicos (Liu, 2017), o factores genéticos como el polimorfismo de nucleótido único rs2306283 que aumenta las probabilidades de diarrea en pacientes que reciben sorafenib (Sicob, 2016).

Evaluando la utilización de los medicamentos, se encontraron problemas en su utilización tanto por el paciente, la farmacia o la prescripción médica; donde la mayoría de fueron por interacción fármaco-fármaco del medicamento empleado como terapia dirigida y los medicamentos concomitantes contra los efectos adversos.

Las interacciones entre el medicamento de terapia dirigida y los concomitantes pueden afectar la eficacia y seguridad tanto del tratamiento contra el padecimiento como de la terapia de soporte (Carrington, 2015). En este estudio la que más se encontró fue de pazopanib con ranitidina u omeprazol. En los TKI's las interacciones farmacocinéticas son comunes debido a que siendo substratos de CYP3A4 la exposición puede verse afectada por inhibidores o inductores.

Los antiácidos, o inhibidores de bomba de protones (IBP), no solo disminuyen la acidez estomacal, sino que también pueden unirse a otros medicamentos, lo que resulta en una menor absorción. Debido a que los TKI's son débilmente básicos, se absorben mejor en un ambiente ácido, donde al ser más iónicos son más solubles (Rogala, 2019).

Para administrar adecuadamente un TKI y un IBP se debe, primero, llevar la dosis de IBP dos veces al día en vez de una vez al día, así como que la formulación tenga recubrimiento entérico. Si el TKI se administra por la mañana se deberán esperar 2

horas mínimo para la administración del IBP, así el recubrimiento entérico dará un periodo de bajo pH intragástrico para que puedan pasar a través del estómago (Leeuwen, 2017).

Cada medicamento nuevo, o que esté en investigación, contra el cáncer tiene un perfil de interacción fármaco-fármaco específico. Por ello es importante que los pacientes sean evaluados, por el área farmacéutica, para detectar riesgos de este tipo de interacciones, sobre todo en aquellos que participan en ensayos clínicos, donde una revisión de la medicación clínica sería un paso para simplificar todo ello (Mcgahey, 2017).

Otro factor que afectó el uso racional de medicamentos fue la mala utilización de los medicamentos, como terapia ambulatoria, por parte del paciente. Existen diversos factores que intervienen en el uso correcto de los medicamentos, relacionados con el paciente (edad, raza, religión), con el medicamento (terapia concomitante, toxicidad), las condiciones en las que se encuentra el paciente (edad, hospitalización, receptores hormonales), con el sistema de salud (errores de prescripción, falta de información) y cuestiones socioeconómicas. Es por ello que se necesitan estudios adicionales en donde se explore cómo los pacientes, con padecimiento oncológico, manejan su tratamiento farmacéutico (Puts et al., 2014).

Así mismo se encontraron errores en prescripción médica, por dosificación y medicamento con nombre comercial. De la misma forma, un estudio retrospectivo evaluó, de julio a agosto de 2016 en Brasil, las prescripciones médicas en un hospital de cáncer encontrando 274 errores en 6,104 prescripciones (4.48%), principalmente por falta de información y errores de prescripción (da Silva Aguiar, 2018).

Finalmente se evaluaron los costos relacionados a cada medicamento contra CCRm, los cuales mostraron a bevacizumab como el más costoso tanto en primera como segunda línea terapéutica. Actualmente existen pocos estudios farmacoeconómicos para dicho padecimiento, además de que la mayoría de ellos surgieron antes de 2011, cuando los medicamentos como terapia dirigida aun no surgían al mercado (Cholley et al., 2019).

Aun así, en Reino Unido, Alemania, Francia e Italia se compararon los costos de los EA's tras recibir sunitinib o bevacizumab con IFN- α como primera línea, aquí se mostró más caro el medicamento ambulatorio, €891 contra €402 respectivamente (Mickisch et al., 2010). En China se realizó el estudio costo-efectividad de sunitinib contra bevacizumab con IFN- α , IL-2, IFN- α , e IL-2 con IFN- α , en dónde se encontró que si el umbral de pago es mayor a \$16,000 el sunitinib es la opción terapéutica más rentable (Wu et al., 2012).

En Canadá se compararon, mediante un estudio costo-efectividad, pazopanib contra sunitinib como primera línea de tratamiento. En él se encontró a pazopanib como mejor opción tras arrojar 0.059 años de vida ajustados a la calidad (AVAC's) y con \$ 10,293 dólares canadienses de ahorro a comparación de sunitinib (Amdahl, et. al., 2016). En E.U.A. se comparó sorafenib contra everolimus, como segunda línea de tratamiento, en estudio costo-efectividad en aquellos pacientes que hayan recibido sunitinib antes. Mostrando que everolimus proporcionaba más años de vida ajustados a la calidad (AVAC's), 1.28 contra 0.328 (Casciano et al., 2011).

En Colombia se llevó a cabo un estudio fármaco económico, de costo-efectividad, en tratamiento de primera línea. Tras comparar sorafenib, bevacizumab con IFN- α y sunitinib, se encontró a este último como el menos costoso, con diferencia de \$25.87 y \$110.94 dólares respectivamente (Godoy et al., 2012).

En México, en 2010, se publicaron dos estudios farmacoeconómicos para CCRm. En el primero se compararon sunitinib contra bevacizumab con IFN- α , como primera línea de tratamiento, encontrando al TKI como la opción más costo-efectiva (Muciño & Mould, 2010). En el segundo estudio se estudiaron los costos por EA's entre los mismos medicamentos, siendo sunitinib quién más costos representó por EA's \geq G3, \$14 951 contra \$8 780 pesos mexicanos (Rivera et al., 2010).

En Suecia se evaluaron los costos de aquellos fármacos como terapia dirigida contra CCRm en tres grupos de pacientes, los que no la recibieron, los que la recibieron cuando iba recién saliendo al mercado y los que la recibieron cuando ya tenía tiempo. Encontraron que a pesar de que los costos de terapia dirigida aumenten también aumenta la supervivencia. Resaltando la falta e importancia de estudios

farmacoeconómicos que mejoren la utilidad de terapia dirigida contra CCRm (Redig et al., 2019).

Las opciones que se han planteado para mejorar la eficacia, seguridad y costos de los medicamentos contra CCR son biomarcadores para individualizar el tratamiento y elegir entre TKI, inmunoterapia o combinación de ambas (Atkins, 2018).

IX. CONCLUSIONES

Como conclusiones, en cuanto a efectividad este estudio mostró a bevacizumab como el menos efectivo en primera línea de tratamiento, y sorafenib en segunda línea de tratamiento, siendo los más efectivos sorafenib en primera línea y everolimus en segunda línea. Así mismo, la mayoría de los eventos adversos se encontraron asociados a TKI's, principalmente en sistema gastrointestinal y hematológico, sin embargo la mayoría superiores a G3 fueron por bevacizumab.

Se encontraron errores en el uso racional de medicamentos en el hospital, farmacia y pacientes, por lo que se recomienda seguimiento a los pacientes e individualización del tratamiento. Finalmente, en cuanto a costos el bevacizumab superó a los demás fármacos tanto en primera como segunda línea de tratamiento.

X. PERSPECTIVAS

Esta investigación, a pesar de las barreras a las que se enfrentó como tiempo y disponibilidad, pretende haber aportado datos y estrategias para poder optimizar el tratamiento paliativo en aquellos pacientes con CCRm, tanto para el paciente en cuestiones de efectividad y seguridad como para el sector salud en ahorro de tiempo y dinero, ya que estos medicamentos son innovadores y su precio es alto.

XI. REFERENCIAS

- Abdel-Rahman, O. (2018). Impact of histological subtype on outcomes of renal cell carcinoma patients. *Journal of Drug Assessment*, 7(1), 14–20. <https://doi.org/10.1080/21556660.2018.1439831>
- Albiges, L., Kube, U., Eymard, J. C., Schmidinger, M., Bamias, A., Kelkouli, N., ... Bergmann, L. (2015). Everolimus for patients with metastatic renal cell carcinoma refractory to anti-VEGF therapy: Results of a pooled analysis of non-interventional studies. *European Journal of Cancer*, 51(16), 2368–2374. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.030>
- Alesini, D., Mosillo, C., Naso, G., & Cortesi, E. (2015). Clinical experience with everolimus in the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Therapeutic Advances in Urology*, 7(5), 286–294. <https://doi.org/10.1177/1756287215591764>
- Alexander, L. T., Anderson, H. R., Bhutta, Z. A., & Biryukov, S. (2017). Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 388, 1659–1724. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8)
- Alexander Poprach, Ondrej Fiala, R. C. (2018). Pazopanib for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Registry-based Analysis of 426 Patients. *Anticancer Research*, 38(1), 449–456. <https://doi.org/10.21873/anticanres.12243>
- Amdahl, J., Diaz, J., Park, J., Nakhaipour, H. R., & Delea, T. E. (2016). Cost-effectiveness of pazopanib compared with sunitinib in metastatic renal cell carcinoma in Canada. *Current Oncology*, 23(4), 340–354. <https://doi.org/10.3747/co.23.2244>
- American Cancer Society. (2015). *Datos y Estadísticas sobre el Cáncer en Hispanos/Latinos*.
- Ángel, J. M., Emmanuel, S. M., Fernando, M. P., Domingo, E., Guillermo, F., Salvador,

- A., ... Antonio, L. J. (2011). Panorama epidemiológico del cáncer genitourinario en la Zona Centro de México. *Revista Mexicana de Urología*, 71(Suplemento 3), 3–6.
- Arena, C., Troiano, G., Lillo, A. De, Testa, N. F., & Muzio, L. Lo. (2018). Stomatitis and VEGFR-Tyrosine Kinase Inhibitors (VR-TKIs): A Review of Current Literature in 4369 Patients. *BioMed Research International*, 2018, 7–12. <https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2018/5035217>
- Athié Rubio, J. A. (2015). Farmacovigilancia en la oncología: Un reto vigente. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 14(2), 71–74. <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2015.06.012>
- Atkins, M. B., & Tannir, N. M. (2018). Current and emerging therapies for first-line treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Treatment Reviews*, 70(July), 127–137. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.07.009>
- Barber, N. A., Afzal, W., & Akhtari, M. (2011). Hematologic toxicities of small molecule tyrosine kinase inhibitors. *Targeted Oncology*, 6, 203–215. <https://doi.org/10.1007/s11523-011-0202-9>
- Barrios, C. H., Herchenhorn, D., Chacón, M., Cabrera-Galeana, P., Sajben, P., & Zhang, K. (2016). Safety and efficacy of sunitinib in patients from Latin America: Subanalysis of an expanded access trial in metastatic renal cell carcinoma. *OncoTargets and Therapy*, 9, 5839–5845. <https://doi.org/10.2147/OTT.S109445>
- Bergmann, L., Kube, U., Doehn, C., Steiner, T., Goebell, P. J., Kindler, M., ... Staehler, M. (2015). Everolimus in metastatic renal cell carcinoma after failure of initial anti-VEGF therapy: Final results of a noninterventional study. *BMC Cancer*, 15(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1309-7>
- Carrington, C. (2015). Oral targeted therapy for cancer. *Australian Prescriber*, 38(5), 171–176.
- Casciano, R., Chulikavit, M., Di Lorenzo, G., Liu, Z., Baladi, J. F., Wang, X., ... Garrison, L. (2011). Economic evaluation of everolimus versus sorafenib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma after failure of first-line sunitinib. *Value in Health*, 14(6), 846–851. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.04.008>

- Chertorivski Woldenberg, S. (2011). Cuadro básico y catálogo de medicamentos (2011). *Consejo de Salubridad General*.
- Cholley, T., Thiery-Vuillemin, A., Limat, S., Hugues, M., Calcagno, F., Mouillet, G., ... Nerich, V. (2019). Economic Burden of Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma for French Patients Treated With Targeted Therapies. *Clinical Genitourinary Cancer*, 17(1), e227–e234. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.10.016>
- Córdova Villalobos, J. Á. (2010). Cuadro básico y catálogo de medicamentos (2010). *Consejo de Salubridad General*.
- da Silva Aguiar, K., Machado dos Santos, J., & Picolotto, S. (2018). Patient safety and the value of pharmaceutical intervention in a cancer hospital. *Einstein Sao Paulo*, 274(1), 1–7.
- Donis, J. H. (2013). Tipos de diseños de los estudios clínicos y epidemiológicos. *Portal de Revistas Universidad de Los Andes*, 2(2), 76–99. Retrieved from <http://150.185.138.216/index.php/biomedicina/article/download/4410/4200>
- Dosset, M., & Rivera Vargas, T. (2018). SM Gr up SM Journal of Cancer Therapy Evolution: When Genetics and Epigenetics Intertwine to Create Novel Opportunities. *SM Journal of Biology*, 4(1), 1–11.
- Edesa, W., & Abdel-malek, R. (2015). Efficacy and Toxicity of Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients in Egypt. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16(5), 1971–1976. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.5.1971>
- Eisen, T., Sternberg, C. N., Robert, C., Mulders, P., Pyle, L., Zbinden, S., ... Escudier, B. (2012). Targeted therapies for renal cell carcinoma: Review of adverse event management strategies. *Journal of the National Cancer Institute*, 104(2), 93–113. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr511>
- EMA. (2011). *Summary of Product Characteristics (Pazopanib)*. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1711.2004.01286.x>
- EMA. (2014). *Summary of Product Characteristics (Everolimus)*.

- EMA. (2015). *Summary of Product Characteristics (Bevacizumab)*.
- EMA. (2016). *Summary of Product Characteristics (Sunitinib)*.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1711.2004.01286.x>
- EMA. (2017a). *Summary of Product Characteristics (Axitinib)*.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3>
- EMA. (2017b). *Summary of Product Characteristics (Temsirrolimus)*.
- Escudier, B., Eisen, T., Porta, C., Patard, J. J., Khoo, V., Algaba, F., ... Kataja, V. (2012). Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 23(SUPPL. 7).
<https://doi.org/10.1093/annonc/mds227>
- Escudier, Bernard, Bellmunt, J., Négrrier, S., Bajetta, E., Melichar, B., Bracarda, S., ... Sneller, V. (2010). Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): Final analysis of overall survival. *Journal of Clinical Oncology*, 28(13), 2144–2150.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.7849>
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ... Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359–E386.
<https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
- Freddie, B., Jacques, F., & Isabelle, S. (2018). Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Ca Cancer J Clin*, 00(00), 1–31. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Garrigós, C., Espinosa, M., Salinas, A., Osman, I., Medina, R., Taron, M., ... Duran, I. (2017). Single nucleotide polymorphisms as prognostic and predictive biomarkers in renal cell carcinoma. *Oncotarget*, 8(63), 106551–106564.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.22533>
- Godoy, J., Cardona, A. F., Cáceres, H., Otero, J. M., Lujan, M., Lopera, D., ... Gis, P. (2012). First line treatment for metastatic renal cell carcinoma in Colombia: a cost-

effectiveness analysis. *Revista Colombiana de Hematología y Oncología*, 1:3(September 2012), 15–23.

Gonzalez, E., Alfaro, S., Ramos-Esquivel, A., & Ulises Landaverde, D. (2016). Sunitinib effectiveness and safety as first line treatment in metastatic renal cell carcinoma, in the Costa Rican population Open Access Journal of Cancer Metastasis and Treatment. *J Cancer Metastasis Treat Journal of Cancer Metastasis and Treatment* |, 2(2), 396–401. <https://doi.org/10.20517/2394-4722.2016.27>

Grassi, P., Verzoni, E., Ratta, R., Porcu, L., Prisciandaro, M., Mennitto, A., ... Procopio, G. (2017). Does Dose Modification Affect Efficacy of First-Line Pazopanib in Metastatic Renal Cell Carcinoma? *Drugs in R and D*, 17(3), 461–467. <https://doi.org/10.1007/s40268-017-0203-y>

Haas, N. B., & Nathanson, K. L. (2014). Hereditary Kidney Cancer Syndromes. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 21(1), 81–90. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2013.10.001>

Inamura, K. (2017). Renal Cell Tumors: Understanding Their Molecular Pathological Epidemiology and the 2016 WHO Classification. *International Journal of Molecular Sciences*, (Table 1), 15–20. <https://doi.org/10.3390/ijms18102195>

Jäger, D., Ma, J. H., Mardiak, J., Ye, D. W., Korbenfeld, E., Zemanova, M., ... Escudier, B. (2015). Sorafenib treatment of advanced renal cell carcinoma patients in daily practice: The large international predict study. *Clinical Genitourinary Cancer*, 13(2), 156-164.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2014.07.007>

Javier, F., & Carrillo, O. (2011). Manejo del cáncer renal metastásico, expectativas alentadoras. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 10(6), 1–2.

Juan López, M. (2012). Cuadro básico y catálogo de medicamentos (2012). *Consejo de Salubridad General*.

Kabaria, R., Klaassen, Z., & Terris, M. K. (2016). Renal cell carcinoma: Links and risks. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, 9, 45–52. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S75916>

- Kim, H. S., Hong, M. H., Kim, K., Shin, S.-J., Ahn, J.-B., Jeung, H. C., ... Rha, S. Y. (2011). Sunitinib for Asian Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma: A Comparable Efficacy with Different Toxicity Profiles. *Oncology*, *80*(5–6), 395–405. <https://doi.org/10.1159/000330361>
- Leeuwen, R. W. F. Van, Jansman, F. G. A., & Hunfeld, N. G. (2017). Tyrosine Kinase Inhibitors and Proton Pump Inhibitors : An Evaluation of Treatment Options. *Clinical Pharmacokinetics*, *56*(7), 683–688. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0503-3>
- Liu, X., Fiocco, M., Swen, J. J., & Guchelaar, H. J. (2017). Assessment of ethnic differences in sunitinib outcome between Caucasian and Asian patients with metastatic renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Acta Oncologica*, *56*(4), 582–589. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2016.1265666>
- Ljungberg, B., Bensalah, K., Vice-chair, A. B., Canfield, S., Associate, S. D. G., Advocate, R. H. G. P., ... Merseburger, A. S. (2015). Guidelines on Renal Cell Carcinoma. *European Association of Urology*.
- López-Moreno, S., Martínez-Ojeda, R. H., López-Arellano, O., Jarillo-Soto, E., & Castro-Albarrán, J. M. (2011). Organización del abasto de medicamentos en los servicios estatales de salud: potenciales consecuencias de la mezcla público-privada. *Salud Pública de México*, *53*(3), 445–457. Retrieved from http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342011001000008&lang=pt%5Cnhttp://www.scielosp.org/pdf/spm/v53s4/a08v53s4.pdf
- Luis, F. (2014). Implicaciones del estudio de inestabilidad del ciclo celular en la biología del cáncer. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, *45*(3), 200–209. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.5.8624>
- Malarkey, D. E., Hoenerhoff, M., & Maronpot, R. R. (2013). Carcinogenesis: Mechanisms and Manifestations. In *Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology* (pp. 107–146). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415759-0.00005-4>

- Mcgahey, K. E., & Pharm, D. (2017). Reviewing concomitant medications for participants in oncology clinical trials. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 74(8), 580–586. <https://doi.org/10.2146/ajhp151052>
- Medina-Rico, M., Ramos, H. L., Lobo, M., Romo, J., & Prada, J. G. (2018). Epidemiology of renal cancer in developing countries: Review of the literature. *Journal of the Canadian Urological Association*, 12(3), 154–162. <https://doi.org/10.5489/cuaj.4464>
- Mickisch, G., Gore, M., Escudier, B., Procopio, G., Walzer, S., & Nuijten, M. (2010). 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. *British Journal of Cancer*, 102(1), 80–86. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605417>
- Mihály, Z., Sztupinszki, Z., Surowiak, P., & Gy, B. (2012). A Comprehensive Overview of Targeted Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Current Cancer Drug Targets*, 12(7), 857–872.
- Mitrus, I., Bryndza, E., Sochanik, A., & Szala, S. (2012). Evolving models of tumor origin and progression. *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 33(4), 911–917. <https://doi.org/10.1007/s13277-012-0389-0>
- Mohammadian, M., Pakzad, R., Towhidi, F., Makhsosi, B. R., Ahmadi, A., & Salehiniya, H. (2017). Incidence and mortality of kidney cancer and its relationship with HDI (Human Development Index) in the world in 2012. *Clujul Medical*, 0(0), 286–293. <https://doi.org/10.15386/cjmed-691>
- Motzer, R. J., Agarwal, N., Beard, C., & Bahayani, S. (2011). NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 9(July 2009). https://doi.org/10.1007/978-1-4471-5547-8_39
- Motzer, R. J., Escudier, B., Oudard, S., Hutson, T. E., Porta, C., Bracarda, S., ... Ravaud, A. (2010). Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma:

- Final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*, 116(18), 4256–4265. <https://doi.org/10.1002/cncr.25219>
- Motzer, R. J., Hutson, T. E., Cella, D., Reeves, J., Hawkins, R., Guo, J., ... Choueiri, T. K. (2013). Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 369(8), 722–731. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303989>
- Muciño-Ortega, E., & Mould-Quevedo, J. F. (2010). Economic evaluation of sunitinib as first-line treatment for metastatic renal cell carcinoma in Mexico [Evaluación económica de sunitinib como tratamiento de primera línea para cáncer de células renales metastásico en México]. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 9(2), 48–57. Retrieved from <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84870909430&partnerID=40&md5=6ffb84cbbad786cab2c905f347eaff7c>
- Ofori-Asenso, R., & Agyeman, A. (2016). Irrational Use of Medicines—A Summary of Key Concepts. *Pharmacy*, 4(4), 35. <https://doi.org/10.3390/pharmacy4040035>
- Organización Mundial de la Salud. (2002). Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales, 5, 6.
- Pal, S. K., Ghatge, S. R., Li, N., Swallow, E., Peeples, M., Zichlin, M. L., ... Vogelzang, N. J. (2017). Factors Among Patients Receiving First Targeted Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma: A SEER e Medicare Database Analysis. *Clinical Genitourinary Cancer*, 15(4), e573–e582. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2016.12.005>
- Pastore, A. L., Palleschi, G., Silvestri, L., Moschese, D., Ricci, S., Petrozza, V., ... Di Carlo, A. (2015). Serum and urine biomarkers for human renal cell carcinoma. *Disease Markers*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/251403>
- Posadas, E. M., Limvorasak, S., & Figlin, R. A. (2017). Targeted therapies for renal cell carcinoma. *Nature Reviews Nephrology*, 13(8), 496–511. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.82>
- Puts, M. T. E., Tu, H. A., Tourangeau, A., Howell, D., Fitch, M., Springall, E., & Alibhai, S. M. H. (2014). Factors in influencing adherence to cancer treatment in older adults

- with cancer: a systematic review. *Annals of Global Health*, 25, 564–577.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdt433>
- Qin, C., Cao, Q., Li, P., Wang, S., Wang, J., Wang, M., ... Yin, C. (2016). The influence of genetic variants of sorafenib on clinical outcomes and toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma. *Scientific Reports*, 6(1), 1–9.
<https://doi.org/10.1038/srep20089>
- Quiroga Matamoros, W., Fernandez, F., Citarella Otero, D., Rangel, J., Estrada Guerrero, A., & Patiño, I. D. (2016). Guía de manejo del carcinoma de células renales. *Urología Colombiana*, 25(2), 169–189.
<https://doi.org/10.1016/j.uroco.2016.03.002>
- Ravaud, A., Motzer, R. J., Pandha, H. S., George, D. J., Pantuck, A. J., Patel, A., ... Patard, J.-J. (2016). Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *New England Journal of Medicine*, 375(23), 2246–2254.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611406>
- Redig, J., Dalén, J., Harmenberg, U., Lindskog, M., Ljungberg, B., Lundstam, S., ... Jakobsson, M. (2019). Real-world cost-effectiveness of targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma in Sweden: A population-based retrospective analysis. *Cancer Management and Research*, 11, 1289–1297.
<https://doi.org/10.2147/CMAR.S188849>
- Reynoso, N., & Torres, J. A. (2017). Epidemiología del cáncer en México: carga global y proyecciones 2000-2020. *Revista Latinoamericana de Medicina Conductual*, 8, 9–15.
- Ridge, C. A., Pua, B. B., & Madoff, D. C. (2014). Epidemiology and staging of renal cell carcinoma. *Seminars in Interventional Radiology*, 31(1), 3–8.
<https://doi.org/10.1055/s-0033-1363837>
- Rini, B. I., Halabi, S., Rosenberg, J. E., Stadler, W. M., Vaena, D. A., Archer, L., ... Small, E. J. (2010). Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Final

- results of CALGB 90206. *Journal of Clinical Oncology*, 28(13), 2137–2143.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.5561>
- Rivera, F., Ramírez-Gaméz, J., & Aguirre-Granados, A. (2010). Costo de los eventos adversos de bevacizumab más interferón-alfa2a, en comparación con sunitinib en el tratamiento de primera línea de cáncer de células renales metastásico. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 9(55), 255–265.
- Rogala, B. G., Charpentier, M. M., Nguyen, M. K., & Landolf, K. M. (2019). Oral Anticancer Therapy: Management of Drug Interactions. *Journal of Oncology Practice*, 15(2), 81–91. <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00483>
- Sá, I., Semedo, M., & Cunha, M. E. (2016). Kidney cancer. Heavy metals as a risk factor. *Porto Biomedical Journal*, 1(1), 25–28.
<https://doi.org/10.1016/j.pbj.2016.03.006>
- Sachdeva, P. D., & Patel, B. G. (2010). Drug Utilization Studies-Scope and Future Perspectives. *International Journal on Pharmaceutical and Biological Research*, 1(1), 11–17.
- Salud, O. M. de la. (2004). La Farmacovigilancia Garantía de Seguridad en el Uso de los Medicamentos, 1–6.
- Salud, S. de I. y D. del S. (2015). *Informe de Salud de los Mexicanos*.
- Santhosh, S., Kumar, P., Ramprasad, V., & Chaudhuri, A. (2015). Evolution of targeted therapies in cancer : opportunities and challenges in the clinic. *Future Oncology*, 11, 279–293.
- Santosh, K., & Tragulpiankit, P. (2011). Pharmacovigilance : An Overview. *Mahidol University Journal of Pharmaceutical Science*, 38, 1–7.
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.07.012>
- Sedano-Basilio, J. E., Mayorga-Gómez, E., Garza-Sainz, G., Cornejo-Dávila, V., Uberetagoyna-Tello de Meneses, I., Palmeros-Rodríguez, A. M., ... Pacheco-Gahbler, C. (2016). Epidemiología de los tumores genitourinarios en una década. *Revista Mexicana de Urología*, 76(3), 131–140.

<https://doi.org/10.1016/j.uromx.2016.01.004>

- Sheng, X., Chi, Z., Cui, C., Si, L., Li, S., Tang, B., ... Guo, J. (2016). Efficacy and safety of sorafenib versus sunitinib as first-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: largest single-center retrospective analysis. *Oncotarget*, 7(19), 27044–27054. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7395>
- Slcob, P. (2016). Polymorphisms in SLCO1B1 and UGT1A1 are associated with sorafenib-induced toxicity. *Pharmacogenomics*. <https://doi.org/doi:10.2217/pgs-2016-0063>
- Sociedad Española de Oncología. (2018). *Las cifras del cáncer en España 2018*. <https://doi.org/M-3161-2018>
- Sternberg, C. N., Davis, I. D., Deen, K. C., Sigal, E., & Hawkins, R. E. (2014). An Open-Label Extension Study to Evaluate Safety and Efficacy of Pazopanib in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *Oncology*, 87(6), 342–350. <https://doi.org/10.1159/000366227>
- Stewart, B., & Wild, C. (2014). World Cancer Report 2014. *International Agency of Research on Cancer*, 1–632. <https://doi.org/10.3945/an.116.012211>
- Torres-Sánchez, L. E., C, M., Rojas-martínez, R., Escamilla-núñez, C., C, M., Varasalazar, E. De, ... C, M. (2014). Tendencias En La Mortalidad Por Cancer En Mexico de 1980 a 2011. *Salud Pública de México*, 56(5), 473–491.
- Tullemans, B. M. E., Nagy, M., Sabrkhany, S., & Griffioen, A. W. (2018). Tyrosine Kinase Inhibitor Pazopanib Inhibits Platelet Procoagulant Activity in Renal Cell Carcinoma Patients. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 5, 1–12. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00142>
- Wang, H., & Xia, M. (2019). A meta-analysis of efficacy and safety of sorafenib versus other targeted agents for metastatic renal cell carcinoma. *Medicine (United Kingdom)*, 98(1), 1–6.
- Williams, G. H., & Stoeber, K. (2012). The cell cycle and cancer. *Journal of Pathology*, 226(October 2011), 352–364. <https://doi.org/10.1002/path.3022>

- World Health Organization. (2003). *Introduction to Drug Utilization Research*. *Introduction to Drug Utilization Research*. *Introduction to Drug Utilization Research*.
- Wu, B., Dong, B., Xu, Y., Zhang, Q., Shen, J., Chen, H., & Xue, W. (2012). Economic evaluation of first-line treatments for metastatic renal cell carcinoma: A cost-effectiveness analysis in a health resource-limited setting. *PLoS ONE*, 7(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032530>
- Yan, L., Rosen, N., & Arteaga, C. (2011). Targeted cancer therapies. *Chinese Journal of Cancer*, 30(1), 1–4.
- Yang, L., Alyasova, A., Ye, D., Ridolfi, A., Dezzani, L., & Motzer, R. J. (2018). RECORD-4 multicenter phase 2 trial of second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma: Asian versus non-Asian population subanalysis. *BMC Cancer*, 18(195), 2–5.
- Zhang, H.-L., Sheng, X.-N., Li, X.-S., Wang, H.-K., Chi, Z.-H., He, Z.-S., ... Guo, J. (2017). Sorafenib versus sunitinib as first-line treatment agents in Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma: the largest multicenter retrospective analysis of survival and prognostic factors. *BMC Cancer*, 17(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-3016-4>

11.1 Referencias electrónicas:

- a. <https://reference.medscape.com/>
- b. http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5509604&fecha=28/12/2017

ANEXOS:

1) Aprobación del protocolo por parte del comité de Investigación

 GOBIERNO DEL ESTADO DE MÉXICO

  EDOMEX
DESARROLLO HUMANO, PERMANENTES FUENTES

"2018, Año del Bicentenario del Natalicio de Ignacio Ramírez Calzada, El Nigromante"

Departamento: Unidad de Investigación Médica Centro Oncológico Estatal
Oficio Número: COE/UEI/PT/10/2018
Expediente: Comité Científico en Investigación
Asunto: El que se indica

Toluca de Lerdo, México; a 25 junio 2018

CARTA DE RESPUESTA AL INVESTIGADOR

QFB. Raúl Gerardo Haro Díaz

PRESENTE

A través del Comité Científico en Investigación del Centro Oncológico Estatal ISSEMYM y posterior a la evaluación de los documentos presentados en la sexta sesión ordinaria del 2018 que se llevó a cabo el día 11 de junio de 2018, registrado ante el Comité por el QFB. Raúl Gerardo Haro Díaz, el siguiente trabajo de investigación:

1. Protocolo: "Estudio farmacoepidemiológico de los medicamentos empleados para el carcinoma de células renales metastásico en el Centro Oncológico Estatal ISSEMYM"

SE EMITE EL DICTAMEN: Aprobado, después de correcciones

Sin más por el momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE


DRA. MARICELA GARCÍA GARCÉS
PRESIDENTA DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

 GOBIERNO DEL ESTADO DE MÉXICO 

RECIBIDO
25 JUN 2018

COORDINACIÓN
DE ONCOLOGÍA MÉDICA
CENTRO ONCOLÓGICO ESTATAL
203F 39104

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MÉXICO Y MUNICIPIOS

Av. Miguel Hidalgo pte. núm. 600, col. La Merced, C.P. 50080, Toluca, Estado de México.
Tel.: (01 722) 226 19 00.

2) Aprobación del protocolo por parte del comité de Ética

	
---	--

"2018, Año del Bicentenario del Natalicio de Ignacio Ramírez Calzada, El Nigromante"

Registro:	CONBIOLITICA-15-CE-404-20170615
Oficio Número:	COE/005/2018
Expediente:	Comité de Ética en Investigación
Asunto:	El que se indica

Toluca de Lerdo, México; a 10 julio 2018

CARTA DE ACEPTACIÓN

Q.F. BRAÚL GERARDO HARO DÍAZ
PRESENTE

A través del Comité de Ética en Investigación del COE y posterior revisión y evaluación del documento presentado en la quinta sesión ordinaria, con fecha 09 de julio del año en curso, y con registro ante el Comité con el número COE/CEPI/02018.

Protocolo: "ESTUDIO FÁRMACOEPIDEMIOLOGICO DE LOS MEDICAMENTOS EMPLEADOS PARA EL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES METASTÁSICO EN EL CENTRO ONCOLÓGICO ESTATAL ISSEMYM".

El Dictamen es: **APROBADO**

Sin más por el momento, aprovecho para enviar un cordial saludo.

ATENTAMENTE



DRA. LAURA RIVERA MEJÍA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
CENTRO ONCOLÓGICO ESTATAL ISSEMYM

Cc: Archivo/EM000001

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MÉXICO Y MUNICIPIOS

Av. Miguel Alemán s/n, n.º 600, Col. La Merced, C.P. 50003, Toluca, Estado de México.
Tel.: 01 722 226 18 00

3) Formato de criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión/Exclusión

Estudio farmacoepidemiológico de los medicamentos empleados para el carcinoma de células renales metastásico en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM

1. Nombre: _____

2. Clave: _____ 3. Fecha de evaluación: ____ / ____ / ____

DD MMM AAAA

1. Criterios de inclusión			
Pregunta	Respuesta		Comentario
a) ¿Edad ≥ 18 años?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
b) ¿Carcinoma de células renales con diagnóstico histológico confirmatorio?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
c) ¿Estuvo en tratamiento farmacéutico entre 2012 a Junio 2018?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
d) ¿Se trata de carcinoma de células renales no operable o avanzado?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
2. Criterios de exclusión			
Pregunta	Respuesta		Comentario
a) ¿El tratamiento fue menor a 3 meses/ciclos?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	

4) Registro de historia clínica en pacientes

Hoja de recopilación de datos por paciente

Estudio farmacoepidemiológico de los medicamentos empleados para el carcinoma de células renales metastásico en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM

1. Iniciales del paciente	2. Fecha de registro	3. No. de ID de paciente
4. Tipo de seguro a) ISSEMyM <input type="checkbox"/> b) Seguro Popular <input type="checkbox"/>	5. Clave de seguro	6. Sexo
7. Fecha de Nacimiento: ____/____/____ DD MMM AAAA	8. Comorbilidades: a) D.M. <input type="checkbox"/> b) H.A.S. <input type="checkbox"/> c) Otra: _____	9. Alergia a) NO <input type="checkbox"/> b) SI <input type="checkbox"/> a: _____
10. Diagnóstico _____ _____	11. Método de diagnóstico a) Exploración física <input type="checkbox"/> b) Datos de laboratorio <input type="checkbox"/> c) Estudio radiológico <input type="checkbox"/>	12. Fecha de diagnóstico ____/____/____ DD MMM AAAA
13. Histología a) Células claras <input type="checkbox"/> b) Papilar tipo I <input type="checkbox"/> c) Papilar tipo II <input type="checkbox"/> d) Cromóforo <input type="checkbox"/> e) Síndrome hereditario <input type="checkbox"/>	14. Nefrectomía previa: a) Radical <input type="checkbox"/> b) Parcial <input type="checkbox"/> c) No <input type="checkbox"/> d) Desconocido <input type="checkbox"/>	15. Fecha de nefrectomía ____/____/____ DD MMM AAAA
16. Se encontró metástasis: a) No <input type="checkbox"/> b) Si <input type="checkbox"/> Zona: _____ Fecha ____/____/____ DD MMM AAAA	17. Estado clínico a) I <input type="checkbox"/> b) II <input type="checkbox"/> c) III <input type="checkbox"/> d) IV <input type="checkbox"/>	18. Recibió tratamiento farmacéutico: a) Si <input type="checkbox"/> b) No <input type="checkbox"/>
19. Radioterapia previa: a) Si <input type="checkbox"/> b) No <input type="checkbox"/>	20. El tratamiento fue acompañado: a) No <input type="checkbox"/> b) Si <input type="checkbox"/> con: _____	21. Puntuación Motzer a) Favorable <input type="checkbox"/> b) Intermedio <input type="checkbox"/> c) De alto riesgo <input type="checkbox"/>

5) Recopilación de datos estadísticos en supervivencia libre sin progresión en primera línea

Tratamiento	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Bevacizumab	10	7	3	30.0%
Pazopanib	16	7	9	56.3%
Sorafenib	20	10	10	50.0%
Sunitinib	5	4	1	20.0%
Global	51	28	23	45.1%

Tratamiento	Días	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes	
			Estimación	Error estándar			
Beverizumab	1	36	Censurado	0.0	0.0	0	9
	2	52	Progresión de la enfermedad	0.889	0.105	1	8
	3	108	Progresión de la enfermedad	0.778	0.139	2	7
	4	117	Censurado	0.0	0.0	2	6
	5	150	Censurado	0.0	0.0	2	5
	6	223	Progresión de la enfermedad	0.622	0.178	3	4
	7	342	Progresión de la enfermedad	0.467	0.190	4	3
	8	482	Progresión de la enfermedad	0.311	0.179	5	2

	9	494	Progresión de la enfermedad	0.156	0.142	6	1
	10	1104	Progresión de la enfermedad	0.0	0.0	7	0
Pazopanib	1	14	Censurado	0.0	0.0	0	15
	2	20	Progresión de la enfermedad	0.933	0.064	1	14
	3	63	Censurado	0.0	0.0	1	13
	4	87	Progresión de la enfermedad	0.862	0.091	2	12
	5	92	Censurado	0.0	0.0	2	11
	6	99	Progresión de la enfermedad	0.783	0.111	3	10
	7	101	Progresión de la enfermedad	0.705	0.125	4	9
	8	124	Progresión de la enfermedad	0.627	0.133	5	8
	9	151	Censurado	0.0	0.0	5	7
	10	167	Censurado	0.0	0.0	5	6
	11	203	Censurado	0.0	0.0	5	5
	12	221	Progresión de la enfermedad	0.501	0.155	6	4
	13	452	Progresión de la enfermedad	0.376	0.159	7	3
	14	537	Censurado	0.0	0.0	7	2
	15	602	Censurado	0.0	0.0	7	1
	16	786	Censurado	0.0	0.0	7	0

Sorafenib	1	63	Progresión de la enfermedad	0.950	0.049	1	19
	2	87	Progresión de la enfermedad	0.900	0.067	2	18
	3	89	Censurado	0.0	0.0	2	17
	4	91	Progresión de la enfermedad	0.847	0.081	3	16
	5	93	Censurado	0.0	0.0	3	15
	6	98	Censurado	0.0	0.0	3	14
	7	102	Censurado	0.0	0.0	3	13
	8	123	Progresión de la enfermedad	0.782	0.098	4	12
	9	250	Progresión de la enfermedad	0.717	0.109	5	11
	10	309	Progresión de la enfermedad	0.652	0.117	6	10
	11	311	Censurado	0.0	0.0	6	9
	12	334	Censurado	0.0	0.0	6	8
	13	365	Censurado	0.0	0.0	6	7
	14	390	Progresión de la enfermedad	0.559	0.132	7	6
	15	396	Censurado	0.0		7	5
	16	562	Progresión de la enfermedad	0.447	0.146	8	4
	17	846	Censurado	0.0		8	3
	18	904	Progresión de la enfermedad	0.298	0.156	9	2

	19	1031	Progresión de la enfermedad	0.149	0.131	10	1
	20	1363	Censurado	0.0		10	0
Sunitinib	1	55	Progresión de la enfermedad	0.800	0.179	1	4
	2	99	Progresión de la enfermedad	0.600	0.219	2	3
	3	399	Progresión de la enfermedad	0.400	0.219	3	2
	4	612	Progresión de la enfermedad	0.200	0.179	4	1
	5	1173	Censurado	0.0	0.0	4	0

	Chi-cuadrado	Gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1.172	3	0.760

6) Recopilación de datos estadísticos en supervivencia libre sin progresión en segunda línea

Tratamiento	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Bevacizumab	5	3	2	40.0%
Everolimus	3	12	1	33.3%
Pazopanib	9	5	4	44.4%
Sorafenib	4	2	2	50.0%
Sunitinib	3	1	2	66.7%
Global	24	13	11	54.1%

Tratamiento	Días	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes	
			Estimación	Error estándar			
Bevacizumab	1	77.000	Progresión de la enfermedad	0.800	0.179	1	4
	2	81.000	Censurado	0.0	0.0	1	3
	3	183.000	Progresión de la enfermedad	0.533	0.248	2	2
	4	253.000	Progresión de la enfermedad	0.267	0.226	3	1
	5	316.000	Censurado	0.0	0.0	3	0
Everolimus	1	129.000	Censurado	0.0	0.0	0	2
	2	336.000	Censurado	0.0	0.0	0	1
	3	615.000	Progresión de la enfermedad	0.0	0.0	1	0
Pazopanib	1	21.000	Censurado	0.0	0.0	0	8
	2	25.000	Progresión de la enfermedad	0.875	0.117	1	7
	3	37.000	Progresión de la enfermedad	0.750	0.153	2	6
	4	63.000	Censurado	0.0	0.0	2	5
	5	64.000	Censurado	0.0	0.0	2	4
	6	77.000	Progresión de la enfermedad	0.563	0.199	3	3
	7	195.000	Censurado	0.0	0.0	3	2
	8	324.000	Progresión de la	0.281	0.222	4	1

			enfermedad				
	9	553.000	Progresión de la enfermedad	0.0	0.0	5	0
Sorafenib	1	35.000	Censurado	0.0	0.0	0	3
	2	45.000	Censurado	0.0	0.0	0	2
	3	144.000	Progresión de la enfermedad	0.500	0.354	1	1
	4	511.000	Progresión de la enfermedad	0.0	0.0	2	0
Sunitinib	1	173.000	Censurado	0.0	0.0	0	2
	2	269.000	Progresión de la enfermedad	0.500	0.354	1	1
	3	1405.000	Censurado	0.0	0.0	1	0

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4.127	4	0.389

7) Recopilación de datos estadísticos en supervivencia libre si progresión en tercera línea

Medicamento	No. de pacientes	Progresión de la enfermedad	Suspensión, desapego o continúa con el tratamiento	Defunciones
Bevacizumab	3	1	2	1
Everolimus	1	1	0	0
Nintedanib	1	1	0	1
Pazopanib	2	1	1	1

Sorafenib	2	0	2	0
-----------	---	---	---	---

Medicamento	No. de pacientes	Progresión de la enfermedad	Suspensión, desapego o continúa con el tratamiento	Defunciones
Bevacizumab	3	1	2	1
Everolimus	1	1	0	0
Nintedanib	1	1	0	1
Pazopanib	2	1	1	1
Sorafenib	2	0	2	0

Tratamiento	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Bevacizumab	3	1	2	66.7%
Everolimus	1	1	0	0.0%
Nintedanib	1	1	0	0.0%
Pazopanib	2	1	1	50.0%
Sorafenib	2	0	2	100.0%
Global	9	4	5	55.6%

Tratamiento	Días	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes	
			Estimación	Error estándar			
Bevacizumab	1	89	Censurado	0.0	0.0	0	2
	2	103	Progresión de la enfermedad	0.500	0.354	1	1
	3	109	Censurado	0.0	0.0	1	0
Everolimus	1	241	Progresión de la	0.0	0.0	1	0

			enfermedad				
Nintedanib	1	40	Progresión de la enfermedad	0.0	0.0	1	0
Pazopanib	1	92	Censurado	0.0	0.0	0	1
	2	103	Progresión de la enfermedad	0.0	0.0	1	0
Sorafenib	1	63	Censurado	0.0		0	1

8) Recopilación de datos estadísticos en supervivencia global

Tratamiento	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Bevacizumab	5	5	0	0.0%
Everolimus	2	2	0	0.0%
Pazopanib	6	6	0	0.0%
Sorafenib	5	5	0	0.0%
Sunitinib	1	1	0	0.0%
Nintedanib	1	1	0	0.0%
Global	20	20	0	0.0%

No. total	No. censurados	Censurado	
		N	Porcentaje
51	20	31	60.8%

9) Artículo de investigación asociado al protocolo

Evaluation of the use of drugs employed in metastatic renal cell carcinoma in a Mexican hospital: efficacy, safety and costs

Raúl Gerardo Haro Díaz^{1*}, Saúl Campos Gómez², Jonnathan Guadalupe Santillán Benítez¹, Leobardo Manuel Gómez Oliván¹

¹Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, Paseo Colón S/N, Colonia Residencial Colón, C.P. 50120 Toluca de Lerdo, Estado de México, México

²Centro Oncológico Estatal ISSEMyM, Boulevard Solidaridad las Torres No. 101, Colonia del Parque, C.P. 50180, Toluca de Lerdo, Estado de México, México

^{1*} e-mail: gerardo_haro177@hotmail.com ; 722-239-9798

Abstract

Metastatic renal cell carcinoma (mRCC) receives treatment with targeted therapy, which varies in efficacy and toxicity, adding to the high costs involved. This study seeks, after a retrospective study, to promote the rational use of medications for mRCC. It was carried out in Toluca, Mexico, measuring the efficacy, safety, rationality of use and costs. Fifty-one patients were included. The highest median progression-free survival (PFS) in the first line of treatment was for sorafenib; in the second line of treatment for everolimus. The median of overall survival was 2052 days. Most of the reports of adverse events and laboratory abnormalities were associated with ambulatory therapy, but those higher than grade 3 were mostly from bevacizumab. Evaluating the rational

use of medications, prescription errors, use and dispensing were found, and in costs, bevacizumab was the most expensive. Despite the differences in efficacy and safety between these medications, there are ways to optimize the therapy, personalizing it based on the genetic and population characteristics. In conclusion, this study showed greater efficacy and lower cost in TKIs, but also a greater number of adverse events; it is proposed that strategies be generated to individualize the therapy and make the treatment more efficient and safe.

Keywords: Pharmacoepidemiology, pharmacovigilance, pharmacoconomics, metastatic renal cell carcinoma, rational use of drugs

1. Introduction

According to the World Health Organization cancer occupied the first or second place of mortality in patients before 70 years of age [1]. Renal cell carcinoma (RCC), worldwide, represents 90% of malignant renal tumors, mainly in men between 60 and 70 years of age [2]. In 2012, 2.4 new cases and 1.8 deaths per 100,000 persons worldwide, was reported, mainly in North America, Europe and Australia [3], and in 2018, there were 403,262 new cases and 175,098 deaths [4].

The factors which increase the risk of presenting RCC are obesity, smoking, arterial hypertension [5]. The advances have helped in classifying this illness in three types: papillary RCC (types 1 and 2), chromophobic RCC and clear cell RCC, which is the most common. In order to classify malignant tumors, the tumor-node-metastasis (TNM) method was used, where size, the number of nodes and if said tumor generated metastasis, are evaluated [6].

When CCR is advanced or metastatic, the Motzer score allows to evaluate the illness and thus determine its treatment. As first line treatment, on those with good or intermediate prognosis, the options are of sunitinib, pazopanib, sorafenib and bevacizumab, and those for poor prognosis are temsirolimus, sunitinib. In second line, the first option, in those which have received previous treatment with tyrosine-kinase inhibitors (TKIs) such as sorafenib, pazopanib or sunitinib, is everolimus [7].

The clinical trials have demonstrated high heterogeneity between this drugs, differences in overall survival (OS), progression-free survival (PFS) and response rates [8]. Also in adverse events (AEs), it was demonstrated differences between Asians [9] and non-Asians [10].

Despite the alternatives which are available for treatment of mRCC, the differences in between them have managed to have an economic impact [11], the pharmacoeconomic studies and cost-effectiveness studies are of great importance, so that its use is viable [12].

This study has the purpose of evaluating efficacy, safety, use and costs of the medications employed for mRCC in a hospital in Mexico, whose specialty is in the area of oncology and possesses said medications, with the finality of promoting the rational use of said therapeutic options.

2. Materials and methods

Description of the study site

The study was conducted in a third level hospital in Toluca, Mexico. A medical unit of the *Instituto de Seguridad Social del Estado de Mexico y Municipios* (ISSEMyM), which provides specialized care, outpatient care, cancer surgery, radiotherapy and chemotherapy, as well as medical education or research.

Study population

This retrospective study is based on the review of the medical records of all the patients that have received targeted therapy drugs against mRCC, from January 2012 to June 2018. As inclusion criteria, confirmatory histological diagnosis was determined, and whether it was an advanced illness or non-operable; as exclusion criteria, those who received surgery or radiotherapy, as well as those who received targeted therapy for less than 3 cycles, was established.

Evaluation of efficacy

For the evaluation of efficacy of the drugs, two aspects were considered. Firstly, PFS; for it, by line of treatment, the days that had passed since the start of targeted therapy until the report of disease progression. Secondly, OS, which was determined from the time of diagnosis of the disease until the report of death, or the closing of the case, or end of treatment. For the statistical analysis, a non-parametric Kaplan-Meier analysis was performed, using the IBM SPSS Statistics 22 software.

Evaluation of safety

Two categories were considered: 1) reports of adverse events (AEs), used in any line of treatment, and 2) laboratory abnormalities, according to the CTCAE v5.0 (Clinical Terminology Criteria for Adverse Events).

Evaluation of the use of medications

It was based on the medical notes of the oncology medical and chemotherapy unit, evaluating the prescription, posology, administration and dispensing; as well as the medical interactions, through the Medscape system.

Evaluation of costs

For this study, according to the line of treatment in which the targeted-therapy medication was found, the costs related with toxicity \geq G3, were evaluated, as well as if the patients received radiotherapy and for how many cycles, the nights in Hospitalization, the scheduled hospital visits, the concomitant medication and other hospital resources used.

The costs of the visits and hospital resources were measured according to that published in the *Diario Oficial de México* on December 2017. The targeted therapy was obtained from the General Health Council and the internal medications catalogue. The cost of concomitant medication from the *Instituto Mexicano del Seguro Social*, were determined. Posteriorly, the costs were converted from Mexican pesos to American dollars.

3. Results

Clinical and demographic data

After approval from the ethical and research committees, the study was carried out in the ISSEMyM State Cancer Center, in Toluca, Mexico. One-hundred and sixty-four patients were analyzed, which, only 51 patients participated in the study, most of them men (60.78%), with histology of clear cells (96.97%) and previous nephrectomy (74.51%). The most common comorbidity were systemic arterial hypertension (SAH) in 31.37%, or type 2 diabetes mellitus (DM II) in 25.49%, and the most common site of metastasis was lungly (62.74%). Said results are shown in table 1.

Efficacy

PFS was evaluated for each line of treatment. The first line of treatment consisted of bevacizumab, pazopanib, sorafenib and sunitinib; sorafenib being the most employed, in 20 patient; 27 cases of disease progression (54.9%) were reported, sunitinib being where most cases were observed, in 4 out of 5 patients that utilized it (80%), followed by bevacizumab with 7 patients out of 10 (70%).

In the second line, in which 24 patients participated, 13 (54.1%) reported disease progression. Everolimus was already included and it was employed in 3 patients, in which 2 reported progression. The drug with the most cases of progression was pazopanib, with 5 of 9 patients (55.5%).

Finally, in the third line of treatment, only 9 patients participated, using bevacizumab, everolimus, nintedanib, sorafenib and sunitinib, in which only 4 patients (44.4%) reported disease progression, using each of the medications mentioned, except sorafenib; these results are shown in table 2.

After carrying out the survival analysis with the IBM SPSS Statistics 22 software, the PFS medians for the first and second lines of treatment (table 3), as well as the Kaplan-Meier graphs, were obtained (figure 1).

The first line of treatment which exhibited the highest median of PFS was sorafenib with 562 days, followed by pazopanib with 452, sunitinib with 399 and bevacizumab with 342. In the second line, sorafenib was the one with the lowest median of PFS, with 144 days, followed by bevacizumab with 253, sunitinib with 269, pazopanib with 324 and everolimus with 615.

Since, in the third line of treatment, only 4 cases of disease progression were reported, efficacy was measured in percentiles, in which percentile 50 or the highest median was for everolimus, with 241 days, and nintedanib came in last place, with 40.

Likewise, Chi- Square tests were carried out in order to determine the equality in survival distributions by line of treatment, in first line was 1,172; however, in the second line, the distribution increased to 4,127.

With regard to OS, 20 deaths were reported, out of 51 patients (39.2%); most were related to pazopanib and bevacizumab. The median OS was 2052 days, the lower limit 974.414 and the upper 3219.586.586, figure 2 shows a Kaplan-Meier graph, in which the median OS can be observed.

Safety

The results were divided into AA and laboratory abnormalities; these results are shown in Table 4. First, there were 565 cases of AA, 191 associated with sorafenib, followed by pazopanib, with 175. The most reported EA were those related to the gastrointestinal

system, such as diarrhea, nausea and mucositis. With respect to those ≥ 3 , most were related to pazopanib, mainly with diarrhea, followed by bevacizumab with 6 reports of fatigue, pneumonitis, depression and drowsiness.

Evaluating laboratory abnormalities, 511 cases were found; pazopanib presented the highest number (177 reports) mainly for neutropenia, leukopenia and thrombocytopenia. The reports \geq grade 3 were mainly found to be related with bevacizumab, with 7 cases for proteinuria, hypercalcemia, hyponatremia and increase in gamma glutamyl transpeptidase (GGT).

Use of medications

When using it, cases of irrational use of medications (IUM) were found, they were classified into 11 factors (table 5), finding a total of 108 cases of IUM, mainly due to drug interactions (49 cases, 45.37%) on prescription medications during the visit to the Medical Oncology Unit.

Of the 49 drug-drug interactions, these were divided into 27 types of interactions, of which 13 (48.14%) were related with drugs used as targeted therapy, being the most frequent in 7 cases (14.28%) for ranitidine with pazopanib, in which the effect of pazopanib is reduced after increase of gastric pH.

Despite the fact that the pharmacological interactions made up the majority of cases of IUM, other cases were also found in which the patients did not respect the therapeutic regimen, as well as dosing errors in chemotherapy.

Cost evaluation

In order to evaluate costs, the monetary accounts of each line of treatment were considered. For this purpose, in the first line of treatment, two patients who had received bevacizumab were excluded, since the medical records made no mention of the dosing or number of cycles, as well as having had used the line of treatment outside the hospital where the protocol was being carried out.

Obtaining the average expenses per treatment line, as shown in Figure 3, showed that bevacizumab implied more expenses, in the first and second treatment lines, with \$ 167.73 and \$ 167.32 per day, in third line was sorafenib with \$ 91.95 per day. Likewise, in the first line of treatment, the lowest expenses were pazopanib with \$48.46, in second line sunitinib with \$48.19, and in the third line, pazopanib with \$49.21 per day.

4. Discussion

Recently, more drugs directed against a specific receptor in tumor development have been created; however, there are still problems to be solved [13], such as medication resistance or epigenetic traits, which affect its safety and toxicity [14].

Measuring efficacy in the first line of treatment, in this study, the highest mean PFS was for sorafenib, with 562 days (18.5 months). Similarly, in China, sorafenib presented 17.0 months as the median PFS in patients who had received it at any dose, as the first line of treatment [15]. But, in Europe it was 6.6 months [16]; Japan 4.9 months [17] and, in a multicenter study, including Mexico, it was 6.0 months [18].

In the second line of treatment, everolimus showed, in this study, the highest median PFS, 615 days (20.5 months). It has been shown to have significant activity as a second line of treatment in patients who have previously received TKIs [19].

Everolimus was evaluated in Europe showing a median SLP of 6.3 months as a second line of treatment in patients with CCRm [(20)]. In addition, no ethnic differences were found for their efficacy, one study found a median SLP of 7.4 months for Asians and 7.8 months for non-Asians [21].

Evaluating the overall survival averaged 2052 days, of which most reports were generated after the use of TKI. Although it has been established that the use of TKI generates greater OS, there are still influencing factors, such as tumor grade, previous nephrectomy and the number of metastases [22]. Another factor is the medication received in the first and second line of treatment [23].

Regarding safety, most of the EAs were reported for the TKIs, and the main ones were related to the gastrointestinal and hematological systems. Although there are differences between the TKI, they share toxicity data, mainly due to the development of hypertension and diarrhea, as well as nausea (more common with sunitinib) and hand and foot syndrome (more common in sorafenib) [24].

In several studies, a relationship of gastrointestinal adverse effects, mainly stomatitis, associated with TKI with the oral route of administration [25], as well as diarrhea, nausea and loss of appetite due to sorafenib and pazopanib [26] has been found.

Similarly, it has been found that hematological toxicity is associated with sorafenib and pazopanib, with leukopenia, lymphocytopenia and thrombocytopenia being the most reported AEs [27], hematological toxicity is associated with all three drugs, due to myelosuppression and inhibition of the FLT3 gene [28].

With bevacizumab it was where most of the G3 ≤ EAs were found, being fatigue, depression, drowsiness, among others. Bevacizumab has been found to be the most prone to cause hypertension, anorexia, fatigue and proteinuria ≥ G3 [35]. With respect to everolimus, being a second line of treatment, it showed fewer reports of AD, but there was asthenia and adinamia. So com in a study in Germany [29].

Targeted therapy drugs directed toward the CCRm have been associated with multiple EAs, mostly dermatological or gastrointestinal. In order to control them, it is necessary to implement strategies to prevent them [30], where communication between the doctor and the pharmacist, as well as the education of the patient, play an important role [28].

When evaluating the use of medications, problems were found with the patient, the pharmacy and the medical prescription, in which the majority were due to interactions between medications. Such interactions could affect the efficacy and safety of targeted therapy medication, as well as concomitant medications [31]. The most found interaction was pazopanib with omeprazole. To administer a TKI with a protein pump inhibitor correctly, it is recommended to divide the dose of the protein pump inhibitor into twice a

day, that the formulation has an enteric coating and that there are at least two hours interval in the administration between them [32].

Another problem was the irrational use. There are multiple factors in the patient that affect rational use, such as age, habits, race or religion; therefore, it is necessary to conduct additional studies that explore how patients manage their treatment for an oncological disease [33].

Errors in prescription have also been found, be it through dosing or the commercial name of the medication. Likewise, a retrospective study in Brazil showed prescription errors in cancer patients [34].

Currently, targeted therapy is the most encouraging treatment strategy against cancer [35], but for there to be an improvement in efficacy and selectivity it is necessary to carry out an adequate pharmacological evaluation and a deeper understanding of the disease and genetic heterogeneity, using patient samples during treatment and after progression [36].

Finally, the costs of each medication were calculated per treatment line, showing that bevacizumab is the most expensive in the first and second lines. There are few

pharmacoeconomic studies for mRCC; the majority before 2011, which was before targeted therapy medications were available in the market [37].

Despite it, in Sweden, the costs for patients who had not received targeted therapy versus those who had received the treatment when it was first available, and those who had received it when it was readily available, were evaluated. It was found that despite the costs of targeted therapy increase, they also increase survival, highlighting the lack and importance of pharmacoeconomic studies which improve the usefulness of targeted therapy against metastatic RCC [38].

The options that have been proposed to improve efficacy, safety and costs of the medications against RCC are biomarkers to personalize treatment and being able to choose between TKI, immunotherapy or a combination of both [39].

In conclusion, this study presented bevacizumab as the most expensive drug and of the least efficacy as a first line of treatment against metastatic RCC, as well as that in which AEs greater than grade 3 were reported. Errors in use of medications in the hospital, pharmacy and by patients, were found, for which it is recommended that the patients be followed-up and that treatment individualization be considered.

Conflict of interest: The authors indicated no potential conflicts of interest

References

1. World Health Organization. World Health Statistics. 2018. 100 p.

2. Quiroga Matamoros W, Fernandez F, Citarella Otero D, Rangel J, Estrada Guerrero A, Patiño ID. Guía de manejo del carcinoma de células renales. Urol Colomb. 2016;25(2):169–89.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2014;136:359–86.
4. Freddie B, Jacques F, Isabelle S. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. Ca cancer J Clin. 2018;00(00):1–31.
5. Kabaria R, Klaassen Z, Terris MK. Renal cell carcinoma: Links and risks. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2016;9:45–52.
6. Ljungberg B, Bensalah K, Vice-chair AB, Canfield S, Associate SDG, Advocate RHGP, et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. Eur Assoc Urol. 2015;
7. Escudier B, Eisen T, Porta C, Patard JJ, Khoo V, Algaba F, et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23(SUPPL. 7).
8. Mihály Z, Sztupinszki Z, Surowiak P, Gy B. A Comprehensive Overview of Targeted Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma. Curr Cancer Drug Targets,. 2012;12(7):857–72.
9. Liu X, Fiocco M, Swen JJ, Guchelaar HJ. Assessment of ethnic differences in sunitinib outcome between Caucasian and Asian patients with metastatic renal

- cell carcinoma: a meta-analysis. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2017;56(4):582–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/0284186X.2016.1265666>
10. Guo J, Jin J, Oya M, Uemura H, Takahashi S, Tatsugami K, 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.
 11. Chien CR, Geynisman DM, Kim B, Xu Y, Chen Y, Shih T. Economic Burden of Renal Cell Carcinoma — Part I : An Updated Review [Internet]. *PharmacoEconomics*. Springer International Publishing; 2018. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40273-018-0746-y>
 12. Tsironis G, Koutsoukos K, Athanasakis K, Tsiara A, Tzannis K, Gerolymou M, et al. Patterns of practice and pharmaco-economic analysis of the management of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) in Greece — the CRISIS study . A retrospective analysis by the Hellenic Genitourinary Cancer Group (HGUCG) patients with meta. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* [Internet]. 2018;1–11. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737167.2019.1546121>
 13. Yan L, Rosen N, Arteaga C. Targeted cancer therapies. *Chin J Cancer*. 2011;30(1):1–4.
 14. Santhosh S, Kumar P, Ramprasad V, Chaudhuri A. Evolution of targeted therapies in cancer : opportunities and challenges in the clinic. *Futur Oncol*. 2015;11:279–93.

15. Sheng X, Chi Z, Cui C, Si L, Li S, Tang B, et al. Efficacy and safety of sorafenib versus sunitinib as first-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: largest single-center retrospective analysis. *Oncotarget* [Internet]. 2016;7(19):27044–54. Available from: <http://www.oncotarget.com/fulltext/7395>
16. Beck J, Procopio G, Bajetta E, Keilholz U, Negrier S, Szczylik C, 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):1812–23.
17. Ueda T, Uemura H, Tomita Y, Tsukamoto T, Kanayama H, Shinohara N, et al. Efficacy and safety of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of Japanese patients from the global randomized phase 3 AXIS trial. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43(6):616–28.
18. Jäger D, Ma JH, Mardiak J, Ye DW, Korbenfeld E, Zemanova M, 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.e1.
19. Alesini D, Mosillo C, Naso G, Cortesi E. Clinical experience with everolimus in the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Ther Adv Urol*. 2015;7(5):286–94.
20. Albiges L, Kube U, Eymard JC, Schmidinger M, Bamias A, Kelkoulis N, 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* [Internet]. 2015;51(16):2368–74. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.030>

21. Yang L, Alyasova A, Ye D, Ridolfi A, Dezzani L, Motzer RJ. RECORD-4 multicenter phase 2 trial of second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma : Asian versus non-Asian population subanalysis. *BMC Cancer*. 2018;18(195):2–5.
22. Pal SK, Ghate SR, Li N, Swallow E, Peeples M, Zichlin ML, et al. Factors Among Patients Receiving First Targeted Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma : A SEER e Medicare Database Analysis. *Clin Genitourin Cancer* [Internet]. 2017;15(4):e573–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2016.12.005>
23. Retz M, Bedke J, Bo M, Leiber C, Teber D, Wirth M, et al. SWITCH II : Phase III randomized , sequential , open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafenib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2019;107:37–45.
24. Vasudev NS, Larkin JMG. Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of advanced renal cell carcinoma: Focus on pazopanib. *Clin Med Insights Oncol*. 2011;5:333–42.
25. Arena C, Troiano G, Lillo A De, Testa NF, Muzio L Lo. Stomatitis and VEGFR-Tyrosine Kinase Inhibitors (VR-TKIs): A Review of Current Literature in 4369 Patients. *Biomed Res Int*. 2018;2018:7–12.
26. Sternberg CN, Davis ID, Deen KC, Sigal E, Hawkins RE. An Open-Label Extension Study to Evaluate Safety and Efficacy of Pazopanib in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *Oncology* [Internet]. 2014;87(6):342–50.

Available from: <http://www.karger.com?doi=10.1159/000366227>

27. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;369(8):722–31. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1303989>
28. Barber NA, Afzal W, Akhtari M. Hematologic toxicities of small molecule tyrosine kinase inhibitors. *Target Oncol*. 2011;6:203–15.
29. Bergmann L, Kube U, Doehn C, Steiner T, Goebell PJ, Kindler M, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma after failure of initial anti-VEGF therapy: Final results of a noninterventional study. *BMC Cancer* [Internet]. 2015;15(1):1–10. Available from: ???
30. Eisen T, Sternberg CN, Robert C, Mulders P, Pyle L, Zbinden S, et al. Targeted therapies for renal cell carcinoma: Review of adverse event management strategies. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(2):93–113.
31. Carrington C. Oral targeted therapy for cancer. *Aust Prescr*. 2015;38(5):171–6.
32. Leeuwen RWF Van, Jansman FGA, Hunfeld NG. Tyrosine Kinase Inhibitors and Proton Pump Inhibitors : An Evaluation of Treatment Options. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(7):683–8.
33. Puts MTE, Tu HA, Tourangeau A, Howell D, Fitch M, Springall E, et al. Factors in fluencing adherence to cancer treatment in older adults with cancer : a systematic review. *Ann Glob Heal*. 2014;25:564–77.

34. da Silva Aguiar K, Machado dos Santos J, Picolotto S. Patient safety and the value of pharmaceutical intervention in a cancer hospital. *Einstein Sao Paulo*. 2018;274(1):1–7.
35. Marmé D. Advances in Cancer Therapy: Targeted Therapies. *Oncol Res Treat*. 2016;39(12):758–9.
36. Giovannetti E, Rodriguez JA. Targeted therapies in cancer: where are we going? *Cancer Drug Resist*. 2018;1:82–6.
37. Cholley T, Thiery-Vuillemin A, Limat S, Hugues M, Calcagno F, Mouillet G, et al. Economic Burden of Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma for French Patients Treated With Targeted Therapies. *Clin Genitourin Cancer* [Internet]. 2019;17(1):e227–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.10.016>
38. Redig J, Dalén J, Harmenberg U, Lindskog M, Ljungberg B, Lundstam S, et al. Real-world cost-effectiveness of targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma in Sweden: A population-based retrospective analysis. *Cancer Manag Res*. 2019;11:1289–97.
39. Atkins MB, Tannir NM. Current and emerging therapies for first-line treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2018;70(July):127–37. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.07.009>

List of tables and figures

Table 1. Demographic and clinical data

Table 2. Treatment and progress report by line of treatment

Table 3. Median PFS by line of treatment

Table 4. Adverse events and laboratory abnormalities reported by medication

Table 5. Cases of irrational use of drugs

Figure 1. Kaplan-Meier graphs of PFS in 1st and 2nd line of treatment

Figure 2. Kaplan-Meier graph of OS

Figure 3. Costs per medication and line of treatment

- Lista de abreviaturas

CCR: Carcinoma de células renales

CCRcc: Carcinoma de células renales en células claras

CCRm: Carcinoma de células renales metastásico

COE: Centro Oncológico Estatal

DHL: Lactato deshidrogenasa

EA's: Eventos adversos

HAS: Hipertensión arterial

IBM: International Business Machines Corporation

IFN- α : Inteferón alfa

IL-2: Interleucina dos

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

mSG: Mediana de supervivencia global

mSLP: Mediana de supervivencia libre sin progresión

OMS: Organización mundial de la salud

SG: Supervivencia global

SLP: Supervivencia libre sin progresión

SNP's: Polimorfismos de nucleótido único

TAC: Tomografía axial computarizada

TC: Tomografía computarizada

TKI's: Inhibidores de tirosin quinasa

TNM: Tumor, nudo, metástasis

UIM: Uso irracional de medicamentos

URM: Uso racional de medicamentos

VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial

- Índice de tablas

	Página
1. Subtipos de carcinoma de células renales.....	6
2. Estadificación por tumor, nudo, metástasis.....	6
3. Sistema de estadificación anatómica.....	7
4. Diseño y características de los estudios farmacoepidemiológicos.	19
5. Datos demográficos y clínicos de los pacientes evaluados.....	27
6. Media de SLP en primera línea de tratamiento.....	29
7. Mediana de SLP en primera línea de tratamiento.....	29
8. Media de SLP en segunda línea de tratamiento.....	31
9. Mediana de SLP en segunda línea de tratamiento.....	31
10. Percentiles de SLP en tercera línea de tratamiento.....	33
11. Media de SG.....	34
12. Mediana de SG.....	34
13. Eventos adversos y anormalidades de laboratorio por medicamento.....	36
14. Casos de uso irracional de medicamentos.....	40
15. Interacción fármaco – fármaco.....	42

- Índice de figuras

	Página
1. Tratamiento de primera línea para CCRm.....	9
2. Tratamiento de segunda línea para CCRm.....	10
3. Curva Kaplan-Meier de SLP en primera línea de tratamiento.....	30
4. Curva Kaplan-Meier de SLP en segunda línea de tratamiento.....	32
5. Curva Kaplan-Meier de supervivencia global.....	34
6. Uso irracional de medicamentos por paciente.....	41
7. Uso irracional de medicamentos por enfermería.....	41
8. Uso irracional de medicamentos por oncología médica.....	42

- Índice de gráficas

	Página
1. Costo promedio por línea terapéutica.....	45