

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS  
VICERRECTORÍA ACADÉMICA**

**ESCUELA DE FARMACIA**

**EFFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD DEL  
SUNITINIB EN COMPARACIÓN CON EL PAZOPANIB EN EL  
DIAGNÓSTICO DE CÁNCER RENAL DE CÉLULAS CLARAS**

**MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA**

**CAROLINA ALEJANDRA PÁEZ CALVO**

**TUTOR:**

**DR. LUIS DIEGO BRENES VARGAS**

**SEDE ARANJUEZ**

**ABRIL, 2018**



# Universidad Internacional de las Américas

## Código de Ética

La suscrita Carolina Alejandra Páez Calvo, graduada de la carrera de Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas, se compromete a cumplir, durante el ejercicio profesional, con el Código de Ética de la Institución, que se rige por los siguientes principios:

**PROBIDAD:** Actuar siempre con rectitud y honradez.

**PRUDENCIA:** Actuar con pleno conocimiento de la materia sometida a su consideración.

**JUSTICIA:** Permanente disposición hacia las funciones de la profesión, bajo los lineamientos legales que debe respetar todo profesional.

**RESPONSABILIDAD:** Guardar respeto sobre los hechos o informaciones de los que tenga conocimiento con motivo del ejercicio profesional, sin que esto perjudique las funciones y responsabilidades.

**INDEPENDENCIA DE CRITERIO:** No involucrarse o comprometerse con situaciones, intereses o actividades contrarias a la moral, a la sana crítica y que, por ley, sean incompatibles con las funciones profesionales correspondientes.

## **Pensamiento**

*“Nuestra gloria más grande no consiste en no haberse caído nunca, sino, en haberse levantado después de cada caída.”*

Confucio.

## **Agradecimientos**

En primer lugar, le agradezco a Dios por haberme acompañado y guiado a todo lo largo de mis estudios, por darme la bendición y oportunidad de poder estudiar, por mantenerme con salud, por ser mi soporte, mi luz, mi camino y por darme tanta sabiduría para poder acabar con mi carrera universitaria, sin Él nada de esto sería posible.

Le doy gracias a mis papás, Gabriela y Alejandro, por ser mi sustento en todo momento, por darme la oportunidad de estudiar la carrera que siempre quise, por los valores que me han inculcado y por el excelente ejemplo de vida a seguir. Les agradezco porque siempre me ayudaron a seguir adelante y nunca dejaron que me rindiera, por más duro que fue el camino.

A mis hermanas, María Fernanda y Paola, por ser una parte importante de mi vida y representar la unión familiar tan grande que tenemos. Gracias por comprenderme en todo momento y ayudarme siempre cuando más las necesité.

Gracias Ricardo, por todo el amor y cariño, por haberme tenido la paciencia necesaria en todos estos años, por entenderme siempre y por motivarme en cada momento a seguir adelante.

Al Dr. Luis Diego Brenes, mi tutor en esta investigación, por sus consejos y tiempo dedicado a este proceso tan importante.

## Dedicatoria

Este trabajo se lo dedico a mi papá, Alejandro, ya que sin él, no tendría una razón tan importante para realizar esta investigación, te agradezco por tanto amor, tanto cariño, tanta paciencia que me diste en todos estos años y por enseñarme que nunca hay que darse por vencido y que de la mano de Dios siempre es posible todo. Te doy gracias porque siempre has sido demasiado fuerte y eso me ha guiado a seguir adelante y a saber que siempre tendré un apoyo incondicional a mi lado.

A mi mamá, Gabriela, por ser mi gran consejera en todos estos años de carrera, por ser un pilar tan fuerte para mí, mis hermanas y mi papá en todos los momentos tan delicados que hemos pasado. Mami, sin ti, esto no sería posible, gracias por mantenerme siempre con fe en Dios, por hacer que confíe en mí cada minuto y por darme el sosten que siempre necesite.

Los amo.

## CONTENIDO

<b>Código de Ética .....</b>	<b>iii</b>
<b>Carta Filóloga .....</b>	<b>v</b>
<b>Carta Nota Tutor .....</b>	<b>vi</b>
<b>Carta del Director de Carrera .....</b>	<b>vii</b>
<b>Carta del Tutor de Tesis .....</b>	<b>viii</b>
<b>Carta de Lectora de Tesis .....</b>	<b>ix</b>
<b>Carta del Tribunal Examinador .....</b>	<b>x</b>
<b>Carta Incorporación de Recomendaciones .....</b>	<b>xi</b>
<b>Pensamiento .....</b>	<b>xii</b>
<b>Agradecimientos .....</b>	<b>xiii</b>
<b>Dedicatoria .....</b>	<b>xv</b>
<b>CONTENIDO DE TABLAS .....</b>	<b>xx</b>
<b>CONTENIDO DE FIGURAS .....</b>	<b>xxii</b>
<b>ÍNDICE DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>xxiii</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>25</b>
<b>CAPITULO I: INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>28</b>
<b>Planteamiento del problema .....</b>	<b>29</b>
<b>Objetivos .....</b>	<b>33</b>
<b>Objetivo General .....</b>	<b>33</b>
Objetivos Específicos. ....	<b>33</b>

<b>Justificación</b> .....	<b>34</b>
<b>Antecedentes</b> .....	<b>38</b>
<b>Internacionales</b> .....	<b>39</b>
<b>Nacionales</b> .....	<b>46</b>
<b>Proyecciones</b> .....	<b>47</b>
<b>CAPITULO II: MARCO REFERENCIAL</b> .....	<b>48</b>
<b>Anatomía y Fisiología del Riñón</b> .....	<b>48</b>
<b>Función de los Riñones</b> .....	<b>50</b>
<b>Cáncer Renal de Células Claras</b> .....	<b>52</b>
<b>Cáncer</b> .....	<b>52</b>
<b>Definición</b> .....	<b>52</b>
<b>Incidencia</b> .....	<b>53</b>
<b>Fisiopatología</b> .....	<b>54</b>
<b>Signos y Síntomas</b> .....	<b>55</b>
<b>Diagnóstico</b> .....	<b>55</b>
Radiológicos. ....	56
Histológico.....	56
<b>Tratamiento</b> .....	<b>57</b>
Nefrectomía Parcial o Radical.....	58
Quimioterapia. ....	58
Medicamentos inhibidores de la angiogénesis: Inhibidores de la tirosina cinasa. ....	58
Vigilancia después de los tratamientos.....	61

<b>Sunitinib .....</b>	<b>62</b>
<b>Nombre del Medicamento .....</b>	<b>64</b>
<b>Composición Cualitativa y Cuantitativa .....</b>	<b>64</b>
<b>Datos Clínicos .....</b>	<b>64</b>
Indicaciones Terapéuticas.....	64
Posología y forma de administración .....	65
Advertencias y precauciones especiales de empleo .....	66
Reacciones Adversas.....	72
<i>Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos</i> .....	73
Sobredosis.....	77
Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción .....	77
Fertilidad, Embarazo y Lactancia.....	78
<b>Propiedades Farmacológicas.....</b>	<b>79</b>
Mecanismo de Acción.....	79
Eficacia Clínica y Seguridad.....	79
Propiedades farmacocinéticas.....	80
Estructura, almacenamiento y nombre químico.....	81
<b>Pazopanib.....</b>	<b>82</b>
<b>Nombre del Medicamento .....</b>	<b>83</b>
<b>Composición Cualitativa y Cuantitativa .....</b>	<b>83</b>
<b>Datos Clínicos .....</b>	<b>83</b>
Indicaciones Terapéuticas.....	83
Posología y forma de administración .....	84
Advertencias y precauciones especiales de empleo .....	85
Reacciones Adversas .....	89
<i>Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos</i> .....	90
Sobredosis.....	92

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.....	92
Fertilidad, embarazo y lactancia.....	94
<b>Propiedades Farmacológicas.....</b>	<b>95</b>
Mecanismo de Acción.....	95
Propiedades Farmacocinéticas.....	96
Estructura, almacenamiento y nombre químico.....	96
<b>CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....</b>	<b>98</b>
<b>Enfoque.....</b>	<b>98</b>
<b>Diseño.....</b>	<b>98</b>
<b>Fuentes de Información.....</b>	<b>99</b>
<b>Criterios de Inclusión y de Exclusión.....</b>	<b>99</b>
<b>Categorías de análisis.....</b>	<b>100</b>
<b>Procedimiento de recolección y análisis de datos.....</b>	<b>102</b>
<b>Fase I.....</b>	<b>102</b>
<b>Fase II.....</b>	<b>102</b>
<b>Fase III.....</b>	<b>103</b>
<b>Fase IV.....</b>	<b>103</b>
<b>CAPITULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....</b>	<b>104</b>
<b>CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>119</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>119</b>
<b>Recomendaciones.....</b>	<b>120</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>122</b>

## CONTENIDO DE TABLAS

<b>Tabla 1. Principales funciones de los riñones .....</b>	<b>51</b>
<b>Tabla 2. Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos clasificadas por su frecuencia .....</b>	<b>74</b>
<b>Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos clasificadas por su frecuencia .....</b>	<b>90</b>
<b>Tabla 4. Categorías de análisis.....</b>	<b>100</b>
<b>Tabla 5. Eventos adversos emergentes de tratamiento más frecuentes con Pazopanib versus Placebo. ....</b>	<b>109</b>
<b>Tabla 6. Eventos adversos a nivel de anormalidades de la química clínica notificados del Pazopanib versus Placebo. ....</b>	<b>110</b>
<b>Tabla 7. Eventos adversos a nivel de anormalidades hematológicas notificados del Pazopanib versus Placebo. ....</b>	<b>111</b>
<b>Tabla 8. Eventos adversos emergentes de tratamiento más frecuentes notificados con Sunitinib.....</b>	<b>112</b>
<b>Tabla 9. Eventos adversos a nivel de anormalidades hematológicas notificados con Sunitinib.....</b>	<b>114</b>
<b>Tabla 10. Eventos adversos emergentes de tratamiento más frecuentes con Pazopanib versus Sunitinib. ....</b>	<b>115</b>

<b>Tabla 11. Eventos adversos a nivel de anormalidades de la química clínica notificados del Pazopanib versus Sunitinib. ....</b>	<b>116</b>
<b>Tabla 12. Eventos adversos a nivel de anormalidades hematológicas notificadas del Pazopanib versus Sunitinib. ....</b>	<b>117</b>

**CONTENIDO DE FIGURAS**

<b>Figura 1. Corte coronal parcial del riñón, muestra pirámides renales e irrigación arterial.</b>	<b>49</b>
<b>Figura 2. Diferencias anatómicas entre las nefronas corticales (B) y las nefronas yuxtamedulares (A).</b>	<b>50</b>
<b>Figura 3. Imagen macroscópica de un carcinoma de células claras mostrando un tumor solido amarillento encapsulado.</b>	<b>57</b>
<b>Figura 4. Estructura química del Sunitinib</b>	<b>81</b>
<b>Figura 5. Estructura química del Pazopanib</b>	<b>97</b>

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ATP: Adenosin tri fosfato

CB: Cápsula de Bowman

CC: Conducto colector

CCC: Conducto colector cortical

CCME: Conducto colector medular externo

CCMI: Conducto colector medular interno

CCR: Cáncer de células renales

CCRm: Carcinoma de células renales metastásico

CYP3A4: Citocromo P450

GIST: Tumor del Estroma Gastrointestinal

HIF: Factores inductores de hipoxia

HIF1a: Subunidad alfa del factor 1 inducible por hipoxia

HIF2a: Subunidad alfa del factor 3 inducible por hipoxia

HIF3a: Subunidad alfa del factor 3 inducible por hipoxia

PAD: Porción ascendente delgada del asa de Henle

PAG: Porción ascendente gruesa del asa

PAGC: Porción ascendente gruesa cortical del asa

PAGM: Porción ascendente gruesa medular del asa

PDD: Porción descendente del asa

PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas

pNET: Tumores neuroendocrinos pancreáticos

pVHL: Proteína Von Hippel-Lindau

RMN: Resonancia magnética nuclear

STB: Sarco de tejidos blandos

TAC: Tomografía axial computarizada

TC: Túbulo conector

TCD: Túbulo contorneado distal

TCP: Túbulo contorneado proximal

TDR: Túbulo distal recto

TRP: Túbulo recto proximal

VEGFR: Factor regulador del crecimiento del endotelio vascular

VHL: Von Hippel-Lindau

## RESUMEN

En este proyecto de investigación se tiene como objetivo general comparar la efectividad, seguridad y tolerabilidad del Sunitinib en comparación con el Pazopanib en el diagnóstico del cáncer renal de células claras. Ambos medicamentos están indicados para este tipo de patología y son inhibidores de la tirosina cinasa. Como resultado final se aspira a evaluar por medio de varios estudios clínicos realizados por diferentes autores, cuál medicamento es mejor para tratar este tipo de cáncer o si ambos son igual de comparables. La presente investigación contiene un enfoque cualitativo, que es de carácter bibliográfico y fenomenológico.

La incidencia del cáncer renal de células claras representa el 2% de todas las neoplasias malignas a nivel mundial. Constituye el 1 a 3% de todas las muertes relacionadas con el cáncer. Es una cifra que debe de tomar importancia ya que este tipo de carcinoma es el más frecuente y su incidencia va en aumento conforme van pasando los años. Hay muchos casos de pacientes diagnosticados con esta patología y un porcentaje significativo de muerte, por lo tanto cabe destacar que es relevante poder tratar esta enfermedad de manera adecuada y a tiempo.

Cuando se habla de la fisiopatología de esta enfermedad, se dice que en el momento en el que hay una pérdida del gen VHL (Von Hippel-Lindau), el cual es un gen supresor de tumores, se produce una hipoxia por medio de los factores inductores de hipoxia, los cuales son activados cuando se da una pérdida de este gen. Por lo tanto se induce una activación transcripcional de una amplia serie de factores reguladores de angiogénesis, del ciclo celular y del crecimiento vascular, lo que produce el desarrollo de los tumores y quistes típicos del cáncer renal de células claras.

Para poder diagnosticar este tipo de patología, existen diferentes tipos de pruebas que se pueden realizar. A nivel radiológico el medio por el cuál la mayoría de los tumores renales se diagnostican, es por medio de un TAC (Tomografía Axial Computarizada) o un RMN (Resonancia Magnética Nuclear). Ambos se utilizan para definir una masa renal y son el criterio más importante para poder diferenciar entre las lesiones malignas que puedan existir en un paciente.

Existen varios tipos de tratamiento tanto farmacológico como cirugías para poder tratar el cáncer renal de células claras, es importante destacar que es una enfermedad la cual se tiene que tratar a tiempo y en el momento indicado, de igual manera se tiene que saber en qué caso es mejor una nefrectomía radical, nefrectomía parcial, tratamiento farmacológico con medicamentos por vía oral o una combinación de ambos.

Como principales fármacos para tratar este tipo de enfermedad se hace referencia a los inhibidores de la tirosina cinasa, los cuales son de primera elección para el tratamiento del cáncer renal de células claras. Como principales tratamientos están el Sunitinib y el Pazopanib, los cuales inhiben las cascadas de señalización activadas por el receptor de membrana periférica tirosina cinasa (RTK) y el receptor del factor regulador del crecimiento del endotelio vascular (VEGFR) los cuales estimulan la proliferación, la supervivencia celular y la angiogénesis. Es importante reconocer los mecanismos de acción mediante el cual actúan los fármacos de la presente investigación, ya que gracias a estos se va a poder tratar el cáncer renal de células claras y se tiene claro exactamente cómo funcionan.

El presente trabajo de investigación hace referencia a la comparación del Sunitinib y el Pazopanib a nivel de efectividad, seguridad y tolerabilidad de ambos. Por lo tanto se obtendrán

diferentes resultados de varios estudios que se han realizado a nivel de cada uno de los fármacos. Como efecto final se tendrá cual medicación es mejor para tratar dicha patología o si ambos tratamientos son igual de eficaces, seguros y tolerables para los pacientes que son tratados con estos fármacos.

En pacientes con cáncer de células renales avanzado, el sunitinib mejora significativamente los resultados clínicos con un perfil de seguridad favorable. Datos preliminares sugieren que el Sunitinib puede reducir eficazmente el tumor primario y facilitar la resección quirúrgica en pacientes con cáncer de células renales. De igual manera el Pazopanib mejora la supervivencia libre de progresión en pacientes con este tipo de patología y es capaz de disminuir grandemente la progresión de la enfermedad y de esta manera reducir las lesiones tumorales en pacientes ya tratados anteriormente y por primera vez con este tipo de medicamento.

Como resultado final se concluye que ambos medicamentos son igual de comparables para el tratamiento del cáncer renal de células claras y se pueden utilizar para este tipo de patología. Tanto el Sunitinib como el Pazopanib serán igual de efectivos para tratar la enfermedad, ya sea si el cáncer es avanzado o se acaba de detectar.

## CAPITULO I: INTRODUCCIÓN

En el presente trabajo de investigación se realiza una comparación de efectividad, seguridad y tolerabilidad del Sunitinib contra el Pazopanib en el diagnóstico del cáncer renal de células claras, en el cual se abordará este tema por medio de varios artículos y estudios clínicos-científicos que se han realizado de ambos medicamentos para poder compararlos entre ellos. Se abarcarán temas acerca de qué es el cáncer renal de células claras y cómo se produce, su fisiopatología, diagnóstico y principales tratamientos como lo son el Sunitinib y el Pazopanib.

Este primer capítulo da inicio con la introducción al tema de exploración, en donde se plantea un problema y una pregunta los cuales son los que se van a ir desarrollando en toda la investigación. Se proyecta un objetivo general y varios objetivos específicos, los cuales son los que van a guiar todo el trabajo. Se justifica la razón del porqué se desea realizar este tipo de comparación y se mencionan varios antecedentes que se tienen acerca de la patología a investigar y de los medicamentos a comparar.

Seguidamente, se inicia con el segundo capítulo, en el cuál se abordarán los temas de interés, los cuales son el cáncer renal de células claras, su diagnóstico, signos, síntomas, fisiopatología y tratamiento, de igual manera también se aborda cada uno de los medicamentos a comparar, tanto el Sunitinib como el Pazopanib, y se explicará acerca de cada uno, su posología, interacciones, reacciones adversas, mecanismo de acción y propiedades farmacológicas en general.

Como tercer capítulo, se describirá todo el procedimiento metodológico que se va a utilizar en este tipo de investigación, para poder dar respuesta a la pregunta y problema

planteados en el primer capítulo. Se abarcará tanto el enfoque como el diseño y métodos utilizados, las variables que se usaron para poder abordar todo el tema de investigación y las fases en las cuales se trabajó todo el proyecto.

En el cuarto capítulo se analizarán todos los resultados obtenidos en toda la investigación, los cuales serán clínicos-científicos de varios autores, en donde estos van a ser los más importantes en el proyecto, ya que con estos resultados se va a poder comparar de una manera más específica el Sunitinib y el Pazopanib a nivel de eficacia, seguridad y tolerabilidad. Toda la discusión de los resultados va a relacionar los datos obtenidos con los fundamentos teóricos del capítulo mencionado anteriormente para poder sustentar la investigación.

Como capítulo final se derivan las conclusiones y se explican las recomendaciones que se da para la presente investigación. Con este último capítulo, se responde a la pregunta de investigación, se contestan los objetivos y se relacionan todos los resultados que se tendrán con los estudios en específico. Se destacará la importancia y el significado de todo el proyecto de investigación.

### **Planteamiento del problema**

En el siguiente proyecto de investigación se aspira a realizar una comparación de la efectividad, tolerabilidad y seguridad del Sunitinib contra el Pazopanib en el diagnóstico del cáncer renal de células claras, el cual está basado en estudios clínicos-científicos en los que se demuestran características físicas, químicas y clínicas de los dos medicamentos a comparar, es importante destacar que el cáncer renal de células claras es resistente a la quimioterapia en

monoterapia, por lo tanto esta investigación se basará en comparar dos medicamentos seleccionados específicamente para tratar este tipo de cáncer.

El cáncer de células renales de células claras es el subtipo histológico más común con una proporción de aproximadamente el 80% de todos los cánceres de células renales. (Schmid, Gore. 2016, p.348). Es relevante esta cifra ya que muchos pacientes diagnosticados con cáncer renal de células claras necesitan de un tratamiento en específico, por lo cual se desea investigar qué es este tipo de cáncer y cuál sería su abordaje terapéutico.

Es importante dar a conocer los medicamentos con los cuales se trata este tipo de cáncer y poder hacer una comparación entre dos de primera línea, los cuales son el Sunitinib y el Pazopanib, esto porque ambos se utilizan para el tratamiento de este cáncer, pero no se encuentra aún evidencia de cuál de los dos puede ser un mejor fármaco ya sea en efectividad, tolerabilidad y seguridad para el paciente.

Se desea realizar una comparación en efectividad entre estos dos medicamentos primero, ya que al dar a conocer por medio de estudios científicos aplicados en personas con este tipo de cáncer y su porcentaje de disminución de la enfermedad o eliminación en su totalidad, se puede tratar así al paciente con el mejor fármaco y poder aumentar la vida de cada uno de los tratantes.

Se habla de tolerabilidad y seguridad, ya que es relevante que los pacientes que reciben este tipo de tratamiento puedan llevar un estilo de vida que les permita poder realizar toda clase de actividad y no permanecer en un estado de desánimo en el momento de los determinados ciclos de cada medicamento, ya que al comparar cada uno de los fármacos a nivel de tolerabilidad y seguridad se puede definir cuál puede mantener al paciente con menos efectos adversos indeseables para que el paciente pueda estar cómodo con su tratamiento.

Según Quiroga, *et al* (2016) “Dado que los cánceres renales se desarrollan a partir de los túbulos proximales, presentan grados elevados de expresión de la proteína de multirresistencia farmacológica, la glicoproteína P, por lo que son resistentes a la mayoría de las quimioterapias” (p. 180). La quimioterapia en monoterapia no se considera eficaz en los pacientes con cáncer renal de células claras, por su alta resistencia a la glicoproteína P, debido a esto se desea hacer una investigación más profunda de los medicamentos utilizados en dicha patología para que estos puedan ser eficaces cuando se van a tratar.

Esta resistencia conlleva a que se empiecen a hacer diferentes estudios de dicha enfermedad y se den a conocer nuevas terapias farmacológicas para poder tratar el cáncer renal de células claras. Por medio de una administración vía oral, surgen nuevos medicamentos que son eficaces para tratar dicha patología; en este trabajo se investigan dos de estos fármacos y se profundizan para dar un mejor conocimiento de ellos.

Es de gran importancia dar a conocer todas las características de los medicamentos con los que se trata el cáncer renal de células claras, como principales en esta investigación el Sunitinib y el Pazopanib, ya que de esta manera se pueden comparar entre ellos para poder identificar cuál de los dos es más eficaz en el respectivo tratamiento, cuál es más seguro y tolerable para los pacientes a los cuales se les administra.

Es notorio destacar que este tipo de medicamentos anticancerígenos pueden demostrar un alto riesgo de toxicidad en el organismo de los pacientes, ya que sus efectos secundarios son muy marcados y pueden llegar a complicar el panorama de vida de las personas tratadas teniendo que suspender los medicamentos con los cuales se está tratando la enfermedad.

Por esta razón se requiere hacer un estudio más profundo de los fármacos antes mencionados para poder saber cuál de los dos es más tolerable y así poder seguir tratando el cáncer y mejorar la calidad de vida de los pacientes. De esta manera también se indaga que tan efectivo puede ser el Sunitinib en comparación con el Pazopanib para la supervivencia de cada paciente al cual se le administra alguno de estos dos tratamientos.

Ching, Castro. (2013) comentan que “Es importante indicar que la CCSS es el principal proveedor público de servicios de atención a la salud y entrega de los medicamentos sin costo adicional a los pacientes con una cobertura universal y equitativa.” (p.6). En Costa Rica, en el sector público, se llevan a cabo diferentes protocolos para poder abordar de forma farmacológica el cáncer renal de células claras, esto va a depender del tipo de paciente, que tan avanzada esté la enfermedad y el criterio del Doctor de cabecera de cada uno de los pacientes que se tratan con este tipo de medicamentos.

Es relevante destacar que Costa Rica mantiene un nivel muy alto de medicamentos para tratar el cáncer y tanto el Sunitinib como el Pazopanib se encuentran en la lista oficial de medicamentos (LOM) de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), ambos fármacos mantienen la misma indicación para el cáncer renal de células claras y es por esta razón que se desea comparar ambos medicamentos, ya que se conserva la propia indicación, pero no se indican las características en específico de cada uno.

El problema de esta investigación radica en que primordialmente este tipo de cáncer es muy común a nivel mundial y muchas personas padecen de esta enfermedad, por lo tanto es importante dar a conocer qué medicamento es mejor para tratar dicha patología, por lo que se

indagará de una manera profunda cuál fármaco puede ser más efectivo en cada paciente y cuál puede tener un mejor resultado en la calidad de vida de cada tratante.

Una comparación de efectividad, seguridad y tolerabilidad entre el Sunitinib y el Pazopanib no se ha identificado aún de forma clara y concisa en estudios clínicos ni evidencias científicas que se han ido investigando conforme ha pasado el tiempo desde el momento en el cual ambos fármacos han emergido en el mercado. Esta es la razón por la cual se llega a iniciar esta investigación, ya que se desea saber qué es lo mejor para el enfermo. Al tener en claro que se desea investigar, se llega a plantearse la siguiente pregunta de esta investigación:

¿Cuál medicamento es más efectivo, seguro y tolerable entre el Sunitinib y el Pazopanib en el momento del tratamiento del cáncer renal de células claras?

## **Objetivos**

### **Objetivo General**

Evaluar la efectividad, seguridad y tolerabilidad del Sunitinib en comparación con el Pazopanib como tratamientos de elección en el diagnóstico de cáncer renal de células claras.

### **Objetivos Específicos.**

Determinar la efectividad del Sunitinib en comparación con el Pazopanib para el paciente durante el tiempo de tratamiento para el cáncer renal de células claras.

Establecer la seguridad del Sunitinib en comparación con el Pazopanib para el enfermo durante el tiempo de tratamiento para el cáncer renal de células claras.

Indicar la tolerabilidad del Sunitinib en comparación con el Pazopanib para el doliente durante el tiempo de tratamiento para el cáncer renal de células claras.

### **Justificación**

La importancia de esta investigación radica en la comparación de dos medicamentos, Sunitinib y Pazopanib, que son fármacos de elección para el tratamiento del cáncer renal de células claras, por lo tanto es relevante identificar y conocer el mecanismo por el cuál actúan como anticancerígenos y comparar entre ellos cuál tiene una mayor eficacia para tratar este tipo de cáncer, cuál es más seguro para que el afectado tenga una sobrevida mayor y cuál es más tolerable para que este pueda seguir con el tratamiento y no tener que abandonarlo por alguna toxicidad presentada.

En 2012, el cáncer de células renales (CCR) representó un estimado de 388 000 nuevos casos (2.4% de todos los tumores malignos) y un estimado de 144 000 muertes (1.7% de todas las muertes causadas por cáncer) en todo el mundo. El CCR de células claras es el subtipo histológico más común con una proporción de aproximadamente el 80% de todos los CCR y comúnmente asociado con una inactivación del gen supresor tumoral von HippelLindau (VHL). (Schmid, Gore. 2016, p.348).

Esta cifra destaca que el carcinoma de células claras es el tipo de carcinoma renal más común y es una de las razones por la cual es importante determinar qué tipo de tratamiento se debe de administrar al paciente con el diagnóstico de esta enfermedad. En relación con lo anterior al tener este tipo de cáncer una incidencia muy alta, es relevante tener que conocer todas sus

características y la forma en la cual se desarrolla, para así poder detectarlo con tiempo y tratarlo con la mejor medicación posible.

Es de vital importancia mencionar que el diagnóstico temprano de esta enfermedad puede traer muchos beneficios para el paciente, ya que se puede tratar mucho antes de que esta pueda ser terminal, en los pacientes se pueden presentar varios síntomas y signos y gracias a estos se pueden dar pruebas de imagen, las cuales logran presentar una masa renal que da como resultado final el cáncer de riñón.

Este diagnóstico es una de las razones por las cuales se desea realizar este trabajo de investigación, ya que al tener el análisis final de un resultado positivo para cáncer renal de células claras se puede continuar con el tratamiento respectivo para esta enfermedad, el cual tiene características importantes, una de ellas es que este tipo de cáncer es resistente a la quimioterapia convencional, de acuerdo con González, Marijúan. (2013) exponen que “Esta resistencia se debe en parte, a la expresión en la membrana de la glicoproteína P-170 y sobreexpresión de genes de multirresistencia”. (p.11)

Gracias a los avances que ha tenido la tecnología, se han descubierto varios medicamentos, los cuales son de elección para el cáncer renal de células claras, ya que se han hecho muchos estudios de su quimiorresistencia y esto ha dado como resultado que se hayan aprobado fármacos por vía oral que han dado buenos pronósticos para el tratamiento de dicha enfermedad. Como principales en este trabajo son el Sunitinib y el Pazopanib.

Estos medicamentos fueron elegidos para la respectiva investigación, ya que los dos han demostrado una efectividad muy clara en el tratamiento de dicha patología, pero no hay estudios en los cuales se compara cuál es superior entre uno y el otro, por lo que se hará una revisión de

efectividad, seguridad y tolerabilidad que tienen estos dos medicamentos en el momento que son administrados a los pacientes con este diagnóstico.

Se hará una comparación de efectividad que según la versión electrónica de la Real Academia Española (2014) define su término como: “Capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera”. (p.1) Por lo tanto, se comparan el Sunitinib y el Pazopanib de manera efectiva ya que lo que se desea es tratar de la mejor manera el cáncer renal de células claras, y poder ver mediante estudios clínicos si los dos medicamentos logran el efecto deseado en cada paciente que se esté tratando.

De igual manera se estudian los términos de seguridad y tolerabilidad, los cuales también están implicados en el trabajo de investigación, ya que se aspira averiguar si los dos fármacos están siendo suficientemente seguros y tolerables para que el paciente tratante pueda continuar con su tratamiento de forma segura sin tener que presentar una toxicidad a fondo y de una manera tolerable para evitar muchos efectos indeseados de estos. Es por esta razón que se comparan los dos tratamientos para poder tener un resultado final de cuál de los dos sería más efectivo para el paciente.

Sunitinib (Sutent®) fue aprobado por primera vez por la Food and Drug Administration (FDA, Administración de Drogas y Alimentos) de los Estados Unidos (EE. UU). En enero de 2006 para CCR. Desde entonces, ha sido aprobado globalmente para esta indicación y para pacientes con tumores del estroma gastrointestinal resistentes o intolerantes al Imatinib y tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados. (Motzer, Escudier, Gannon, Fligin. 2016, p. 41). Sunitinib es comercializado por Pfizer® desde su año de aprobación y hasta el momento es la única casa farmacéutica que lo distribuye.

El Sunitinib es un medicamento aprobado por la FDA hace once años, en esta investigación se hará una indagación acerca de este medicamento, su mecanismo de acción por el cuál actúa a nivel del cáncer renal, sus posibles efectos secundarios, su posología y demás información la cual es útil para hacer una comparación con el Pazopanib el que sería el segundo medicamento elegido para la investigación.

GlaxoSmithKline (2010) publicó en su página de internet lo siguiente:

GlaxoSmithKline (GSK) confirmó hoy que la Comisión Europea (CE) ha otorgado una autorización de comercialización condicional para Votrient® (pazopanib) para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales (RCC) avanzado y para pacientes que han recibido terapia previa con citoquina para la enfermedad avanzada. La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el uso de Votrient® (pazopanib) como tratamiento para pacientes con CCR avanzado en octubre de 2009.

El Pazopanib es un medicamento aprobado por la FDA en el 2009 y se le otorga su comercialización por la CE en el 2010, al igual que el Sunitinib, en esta investigación se contará con información clara y concisa de este fármaco para su utilización en el tratamiento del cáncer renal de células claras.

Novartis (2015) publicó en su página de internet lo siguiente:

Novartis anunció hoy que ha completado una serie de transacciones con Glaxo Smith Kline, que incluyen la adquisición de ciertos productos oncológicos. En

base a la profundidad y amplitud de las capacidades comerciales de *Novartis Oncology*, se anticipa que Novartis optimiza las terapias adquiridas de GSK, esta incluye: Votrient® un inhibidor de tirosina cinasa para el carcinoma de células renales, que ha demostrado una eficacia significativa como tratamiento de primera línea para el cáncer renal.

Es relevante esta publicación ya que a partir del año 2015 Novartis tiene la adquisición del producto Votrient®, el cual tiene como principio activo el Pazopanib, por lo tanto este sería el nuevo administrador de dicho medicamento y por consecuente se da la información del fármaco a partir de esta casa farmacéutica, la cual se estará proyectando en el marco referencial de dicha investigación.

Como resultado final se hará su comparación para llegar a obtener un resultado positivo acerca de cuál medicamento sería el más efectivo, seguro y tolerable para los enfermos a los cuales se trata con este tipo de terapia farmacológica, ya que en la literatura no se encuentra de una manera en específica cuál de los dos medicamentos, Sunitinib o Pazopanib, sería el mejor en estos 3 aspectos para tratar dicha patología.

### **Antecedentes**

Para la recopilación de los artículos y estudios utilizados para realizar los antecedentes tanto internacionales como nacionales relacionados con esta investigación, se utilizaron bases de datos electrónicas tales como: PUBMED, BINASS, EBSCO, Medscape, Medline, así como

bibliotecas de universidades nacionales como la Universidad Latina de Costa Rica, Universidad de Costa Rica, Universidad Iberoamérica (UNIBE) y Universidad de las ciencias médicas (UCIMED).

El Sunitinib (Sutent®) es aprobado por la Food Drug and Administration en el 2006 para el tratamiento del carcinoma de células renales. (Motzer, Escudier, Gannon, Fligin. 2016, p. 41). Desde ese momento se ha utilizado abundantemente para este tipo de patología en muchos pacientes. El Pazopanib (Votrient®) es aprobado por la Food Drug and Administration en el 2009 para el tratamiento de cáncer de células renales avanzado. (GlaxoSmithKline. 2010). Ambos medicamentos son anticancerígenos, inhibidores de la tirosina cinasa y tratamientos de primera línea para el cáncer renal de células claras.

## **Internacionales**

Haaland, Chopra, Acharyya, Fay, y De Lima. (2014) publicaron un artículo llamado *“Comparative effectiveness of approved first-line anti-angiogenic and molecularly targeted therapeutic agents in the treatment of good and intermediate risk metastatic clear cell renal cell carcinoma”* en la Universidad Nacional de Singapur, en el cual se comenta que se han aprobado el bevacizumab con interferón, Sunitinib y Pazopanib como tratamientos de primera línea en el carcinoma de células renales de células claras metastásico, y existen muy pocos datos para elegir el más efectivo entre estos fármacos.

Es notorio este artículo ya que muestra que no existen estudios concretos acerca de cuál es el más efectivo, seguro y tolerable a escoger entre el Sunitinib y el Pazopanib y destaca que estos medicamentos son tratamientos de primera elección para el cáncer renal de células claras.

Afriansyah, Rizal, Hamid, Mochtar y Umbas. (2016) realizaron una publicación en la Revista de Medicina Interna de Indonesia: *“Targeted Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma”* hacen referencia a las diferentes terapias que se utilizan para el tratamiento del cáncer renal de células claras, dentro de las que se encuentran el Sunitinib y el Pazopanib los cuales son inhibidores de la tirosina cinasa y realizaron esta publicación con el fin de demostrar que estos medicamentos son efectivos y pueden dar un buen pronóstico de vida para dicha patología.

Es importante esta publicación, ya que demuestra que tanto el Sunitinib como el Pazopanib son tratamientos de primera elección para el cáncer renal de células claras, también es relevante ya que nos demuestra que con este tipo de terapia los enfermos tienden a tener una progresión positiva contra la enfermedad y así pueden obtener un mejor pronóstico de vida.

Motzer, Alyasova, Ye, Karpenko, Li, Alekseev, Xie, Kurteva, Kowalyszyn, Karyakin, Neron, Cosgriff, Collins, Brechenmacher, Lin, Morgan, y Yang. (2016) realizaron un artículo el cual fue publicado por la Universidad de Oxford el cual tiene como título: *“Phase II trial of second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma (RECORD-4)”* en el cual se hace una comparación del Everolimus con el Sunitinib, el Pazopanib y otros fármacos de elección para el cáncer de células renales en el cual se habla de 134 pacientes elegidos al azar, de aproximadamente 59 años y la mayoría eran hombres, a los cuales se les administra un tipo de medicamento a cada uno. Se realizan estudios del Sunitinib y el Pazopanib de eficacia y

seguridad de cada uno para poder comparar con el Everolimus el cual lo define como tratamiento de segunda línea y se toman de referencia los medicamentos anteriores como de primera línea.

Estos estudios tienen como referencia de primera línea el Sunitinib y el Pazopanib, lo cual nos demuestra que son medicamentos eficaces al momento de tratar el cáncer renal de células claras.

Schmid y Gore. (2016) publicaron un artículo en la revista Avances Terapéuticos en la Urología del Reino Unido el cual tiene como nombre: *“Sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma”* y tiene como principal objetivo estudiar a fondo lo que es el fármaco Sunitinib, en el cuál comenta que es un fármaco inhibidor de la tirosina cinasa y es un medicamento de primera línea para tratar el cáncer de células renales en general. También hace referencia a los efectos adversos que se pueden presentar al consumir este medicamento y que toxicidad puede presentar al ser administrado durante un tiempo determinado.

Es importante destacar que este artículo comenta acerca de lo que es el Sunitinib y cuáles son sus complicaciones al utilizarlo en diferentes pacientes, también lo compara con otros tipos de medicamentos e incluye estudios que se le han realizado a este en diferentes combinaciones.

Frampton. (2017) publicó un artículo en el Springer International Publishing, el cual tiene como título: *“Pazopanib: a Review in Advanced Renal Cell Carcinoma”* en el cual hace referencia a lo que es el Pazopanib, el cual es un inhibidor de la tirosina cinasa, y comenta acerca de todas las propiedades farmacológicas de dicho fármaco. También lo compara a nivel de tolerabilidad con otros medicamentos también utilizados en el cáncer de células renales. En este artículo además se habla acerca del estudio PISCES el cual compara el Pazopanib con el Sunitinib en el cual se eligieron al azar 169 pacientes y se les administró estos dos medicamentos

en diferentes tiempos y al final cada paciente escoge entre el medicamento que lo hizo sentir mejor en el tiempo de prueba.

Este artículo es importante ya que habla acerca del Pazopanib y todas sus propiedades farmacológicas, además lo compara con el Sunitinib de manera que los propios pacientes en el estudio PISCES pudieron escoger entre su preferencia, en términos de tolerancia, ya que los efectos secundarios de ambos fármacos son muy marcados.

Sun, Larcher y Karakiewicz. (2014) realizaron una publicación en la Revista Internacional de Nefrología y Enfermedad Renovascular el cual tiene como título: *“Optimal first-line and second-line treatments for metastatic renal cell carcinoma: current evidence”* el cual tiene como objetivo principal examinar críticamente toda la evidencia que respalda el uso de medicamentos de primera y segunda línea para el cáncer de células renales, en el cuál especifica que el Sunitinib y el Pazopanib son tratamientos de elección de primera línea para esta patología. También menciona que el Pazopanib se puede utilizar en cambio del Sunitinib en pacientes que no logran tolerar este último en el tratamiento de la enfermedad.

Esta publicación destaca qué medicamentos son los mejores para poder tratar el cáncer de células renales, en el cual están implicados el Sunitinib y el Pazopanib, es importante ya que se tiene otro estudio más en el cuál se verifica que estos dos fármacos son de primera elección para poder tratar dicha patología.

Powles, Sarwar, Jones, Wilson, Boleti, Protheroe, Crabb, Shamash, Stockdale, Rashid, Nathan y Chowdury. (2013) publicaron un artículo en el Reino Unido, en el Diario Europeo de Cáncer, llamado: *“An indirect comparison of the toxicity of sunitinib and pazopanib in metastatic clear cell renal cancer”* en el cual comenta que tanto en Sunitinib como el Pazopanib son

utilizados a nivel mundial como terapia de primera línea en el cáncer renal de células claras metastásico y que ambos efectos farmacológicos tienden a ser parecidos, pero su toxicidad es diferente, por lo tanto en este estudio ellos comparan la severidad de los síntomas tanto sintomáticos como asintomáticos de ambos fármacos. Comentan en sus resultados que los dos fármacos presentan varios efectos adversos, en el caso del Sunitinib los pacientes lo prefieren ya que produce menos diarrea que el Pazopanib, pero otros hacen referencia que prefieren el Pazopanib ya que con el Sunitinib conforme pasa el tiempo el grado de efectos secundarios aumenta. De igual manera comentan que con el Sunitinib lo único que se requiere es bajar la dosis conforme pasa el tiempo, ya que tiende ser muy tóxico para el paciente.

Este análisis es muy importante para la investigación ya que hace referencia al grado de toxicidad que tienen ambos fármacos, que aunque no los comparen directamente, sí reflejan qué tantos efectos adversos ocurren en cada caso y qué alternativa se toma cuando se encuentra en un grado de toxicidad muy alto como lo es con el Sunitinib. Es relevante destacar que cada uno de los síntomas presentados por los pacientes en esta investigación es muy parecido en cada uno de los fármacos, pero sí se ven marcadas algunas diferencias entre ellos.

Acosta, Jerónimo, Macías, Rivera, Hernández, Beltran, Martínez y Garay. (2015) realizaron una publicación en la revista médica Instituto Mexicano del Seguro Social, en México que tiene como título: “Carcinoma de células renales: factores patológicos pronósticos, estadificación y clasificación histopatológica”, el cual comenta que recientemente se han descrito nuevas entidades morfológicas de carcinomas de células renales, y el objetivo principal del artículo es conocer la prevalencia de los subtipos histológicos que tiene el carcinoma de células renales. Como resultado final resalta que el tumor más frecuente es el carcinoma de células renales de células claras.

Es significativo este estudio ya que tiene como conclusión final que el cáncer renal de células claras es el tipo más común, y con una prevalencia muy grande a nivel mundial, por lo tanto es prioritario recalcar que debe de haber un buen tratamiento para este tipo de patología y así poder tratar la enfermedad de la mejor manera para un pronóstico de vida bueno para el paciente tratante.

Noronha, Joshi, Bakshi, Tongaonkar y Prabhash. (2016) publicaron un artículo en el Diario Indio del Cáncer en India, llamado: *“Current evidence and the evolving role of sunitinib in the management of renal cell carcinoma”* el cual comenta que se han desarrollado agentes específicos, los cuales han ampliado el tratamiento contra el cáncer, expone también que el Sunitinib es uno de los fármacos que más ha demostrado eficacia clínica en los pacientes tratados con carcinoma de células renales, y además que este mejora significativamente los resultados clínicos con un perfil de seguridad favorable en comparación con el tratamiento convencional con el interferón alfa.

Es importante este artículo ya que el Sunitinib es uno de los medicamentos que se estudiará en esta investigación y es esencial destacar que este fármaco es eficaz en el tratamiento del cáncer renal lo cual interesa mucho en la respectiva indagación.

Quiroga, *et al.* (2016) en la revista Urología Colombiana realizaron una publicación con el título: *“Guía de manejo del carcinoma de células renales”* el cual tiene como objetivo principal realizar una búsqueda de literatura académica del manejo de los diferentes carcinomas de células renales que existen, también identifican síntomas, signos y varios factores, los cuales pueden conducir a que se produzca el cáncer y que tipo de diagnóstico y estudios radiológicos se utilizan para poder identificar el cáncer.

Es notoria esta publicación ya que de esta manera se puede saber el tipo de cáncer renal que se ha diagnosticado, cómo sería en esta investigación el cáncer renal de células claras, de igual manera es necesario poseer información acerca de síntomas y signos asociados con la patología, para así poder diagnosticar de una manera menos difícil la enfermedad.

Rautiola, Donskov, Peltola, Joensuu y Bono. (2016) realizaron un artículo en el Hospital de la Universidad Aarhus en Dinamarca, llamado: “*Sunitinib-induced hypertension, neutropaenia and thrombocytopaenia as predictors of good prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma*” en el cual el objetivo principal es evaluar la significancia clínica que tiene la hipertensión, neutropenia y trombocitopenia como posibles nuevos biomarcadores en la eficacia del Sunitinib. El estudio fue aplicado en 181 pacientes a los cuales se les dio dosis diferentes de Sunitinib, el 33% de los pacientes en el estudio fueron diagnosticados con hipertensión, neutropenia y trombocitopenia, por lo cual los autores dan como conclusión que estos tres son nuevos biomarcadores de eficacia en el Sunitinib.

Es destacado este trabajo ya que se puede notar que algunos efectos secundarios ocasionados por el Sunitinib pueden ser marcadores de que el tratamiento está funcionando de la mejor manera, por lo tanto es significativo mantener siempre los datos del nivel de estos marcadores en los pacientes, para así poder ver si el medicamento está procurando el efecto deseado.

Motzer *et al.* (2013) publicaron un artículo en el Diario de Medicina de Nueva Inglaterra el cual tiene como título: “*Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma*” en el cual comenta que tanto el Pazopanib como el Sunitinib proporcionaron un beneficio de supervivencia comparado con placebo e interferón alfa. Se trabajó con 1110 pacientes con cáncer

renal de células claras en el cual se llega a la conclusión que tanto el Sunitinib como el Pazopanib tienen un índice de supervivencia en los pacientes muy alto.

Es importante este artículo para esta investigación, ya que ambos medicamentos mostraron un índice de supervivencia altos, y de esta manera se puede llegar a comparar y dar como resultado final que tan eficaz puede ser el Sunitinib en comparación con el Pazopanib.

### **Nacionales**

Shing y Castro. (2012) publicaron un artículo llamado: “Análisis de sobrevida de los pacientes con cáncer de células renales en tratamiento con sunitinib en la Caja Costarricense de Seguro Social en el periodo 2007 al primer semestre del 2012” en el cual tienen como finalidad evaluar la efectividad que tiene el Sunitinib como tratamiento en los pacientes con cáncer de células renales en los Hospitales de Referencia durante un periodo de 5 años el cual comprende del 2007 a junio 2012 en la CCSS. Se realizó el estudio con 78 pacientes de los cuales solo se trabajó con 48 pacientes debido a complicaciones de los otros pacientes. Como resultado final se obtuvo que el 15% de los pacientes se mantuvieron libres de progresión al finalizar el análisis y el 38% de los pacientes se mantuvieron vivos.

Es importante este artículo, ya que se da un estudio de pacientes, a los cuales se les administró Sunitinib y un buen porcentaje de pacientes se mantuvieron con vida y esto da un pronóstico bueno del medicamento utilizado.

## **Proyecciones**

Como principal proyección de este trabajo de investigación es que se desea realizar una comparación entre el Sunitinib y el Pazopanib, para poder destacar qué medicamento es mejor en términos de eficacia, seguridad y tolerabilidad, ya que los dos son muy utilizados y de primera línea para el tratamiento del cáncer renal de células claras, por lo tanto es vital suministrar información acerca de estos dos fármacos en específico y poder determinar cuál de los dos puede llegar a ser mejor para dicho tratamiento y cuál puede dar un mejor pronóstico de vida para el paciente al cual se está tratando.

De igual manera se desea hacer un análisis acerca de los fármacos ya mencionados y así poder obtener información concisa acerca de estos y obtener todas las características farmacológicas de cada uno, como mecanismo de acción, seguridad, efectos secundarios, toxicidad, precauciones, contraindicaciones, etc., esto para poder entender mejor la razón por la cual se utilizan los dos para la patología a la cual se va a tratar.

## **CAPITULO II: MARCO REFERENCIAL**

En este capítulo se hace referencia a todos los conceptos básicos y científicos necesarios para una investigación a fondo del tema seleccionado. Al ser el tema de efectividad, seguridad y tolerabilidad del Sunitinib y Pazopanib en el diagnóstico del cáncer renal de células claras, es necesario explicar cómo es la anatomía del riñón, qué es el cáncer renal de células claras, cómo se forma y todos los aspectos farmacológicos de la medicación descrita.

### **Anatomía y Fisiología del Riñón**

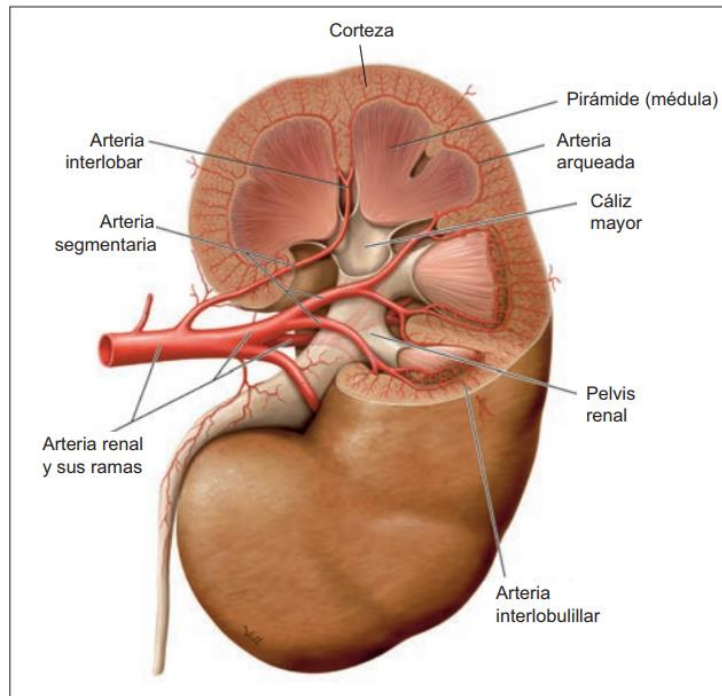
Es importante conocer previamente toda la anatomía del riñón, para así poder saber en qué parte se forma el cáncer renal de células claras.

El riñón cuenta de dos zonas distintas: la corteza externa y la médula interna. (Figura 1.) La corteza es la que contiene la mayor parte de los glomérulos, mientras que la médula interna comprende las pirámides renales, las cuales constan de 4 a 14, y se encuentran separadas por las columnas corticales de Bertin. La médula puede subdividirse en médula externa y la médula interna. (Michael, Sivcar, 2012, p. 357)

Cada riñón está constituido por cerca de un millón de nefronas y cada una consiste en una cápsula de Bowman y un túbulo renal, en el cual se forma un asa que se denomina Asa de Henle. El 85% de las nefronas se ubican en un área superficial de la corteza y se les denomina nefronas corticales, las cuales filtran el plasma hacia el interior del tubo y reabsorben los solutos en las

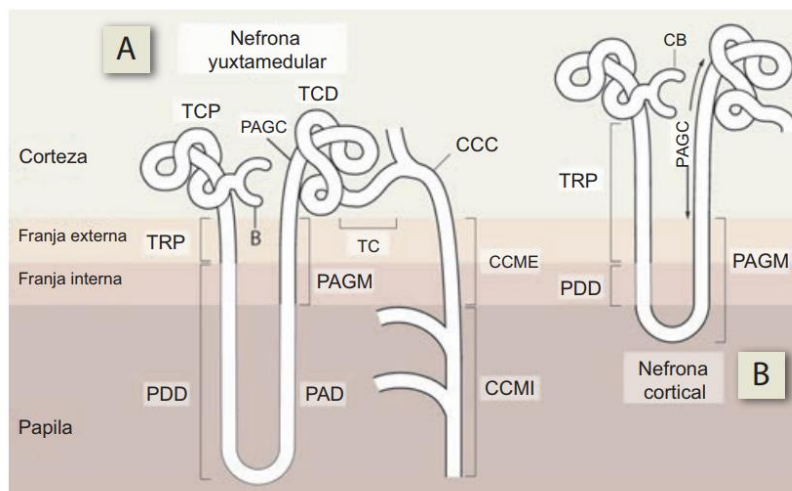
cantidades requeridas. El 15% restante se les denomina nefronas yuxtamedulares, las cuales ayudan a producir orina concentrada. (Ver Figura 2.). (Michael, Sivcar, 2012, p. 357).

**Figura 1. Corte coronal parcial del riñón, muestra pirámides renales e irrigación arterial.**



Fuente: Michael, Sivcar. (2012, p. 357.)

**Figura 2. Diferencias anatómicas entre las nefronas corticales (B) y las nefronas yuxtamedulares (A).**



Fuente: Michael, Sircar. (2012, p. 357)

### **Función de los Riñones**

La función de los riñones está directamente relacionada con el mantenimiento del volumen y la composición de los líquidos corporales. Su función principal es el mantenimiento de los valores normales del volumen del líquido extracelular y de la osmolaridad de los distintos compartimentos equilibrando entre ellos entradas de electrolitos y agua con las pérdidas de orina. Por otro lado contribuye a mantener la homeostasia general de los tejidos a través de la regulación del pH y la osmolaridad. (Ruiz, 2014, p. 8-9).

**Tabla 1. Principales funciones de los riñones**

<b>Función</b>	<b>Descripción</b>
<b>Regulación del volumen de líquido extracelular (LEC)</b>	Regulan el volumen extracelular controlando fundamentalmente la excreción de sodio y agua
<b>Regulación de la osmolaridad</b>	Se lleva a cabo a través de la formación de orina. Los riñones regulan la osmolaridad del medio extracelular.
<b>Mantenimiento del balance iónico</b>	Regula la concentración plasmática de numerosos iones, incluyendo sodio, potasio, calcio, magnesio, cloro, bicarbonato, fosfato y sulfato
<b>Regulación del pH</b>	El pH del plasma está determinado por la concentración de hidrogeniones ( $H^+$ ) existentes en el mismo. Si el LEC es muy ácido los riñones eliminan el exceso de $H^+$ y conservan iones de $HCO_3^-$ los cuales actúan como tampones y por el contrario si el pH es muy ácido los riñones conservan los $H^+$ y eliminan los $HCO_3^-$
<b>Excreción de los productos de desecho y sustancias extrañas</b>	Eliminan dos tipos de sustancias, las que son resultado del metabolismo como la creatinina, urea, ácido úrico y de sustancias extrañas como son los fármacos y compuestos extraños o tóxicos
<b>Producción de hormonas</b>	Sintetizan la hormona Eritropoyetina y la renina.

Fuente: Ruiz (2014)

## **Cáncer Renal de Células Claras**

### **Cáncer**

La Sociedad Americana del Cáncer (2017) lo define como: “El cáncer es un grupo de enfermedades caracterizadas por el crecimiento incontrolado y por la diseminación de células anormales. Si la diseminación no se controla, puede provocar la muerte.” (p.1). El cáncer puede estar provocado por múltiples factores ya sean no modificables como son la genética, las hormonas y modificables como son el estilo de vida, tabaco, dieta, entre otras.

### **Definición**

Las neoplasias de células renales constituyen un grupo heterogéneo de tumores con características histopatológicas, genéticas y clínicas específicas y sus tumores pueden ir de benignos a malignos. A estas neoplasias se les clasifica según su aspecto morfológico e histopatológico. Springer, Suárez, Figueredo, Torres (2017) explican que “El carcinoma de células renales (CCR) ocurre cuando las células, ya sea de la corteza del riñón o de la pelvis renal, crecen de forma incontrolable y forman tumores que pueden invadir tejidos normales y diseminarse a otras localizaciones.” (p. 2)

Según Sejnauil, *et al.* (2017) comentan que “El carcinoma renal de células claras o el adenocarcinoma renal se deriva de las células de los túbulos colectores principalmente del proximal”. (p.14).

Quiroga, *et al.* (2016) hacen referencia que

La mayor parte de los cánceres renales de células claras, el cual representa el porcentaje más grande de los cánceres renales, están constituidos principalmente de células que contienen un citoplasma claro, aunque en algunas células está más predominado el citoplasma eosinófilo. El patrón de crecimiento puede ser tubular sólido y quístico. (p. 172)

Por lo tanto, el término de células claras hace referencia a que el citoplasma es de característica clara, es importante ya que la misma célula es la que le da la definición propia para poder determinar el pronóstico de esta. Es importante tener en cuenta la definición del cáncer renal de células claras y donde se forma este en específico, ya que de esta manera se puede dar a conocer exactamente donde van a estar actuando los tratamientos para este tipo de patología, los cuales se darán a conocer más adelante.

### **Incidencia**

La incidencia del cáncer de células renales actualmente representa aproximadamente el 2% de todas las neoplasias malignas, aumentando en todo el mundo. En total, más del 40% de los pacientes diagnosticados con este tipo de cáncer mueren de esta enfermedad, y normalmente ocurre en pacientes mayores a los 60 años, por consiguiente ya que la esperanza de vida de toda la población está en aumento considerablemente, se espera que la incidencia del cáncer de células renales en pacientes de edad avanzada aumente sustancialmente en el futuro. (Zustovich, Lombardi, Nicoletto y Pastorelli, 2011, p. 113)

El carcinoma renal de células claras tiene como incidencia aproximadamente de 5 de cada 100 000 personas y constituye el 1 a 3% de todas las muertes relacionadas con el cáncer. El 60%

de los casos se diagnostican en estadios localizados, pero a pesar de la resección completa, el 40% siguiente desarrollaran metástasis y podrán ocasionar la muerte a causa de esto. (Sejnavi, *et al*, 2011, p. 14).

Es una cifra la cual se debe de tomar importancia ya que este tipo de carcinoma es el más frecuente y su incidencia va en aumento conforme van pasando los años. Hay muchos casos de pacientes diagnosticados con esta patología y un porcentaje significativo de muerte, por lo tanto cabe destacar que es relevante poder tratar esta enfermedad de manera adecuada y a tiempo.

### **Fisiopatología**

Reconocer términos es importante ya que darán a conocer la fisiopatología del cáncer renal de células claras, empezando por el gen VHL (Von Hippel-Lindau) en el cual una inactivación de los alelos de este gen es lo que va a causar los conjuntos de síntomas y signos que afectan a los pacientes con cáncer. El gen VHL es un gen supresor de tumores, el cual va a codificar una proteína pVHL que esta misma es la responsable de la acción antitumoral del gen. En condiciones normales esta proteína produce la inactivación de los factores inductores de hipoxia (HIF).

El ser humano cuenta con tres genes alfa: HIF1 alfa, HIF2 alfa y HIF3 alfa, en el cual con presencia de oxígeno se hidroxila el HIF alfa que crea el sitio de unión para la pVHL y de esta manera se inactivan y no producen la hipoxia celular. El gen VHL es un sustrato de un componente de reconocimiento de un complejo de E3 ligasa, el cual es una enzima conjugante de ubiquitina, que cuando el suministro de oxígeno a la célula es adecuado el HIF1 alfa y el HIF2 alfa es marcado rápidamente con esta ubiquitina y también son inactivados. (López, Ugalde y Zhou, 2008, p.170)

Por lo tanto, al haber una pérdida del gen VHL, hace que los genes HIF1 alfa y HIF2 alfa se establezcan en la célula, produzcan hipoxia e induzcan la activación transcripcional de una amplia serie de factores reguladores de la angiogénesis, del ciclo celular, del crecimiento del endotelio vascular (VEGFR) y del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). La presencia de estos factores en el medio son los que en definitiva llevan al desarrollo de los tumores y quistes típicos de esta enfermedad. (López, Ugalde y Zhou, 2008, p.170)

### **Signos y Síntomas**

Muchas veces las masas renales son asintomáticas y no pueden ser palpables hasta las últimas fases de la enfermedad o cuando la enfermedad está muy avanzada, de manera que se deben de realizar pruebas de imagen para poder investigar diferentes complejos sintomáticos que son inespecíficos.

Al ser los signos y síntomas inespecíficos, Quiroga *et al*, 2016, comentan que la triada clásica de dolor en la fosa renal, hematuria macroscópica y masa abdominal palpable es muy poco frecuente en la actualidad, pero se identifican síndromes para neoplásicos (Hipertensión arterial, caquexia, pérdida de peso, fiebre, disfunción hepática, anemia, hipercalcemia) en el 30% de los pacientes con cáncer renal sintomáticos Algunos pacientes comienzan con síntomas de afectación metastásica como dolor óseo o tos persistente. (p. 170).

### **Diagnóstico**

Existen varios tipos de diagnóstico para el cáncer renal de células claras, los cuales son de gran utilidad para poder detectar esta patología, dentro de los cuales se encuentran:

### **Radiológicos.**

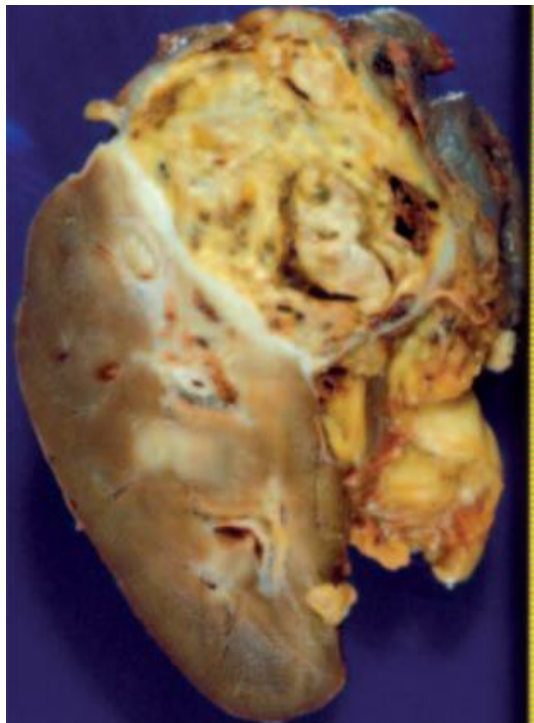
La mayoría de los tumores renales se determinan mediante ecografía abdominal o TAC. Quiroga *et al*, (2016) exponen que la TAC o RMN se utilizan para definir una masa renal y el criterio más importante para diferenciar las lesiones malignas es la presencia del realce con el contraste. La TAC abdominal permite identificar cáncer renal y aportar información acerca de la función y morfología del riñón, afectación venosa y estado de las glándulas suprarrenales. (p. 171)

Es importante destacar que este tipo de estudio radiológico tiende a ser una herramienta útil para poder obtener información detallada sobre todo el riesgo renal que se tiene en el paciente y toda la planeación siguiente que debería de hacerse para tratar esta enfermedad. Es de forma casi obligatoria un estudio de TAC o RMN para poder comprobar el estadio del cáncer y qué tipo de tumor se puede encontrar y exactamente en qué parte del riñón.

### **Histológico.**

La confirmación histopatológica de un tumor maligno se puede obtener por medio de una biopsia del núcleo renal o en una muestra de nefrectomía radical o nefrectomía parcial. La biopsia inicial es recomendada antes de que se lleve a cabo la terapia ablativa, para aquellos pacientes en el cual la cirugía no es una opción, o antes de iniciar terapia sistémica. (Hsieh, *et al*, 2017, p.9). Este tipo de diagnóstico es valioso ya que gracias a esto se puede tener una información más detallada acerca del cáncer y el tipo de tumor que se presenta y así poder darle seguimiento farmacológico al paciente. En la figura 3 se detalla una imagen macroscópica de un carcinoma de células claras.

**Figura 3. Imagen macroscópica de un carcinoma de células claras mostrando un tumor solido amarillento encapsulado.**



Fuente: López, Ugalde y Zhou (2008).

### **Tratamiento**

Existen varios tipos de tratamiento tanto farmacológico como cirugías para poder tratar el cáncer renal de células claras, es importante destacar que es una enfermedad, la cual se tiene que tratar a tiempo y en el momento indicado, de igual manera se tiene que saber en qué caso es

mejor una nefrectomía radical, nefrectomía parcial, tratamiento farmacológico con medicamentos por vía oral o una combinación de ambos.

### **Nefrectomía Parcial o Radical.**

La nefrectomía parcial es la extirpación de una parte del riñón, mientras que la nefrectomía radical es la extirpación completa del riñón. Quiroga *et al*, (2017) explican que “La evidencia actual sugiere que el cáncer renal localizado se maneja mejor con nefrectomía parcial y no con nefrectomía radical con dependencia del abordaje quirúrgico.” (p. 176). Las nefrectomías parciales o radicales van a depender de cada tipo de paciente y su requerimiento para este, ya sea que no necesariamente ocupe este tipo de tratamiento, sino solo tipo farmacológico.

### **Quimioterapia.**

La quimioterapia en este tipo de cáncer renal no es eficaz ya que esta patología es resistente a dicho tratamiento, esto se debe ya que el cáncer renal de células claras se desarrolla a partir de los túbulo proximales y estos presentan grados elevados de la proteína glicoproteína P, la cual presenta una gran multirresistencia farmacológica, es por esta razón que este tipo de tratamiento no se utiliza en este tipo de enfermedad.

### **Medicamentos inhibidores de la angiogénesis: Inhibidores de la tirosina cinasa.**

Los medicamentos inhibidores de la tirosina cinasa son los de primera elección para el tratamiento del cáncer renal de células claras, por lo tanto es importante mencionar su debido mecanismo de acción. Según Hsieh, *et al* (2017) hacen referencia que “Sunitinib, Pazopanib y la combinación de Bevacizumab junto con el interferón alfa son los fármacos de primera línea aprobados en Estados Unidos y la Unión Europea”. (p. 13).

Como principales drogas están el Sunitinib y el Pazopanib, las cuales inhiben las cascadas de señalización activadas por el receptor de membrana periférica tirosina cinasa (RTK) y el receptor VEGFR los cuales estimulan la proliferación, la supervivencia celular y la angiogénesis. (Bedke, *et al*, 2016, p. 180). Es vital reconocer los mecanismos de acción mediante el cual actúan los fármacos de la presente investigación, ya que gracias a estos se va a poder tratar el cáncer renal de células claras y se tiene claro exactamente cómo funcionan.

Según Brunton, Katzung y Chávez (2013) comentan que:

Las proteínas cinasas son componentes fundamentales de las vías de transducción de señales que regulan el crecimiento y adaptación celulares al medio ambiente extracelular. Estas vías de señalización incluyen la transcripción génica, la síntesis de ADN o ambos, al igual que eventos citoplásmicos.

Las proteínas cinasas pueden clasificarse en tres categorías diferentes: cinasas que fosforilan específicamente residuos de tirosina, cinasas que fosforilan residuos de serina y treonina y cinasas con actividad en los tres residuos. Las tirosinas cinasas pueden subdividirse aún más en proteínas que tienen un dominio de fijación de ligando extracelular (receptores de tirosina cinasa) y enzimas que están confinadas al citoplasma. En un número creciente de cánceres en seres humanos, se han implicado mutaciones que activan en forma constitutiva proteínas cinasas de tirosina; así, estas últimas son objetivos farmacológicos en el tratamiento del cáncer. (pp. 1347-1348)

Las tirosinas cinasas son enzimas que catalizan la transferencia de fosfatos del adenosín trifosfato (ATP) a determinadas proteínas y estas van a desempeñar un papel central en la

modulación de señales del crecimiento celular interviniendo así en diferentes procesos normales de regulación. (Bielski, Orlandi, Boquete, 2016, p.97). Por lo tanto formas activas de estas enzimas pueden causar un aumento de la proliferación de células tumorales y así promueven la angiogénesis y pueden desarrollar también metástasis.

Según Bielski, *et al* (2016) los receptores de tirosin cinasa median la acción biológica de una gran variedad de ligandos en una alta cantidad de tipos celulares. Todos presentan un dominio extracelular de unión al ligando, un dominio transmembrana y otro intracelular que incluye el dominio catalítico tirosin cinasa al que se unen el ATP y otros sustratos proteicos. Estas proteínas median las acciones biológicas de diversos ligandos, entre ellos: factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento derivado de la célula endotelial vascular. (p. 97)

Existen diferentes mecanismos por los cuales la alteración de la regulación de los receptores de tirosina cinasa interviene en el tratamiento del cáncer. Bielski, *et al* (2016) los dividen en 3 mecanismos, el primero de ellos consiste en un re-arreglo cromosómico, que determina una activación del receptor en ausencia del ligando. El segundo es una mutación de la cinasa del receptor. Y el tercer mecanismo, consiste en la expresión aumentada o aberrante del receptor, de su ligando o ambos. (p.97)

Según Bierlski, *et al* (2016) hacen referencia que

Los inhibidores de la tirosina cinasa comprenden un conjunto de pequeñas moléculas de administración oral que previenen la fosforilación de diversos receptores de tirosina cinasa compitiendo con la unión del ATP al dominio catalítico de los mismos, dado que comparten una similitud estructural.

Dado que el dominio catalítico de estos receptores se encuentra altamente conservado, varios inhibidores de tirosina cinasa pueden desarrollar su efecto inhibitorio sobre un gran espectro de cinasas, afectando de este modo múltiples vías de señalización. (p.97)

El factor angiogénico mejor estudiado es el VEGF. Este va a iniciar con una proliferación de células endoteliales cuando este se une a un miembro de la familia de receptores de el mismo, los cuales son un grupo de receptores de gran homología con dominios intracelulares de tirosina cinasa que incluyen 3 factores de crecimiento endotelial vascular. La unión del VEGF a su receptor produce la actividad de tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular e inicia una vía de señalización mitógena y contra la apoptosis en las células endoteliales. (Brunton, Katzung, Chávez, 2016, p.1354)

Según Brunton, *et al* (2016) comentan que esta interacción entre el VEGF y su receptor crea varias oportunidades para la inhibición farmacológica de esta vía. Los anticuerpos dirigidos contra VEGF, dificultan esta interacción a nivel estérico. La propagación de señales proangiogénicas puede suprimirse mediante la inhibición de la actividad de tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular. Se ha aprobado el uso clínico de Sunitinib y Pazopanib que inhiben la función de la cinasa de este factor. (pp. 1354-1355)

### **Vigilancia después de los tratamientos.**

Es importante mantener la vigilancia a los pacientes después del tratamiento ya sea por una nefrectomía parcial o radical o por alguna terapia farmacológica recibida, por lo tanto el paciente debe de estar siempre en control con su respectivo médico de cabecera, en este caso el

urólogo, ya que este debe siempre controlar todas las complicaciones tanto post operatorias y post tratamiento que adopte el paciente.

También es primordial que el paciente esté siempre en constante chequeo con exámenes tales como de función renal, exploraciones físicas y pruebas para controlar si no hay aparición de metástasis a otros órganos. La metástasis la definen Arvelo, Sojo y Cotte (2015) como “El proceso de diseminación de las células cancerosas desde su lugar de origen hasta un órgano distante”. (p.1)

### **Sunitinib**

El Sunitinib es un inhibidor de la angiogénesis con mecanismo de acción específico de inhibidor de la tirosina cinasa. Según Brunton, *et al* (2016) hacen referencia al Sunitinib y comentan que este inhibe de manera competitiva la unión de ATP al dominio de tirosina cinasa en el receptor 2 del factor regulador del crecimiento del endotelio vascular. El Sunitinib también inhibe otras proteínas cinasas tales como el precursor de la proteína de tirosina cinasa, el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas y el factor estimulante de colonias. (p.1356)

Brunton, *et al* (2016) comentan que “Sunitinib tiene actividad en el adenocarcinoma metastásico, en donde produce tasas de respuestas más elevadas (31%) y una supervivencia libre de progresión de la enfermedad.” (p.1356).

Con respecto a la farmacocinética y la dosificación del Sunitinib, este se administra por vía oral en dosis de 50 mg una vez al día. El ciclo es de cuatro semanas con dos semanas de descanso. La dosis y el esquema del Sunitinib pueden incrementarse o disminuirse según los

efectos tóxicos que presente el paciente tratado. Las dosis inferiores a 25 mg por día tienden a ser ineficaces. Este fármaco se metaboliza a través del CYP3A4 para producir un metabolito activo, el cual tiene semivida de 80 a 110 horas y las concentraciones de equilibrio del metabolito se alcanzan después de dos semanas de administración repetida del fármaco original. (Brunton, *et al*, 2016, p. 1356).

La toxicidad del Sunitinib es común de los inhibidores de la angiogénesis y de la tirosina cinasa, Brunton *et al* (2016) recalcan que los pacientes que toman Sunitinib pueden experimentar hemorragias, hipertensión, proteinuria y con poca frecuencia, eventos tromboembólicos arteriales y perforación intestinal. La fatiga es el efecto secundario más común del Sunitinib, el cual afecta del 50% al 70% de los pacientes y puede ser incapacitante. Ocurre hipotiroidismo en 40% a 60% en los pacientes. (p.1356)

La supresión de la médula ósea y la diarrea también son efectos secundarios comunes en los que Brunton *et al* (2016) los comentan, también refieren que se desarrollan neutropenia grave en 10% de los pacientes. Los efectos secundarios menos comunes incluyen insuficiencia cardíaca congestiva y síndrome mano-pie. Para vigilar tales efectos secundarios, es esencial realizar varios estudios hemáticos y pruebas de función tiroidea a intervalos regulares. También se recomienda la realización de ecocardiogramas periódicos. (p.1356)

La presente información acerca del medicamento Sunitinib proviene del documento del producto local de Pfizer (2015) y del Drug Handbook Information, (2016). Los cuales contienen datos tanto clínicos como farmacológicos, que dan apoyo al fármaco para poder definir qué es, qué mecanismo de acción tiene, para qué patologías está indicado, cuáles son sus

contraindicaciones, efectos secundarios y precauciones que se deben de tener al tomar el medicamento. (Pfizer, 2015, pp. 1-32) (Drug Handbook Information, 2016, pp. 1721-1723)

### **Nombre del Medicamento**

SUTENT® 12,5 mg cápsulas duras, SUTENT® 25 mg cápsulas duras, SUTENT® 50 mg cápsulas duras. (Pfizer, 2015, p.1)

### **Composición Cualitativa y Cuantitativa**

Cada capsula contiene malato de sunitinib, equivalente a 12,5 mg, 25 mg o 50 mg de sunitinib. (Pfizer, 2015, p.1)

### **Datos Clínicos**

#### **Indicaciones Terapéuticas.**

Tumor del Estroma Gastrointestinal (GIST), Carcinoma de células renales metastásico (CCRM), Tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET). (Pfizer, 2015, p.1)

El Sunitinib tiene como nombre de marca Sutent® y contiene malato de Sunitinib. Su categoría farmacéutica es agente antineoplásico, inhibidor de la tirosina cinasa, Inhibidor de factor del crecimiento endotelial vascular e inhibidor del crecimiento del endotelio vascular. Sus usos se centran en el tratamiento del estroma gastrointestinal después de una progresión de la enfermedad o una intolerancia al Imatinib. Se utiliza también para tumores pancreáticos neuroendocrinos y para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado. (Drug Handbook Information, 2016, p. 1720)

### **Posología y forma de administración.**

El tratamiento con Sunitinib debe ser indicado por un médico con experiencia en la administración de agentes anticancerosos. En el caso de GIST y CCRM la dosis recomendada es de 50 mg por vía oral una vez al día durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido por un periodo de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para completar un ciclo de 6 semanas. El Sunitinib se administra por vía oral, se puede tomar con o sin alimentos y está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o sus excipientes. (Pfizer, 2015, p.2)

Para el ajuste de dosis según la tolerabilidad y la seguridad para el paciente en el CCRM se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg con base en estos dos criterios. La dosis diaria no debe de exceder de 75 mg ni estar por debajo de los 25 mg, de igual manera puede ser necesario interrumpir la administración del Sunitinib según la seguridad y tolerabilidad individual de cada paciente. (Pfizer, 2015, p.2)

Es importante reconocer que la administración concomitante de Sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina debe de evitarse, si no es posible puede ser necesario aumentar la dosis del sunitinib, basándose siempre en monitorización de la tolerabilidad. De manera contraria si se debe de administrar con inhibidor potente del CYP3A4 como el Ketoconazol, puede ser necesario disminuir la dosis del Sunitinib. (Pfizer, 2015, p.2) Se aconseja elegir un medicamento alternativo de estos inhibidores para poder administrar junto con el Sunitinib.

En poblaciones pediátricas no se ha establecido la seguridad ni eficacia del sunitinib en pacientes por debajo de los 18 años de edad. En pacientes de edad avanzada, es decir de 65 años de edad o mayores no se observan diferencias significativas en seguridad ni eficacia. No es

necesario realizar un ajuste en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, pero no se recomienda su uso en pacientes con alteración hepática severa. De igual manera no es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. (Pfizer, 2015, p.3)

La dosis del Sunitinib en el carcinoma de células renales avanzado es de 50 mg al día durante 4 semanas con 2 semanas de descanso. Se debe de administrar con o sin comidas. En caso de una insuficiencia renal o insuficiencia hepática se debe de reajustar la dosis como el médico lo señale. (Drug Information Handbook, 2016, p.1723)

### **Advertencias y precauciones especiales de empleo.**

Los trastornos de la piel y del tejido son una reacción adversa muy frecuente que ocurre en aproximadamente el 30% de los pacientes, se da una decoloración de la piel posiblemente debido al color del principio activo, el cual es amarillo. Se debe de advertir a los pacientes que la despigmentación de la piel puede ocurrir durante el tratamiento. Se pueden producir otros posibles efectos dermatológicos como sequedad, engrosamiento de piel, ampollas o erupción ocasional en las palmas de las manos y las plantas de los pies. (Pfizer, 2015, p.3)

Se ha notificado acontecimiento hemorrágico, algunos mortales, como hemorragia gastrointestinal, respiratoria, del tracto urinario y cerebral. De los pacientes con CCRM el 39% de los pacientes tuvo acontecimientos hemorrágicos. Se han notificado acontecimientos de hemorragia tumoral, en ocasiones asociados con necrosis tumoral. Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes, por ejemplo warfarina, pueden ser monitorizados periódicamente mediante recuento sanguíneo completo de plaquetas, factores de coagulación y examen físico. (Pfizer, 2015, p.4)

Las reacciones adversas gastrointestinales que se notificaron más frecuentemente fueron diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia y estomatitis o dolor bucal, también se han notificado casos de esofagitis. El tratamiento de soporte de reacciones adversas gastrointestinales que se requieren pueden incluir medicación con propiedades antieméticas (para reducir náuseas), antidiarreicas (para reducir diarreas) o antiácidas (para disminuir problemas estomacales). (Pfizer, 2015, p.4)

La hipertensión es una reacción adversa muy frecuente notificada en ensayos clínicos. La dosis de Sunitinib fue reducida o su administración se suspendió temporalmente en varios pacientes que experimentaron hipertensión. Se debe de someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presentan hipertensión grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada. (Pfizer, 2015, p.5)

Se han notificado recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos. Se ha observado la aparición de anemia tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con Sunitinib. Se deben de realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento con los pacientes que reciben medicación con Sutent® para mantener siempre valores normales hematológicos y no llegar a tener un recuento muy bajo de estos. (Pfizer, 2015, p.5)

Se han informado acontecimientos de trastornos cardíacos tales como cardiovasculares, incluyendo fallo cardíaco, cardiomiopatía, isquemia del miocardio e infarto de miocardio, alguno de ellos mortales, en pacientes tratados con Sunitinib. Estos datos sugieren que este fármaco

incrementa el riesgo de cardiomiopatía. En pacientes tratados no se han identificado factores de riesgo adicionales específicos para cardiomiopatías inducidas por este. (Pfizer, 2015, p.5)

Se ha de realizar una estrecha monitorización en busca de signos y síntomas de ICC, especialmente en pacientes con factores de riesgos cardíacos o con antecedentes de enfermedad coronaria. Se aconseja a los médicos que valoren el riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento. (Pfizer, 2015, p.5) Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados en relación con los signos clínicos y síntomas de Insuficiencia Cardíaca Crónica mientras reciben el respectivo tratamiento.

Los datos de ensayos pre clínicos in vivo e in vitro, a una dosis equivalente más alta que la recomendada en humanos, indican que el Sunitinib puede inhibir el proceso de repolarización cardíaca, lo que induce la prolongación del intervalo QT. Esto puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares. En los pacientes que recibieron Sunitinib también se notificaron acontecimientos pulmonares tales como disnea, derrame pleural, embolismo pulmonar o edema pulmonar. (Pfizer, 2015, p.6)

Se recomienda de igual manera realizar un análisis basal de la función tiroidea en todos los pacientes (Pfizer, 2015, p.8). Si hay pacientes con antecedentes de hipertiroidismo o hipotiroidismo se deben de tratar normalmente antes y en el transcurso del tratamiento. Se debe de realizar monitorizaciones rutinarias de la función tiroidea cada tres meses. Los pacientes que durante el tratamiento desarrollen una alteración tiroidea también deben de ser tratados conforme a la práctica médica habitual. El hipotiroidismo puede producirse de forma temprana o tardía durante el proceso.

Se notaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa sérica en pacientes con varios tumores sólidos que recibieron este medicamento. Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con el fármaco. Si aparecen signos o síntomas de insuficiencia hepática, se debe de interrumpir el tratamiento y se llevarán a cabo las medidas de soporte adecuadas. También este tratamiento se puede asociar con colecistitis. (Pfizer, 2015, p.9)

En notificaciones de alteración renal, insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda muchos casos han tenido un desenlace mortal. Los factores de riesgo asociados a la alteración renal en pacientes que reciben este medicamento incluyeron, además del carcinoma de células renales, edad avanzada, diabetes mellitus, fallo cardíaco, sepsis. Se han observado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar análisis de orina al inicio del tratamiento y en el transcurso de este. (Pfizer, 2015, p.10)

Se han informado de infecciones graves, con o sin neutropenia, incluyendo algunas de desenlace mortal. Las infecciones observadas con mayor frecuencia en el tratamiento son infecciones típicamente observadas en pacientes con cáncer, como por ejemplo, infecciones respiratorias, del tracto urinario, de la piel y sepsis. (Pfizer, 2015, p.10)

Los informes de disminuciones de glucosa en sangre, en ocasiones son sintomáticos y han requerido hospitalización por la pérdida de consciencia en el tratamiento con Sunitinib. En caso de hipoglucemia sintomática, se debe de interrumpir el fármaco temporalmente. Se deben de comprobar con regularidad los niveles de glucosa en sangre de los pacientes diabéticos, con el fin de valorar si es necesario ajustar la dosis del antidiabético para reducir al mínimo el riesgo de hipoglucemia. (Pfizer, 2015, p.11)

Se debe de tener mucha precaución en los siguientes aspectos que se deben de considerar: pacientes con alguna enfermedad a nivel del hígado, con elevadas transaminasas o hiperbilirrubinemia. Se deben de monitorear siempre las funciones del hígado, si estas tienen algún tipo de hepatotoxicidad se debe de discontinuar el tratamiento si no se puede resolver esta hepatotoxicidad. (Drug Handbook Information, 2016, p.1721)

Se han reportado varios eventos cardiovasculares incluyendo un fallo en el corazón, cardiomiopatías e isquemia del miocardio. Se debe de utilizar con precaución en pacientes con riesgos de eventos cardiovasculares. De igual manera puede causar hipertensión, por lo tanto se debe de tener un control con antihipertensivos si es necesario y se debe de suspender el tratamiento con antihipertensivos cuando ya esté la tensión controlada. (Drug Handbook Information, 2016, p.1721)

Se han descrito varios eventos hemorrágicos, incluidos hemorragias rectal, gingival, del tracto urinario, genital y hemorragia pulmonar, los cuales pueden ser letales. Proteinuria y síndromes nefróticos también han sido reportados, y en algunos casos puede haber fallo renal con resultados fatales, por lo tanto se debe de tener monitoreado al paciente con análisis urinarios periódicos y si es necesario un examen de proteína en la orina de 24 horas. Si la proteína presente en la orina es mayor o igual a 3 g cada 24 horas se debe de interrumpir el tratamiento y reducir la dosis. Se debe de discontinuar completamente este si el paciente persiste con igual número de proteína en la orina y no disminuye aun con la dosis baja. (Drug Handbook Information, 2016, p.1721)

Complicaciones serias y fatales a nivel gastrointestinal incluidas la perforación intestinal han ocurrido aunque en casos muy aislados. La pancreatitis se ha visto muy presente en pacientes

con carcinoma de células renales por lo tanto, se debe de discontinuar el medicamento si los síntomas aún están presentes. Disfunción tiroidea tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo, pueden ocurrir, el riesgo de hipotiroidismo puede aumentar con la duración de la terapia, se debe de monitorear siempre la función tiroidea de los pacientes. (Drug Handbook Information, 2016, p.1721)

Reacciones cutáneas severas incluida el eritema multiforme, síndrome de Steve-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica han sido reportadas con los diferentes signos y síntomas que se dan en cada una de las enfermedades, tales como ampollas o lesiones mucosas. Si estos síntomas persisten se debe de discontinuar el tratamiento y no volver a reiniciarlo si se sospecha que aún se tiene el síndrome de Steve-Johnson o la necrolisis epidérmica tóxica. (Drug Handbook Information, 2016, p.1721)

El Sunitinib puede causar despigmentación cutánea o del cabello. La reacción cutánea de mano-pie está localizada con lesiones hiperqueratósicas, en los cuales se incluyen síntomas de quemado, parestesia o estremecimiento de manos y pies y generalmente ocurren en las primeras 2 a 4 semanas de empezado el tratamiento. Áreas de presión y a nivel de flexores son las áreas que más presentan ampollas. Por lo tanto se recomiendan varios tratamientos para este tipo de reacción cutánea. Primeramente se recomienda una pedicura para remover áreas hiperqueratósicas o con mucha queratina ya que esto puede predisponer a las reacciones cutáneas de manos y pies. Se debe de evitar ejercicios o actividades que puedan causar mucho estrés en las manos y pies. (Drug Handbook Information, 2016, p.1721)

Durante la terapia, los pacientes deben de evitar utilizar calzado muy ajustado y que pueda causar una fricción muy excesiva de la piel. Si la reacción cutánea mano pie se encuentra

en estadio 1, es decir, no compromete la vida del paciente, puede ser aliviado con cremas hidratantes, guantes de algodón, medias por la noche y se pueden utilizar cremas como la úrea o de ácido salicílico. Se puede aplicar esteroides tópicos dos veces al día en áreas eritematosas, también anestésicos tópicos y analgésicos sistemáticos en caso de que se quiera controlar si hay mucho dolor. (Drug Handbook Information, 2016, p.1721)

El síndrome de leuco encefalopatía posterior reversible ha sido reportado, los síntomas incluyen confusión, dolor de cabeza, hipertensión, letargo, ceguera y disturbios neurológicos, en el momento de presentar este tipo de sintomatología se debe de interrumpir el tratamiento y empezar con medicación para la hipertensión. (Drug Handbook Information, 2016, p.1721)

### **Reacciones Adversas.**

Las reacciones adversas más graves asociadas a Sunitinib, algunas de ellas con desenlace mortal, son insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, embolismo pulmonar, perforación gastrointestinal y hemorragias. Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado incluyeron: disminución del apetito, alteración del gusto, hipertensión, fatiga, alteraciones gastrointestinales y decoloración de la piel. (Pfizer, 2015, p.13)

Con respecto a las reacciones adversas más comunes en los pacientes que están tratados con Sunitinib, se encuentran a nivel cardiovascular la hipertensión, disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. A nivel del sistema nervioso central se encuentra la fatiga, dolor de cabeza, insomnio y depresión. Como efectos dermatológicos se han evidenciado decoloración de piel y de cabello, alopecia, eritema y prurito. También a nivel endocrino y del metabolismo se ha visto un aumento del ácido úrico, una disminución del calcio sérico, de la

albumina sérica, del fosfato sérico y del potasio e hipotiroidismo. (Drug Handbook Information, 2016, p.1721)

Como efectos indeseados a nivel gastrointestinal se han descrito: diarrea, náuseas, anorexia, estomatitis, gingivitis, úlceras orales, dolor abdominal, dispepsia, disminución del peso y flatulencias. A nivel hematológico se han descrito una disminución de la hemoglobina, trastorno de los leucocitos, disminución de los neutrófilos, hemorragias, hematemesis y hematomas. (Drug Handbook Information, 2016, p.1722)

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas a la medicación tras su autorización de administración. Esto permite una supervisión continua de la relación riesgo beneficio de la medicina para el paciente tratado y así poder tener más información acerca de la seguridad y tolerabilidad que va a tener el Sunitinib, ya que de esta manera se puede asegurar su uso y de una manera controlada.

### ***Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos***

En la Tabla 2 se muestran las reacciones adversas que se dan con más frecuencia en los enfermos que se están tratando con el Sutent®. Las categorías han sido asignadas con base en las frecuencias procedentes de datos clínicos. Dentro de esta clasificación se da por medio de órganos por sistema. Se definen como: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

**Tabla 2. Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos clasificadas por su frecuencia**

<b>Clasificación de Órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones Adversas</b>
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones Víricas
	Frecuentes	Infecciones Respiratorias
	Frecuentes	Abscesos
	Frecuentes	Infecciones por hongos
	Frecuentes	Infección del tracto urinario
	Frecuentes	Infecciones cutáneas
	Frecuentes	Sepsis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia
	Muy frecuentes	Trombocitopenia
	Muy frecuentes	Anemia
	Muy frecuentes	Leucopenia
Trastornos Endocrinos	Muy frecuentes	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución de la apetito
	Frecuentes	Deshidratación
	Frecuentes	Hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Insomnio
	Frecuentes	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo
	Muy frecuentes	Cefalea
	Muy frecuentes	Alteración del gusto

Trastornos cardíacos	Frecuentes	Isquemia del miocardio
	Frecuentes	Disminución de la fracción de eyección
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión
	Frecuentes	Trombosis venosa profunda
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disnea
	Muy frecuentes	Epistaxis
	Muy frecuentes	Tos
	Frecuentes	Embolismo pulmonar
	Frecuentes	Derrame pleural
	Frecuentes	Congestión nasal
	Frecuentes	Sequedad nasal
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Estomatitis
	Muy frecuentes	Dolor abdominal
	Muy frecuentes	Vómitos
	Muy frecuentes	Diarrea
	Muy frecuentes	Dispepsia
	Muy frecuentes	Náuseas
	Muy frecuentes	Estreñimiento
	Frecuentes	Enfermedad de reflujo gastroesofágico
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal
	Frecuentes	Molestia abdominal
	Frecuentes	Hemorragia rectal
	Frecuentes	Ulceración de la boca

	Frecuentes	Hemorroides
	Frecuentes	Dolor bucal
	Frecuentes	Sequedad de la boca
	Frecuentes	Molestias orales
	Frecuentes	Flatulencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Cambio de color de la piel
	Muy frecuentes	Erupción
	Muy frecuentes	Cambio en la coloración del pelo
	Muy frecuentes	Sequedad de la piel
	Frecuentes	Exfoliación de la piel
	Frecuentes	Reacción cutánea
	Frecuentes	Ampollas
	Frecuentes	Acné
	Frecuentes	Trastornos de las uñas
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor en las extremidades
	Muy frecuentes	Artralgia
	Muy frecuentes	Dolor de espalda
	Frecuentes	Dolor músculo esquelético
	Frecuentes	Debilidad muscular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Inflamación de las mucosas
	Muy frecuentes	Fatiga
	Muy frecuentes	Edema
	Frecuentes	Escalofríos

Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Fallo renal
	Frecuentes	Insuficiencia renal aguda
	Frecuentes	Proteinuria

Fuente: Pfizer (2017)

### **Sobredosis.**

No existe un antídoto específico para la sobredosis con Sunitinib y el tratamiento del mismo debe consistir en las medidas generales de soporte. En caso necesario, la eliminación de la sustancia activa no absorbida se puede conseguir mediante un lavado gástrico. Se han identificado casos de sobredosis, algunos casos fueron asociados con reacciones adversas concordantes con lo mencionado anteriormente. (Pfizer, 2015, p.20)

### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos. Algunos medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Sunitinib son los inhibidores de CYP3A4, ketoconazol el cuál ocasionó un aumento importante de la concentración de Sunitinib. La administración de este con inhibidores potentes de CYP3A4 como itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo, puede aumentar también las concentraciones del sunitinib. Por lo tanto se debe de evitar la combinación con estos inhibidores del CYP3A4. (Pfizer, 2015, p.12)

Algunos medicamentos más bien pueden reducir las concentraciones plasmáticas del Sunitinib, como los inductores del CYP3A4, la rifampicina, ocasionó una disminución significativa de los valores del Sunitinib. La administración del Sunitinib con inductores del CYP3A4, como la dexametasona, fenitoina, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o plantas

medicinales conteniendo Hierba de San Juan puede reducir las concentraciones del Sunitinib. Por lo tanto se debe de evitar esta combinación. (Pfizer, 2015, p.12)

El Sunitinib tiene varias interacciones con diferentes medicinas, se debe de evitar el uso concomitante con Bevacizumab, Ácido Fusidico y Pazopanib. El jugo de pomelo puede aumentar los niveles de Sunitinib y así aumentar sus efectos indeseados. Se debe de almacenar el Sunitinib a 25°C. (Drug Information Handbook, 2016, p.1722)

### **Fertilidad, Embarazo y Lactancia**

No hay estudios en mujeres embarazadas tratadas con Sunitinib. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales. El Sutent® no debe utilizarse durante el embarazo ni en ninguna mujer que no esté utilizando anticonceptivos eficaces. Si se utiliza el Sutent® durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está en tratamiento, debe de ser informada del daño que puede ocasionar al feto. (Pfizer, 2015, p.12)

Sunitinib y sus metabolitos se excretan en la leche durante el periodo de lactancia en ratas. Se desconoce si el Sunitinib o su principal metabolito activo se excreta en la leche materna. Puesto que las sustancias activas se excretan con frecuencia en la leche materna y debido al potencial para producir reacciones adversas graves en los niños lactantes, las mujeres no deben de dar pecho mientras tomen Sutent®. (Pfizer, 2015, p.12)

No se observaron efectos sobre la fertilidad masculina ni femenina en estudios de toxicidad reproductiva. Sim embargo, en los estudios toxicológicos de dosis repetidas realizadas

en ratas y monos, se observaron efectos en la fertilidad de las hembras en forma de degeneración del cuerpo lúteo, cambios endometriales en el útero y disminución del peso del útero y de los ovarios. Se observaron efectos de fertilidad de ratas macho en forma de reducción de espermatozoides y depleción en las vesículas seminales. (Pfizer, 2015, p.30)

## **Propiedades Farmacológicas**

### **Mecanismo de Acción.**

El Sunitinib es un agente antineoplásico, inhibidor directo de la proteína tirosina cinasa. Este inhibe múltiples receptores tirosina cinasa (RTKs) que están implicados en el crecimiento tumoral, la neo angiogénesis y la progresión a metástasis del cáncer. Sunitinib se identificó como un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas, de los receptores de los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3), del receptor de factor de células madre (KIT), del factor estimulador de colonias. (Pfizer, 2015, p.21)

El mecanismo de acción del Sunitinib recalca en que inhibe múltiples receptores de la tirosina cinasa, incluido el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor regulador del crecimiento del endotelio vascular y el factor estimulador de colonias. (Drug Handbook Information, 2016, p.1722)

### **Eficacia Clínica y Seguridad.**

Se ha estudiado la seguridad y la eficacia clínica del Sunitinib en el tratamiento de pacientes con GIST y CCRM, la eficacia se basa en el tiempo hasta la progresión tumoral y el aumento de la supervivencia en GIST, en la supervivencia libre de progresión y en las tasas de respuesta objetiva para CCRM no tratado previamente y resistente a citoquinas respectivamente. Los resultados de eficacia del Sutent® han demostrado que la calidad de vida global relacionada

con la salud y las cinco escalas funcionales, físico, rol, cognitivo, emocional y social se mantuvo en pacientes tratados con este. (Pfizer, 2015, p. 21)

### **Propiedades farmacocinéticas.**

Con la administración diaria repetida específica para cada paciente, el Sunitinib se acumula de 3 a 4 veces y su metabolito principal activo se acumula de 7 a 10 veces. Las concentraciones de Sunitinib y su metabolito en el estado estacionario se alcanzan entre los 10 y 14 días. No se observa ningún cambio significativo en la farmacocinética de Sunitinib o en su metabolito con la administración diaria repetida o con los ciclos repetidos en los regímenes de dosis probados. (Pfizer, 2015, p.28)

Tras la administración oral de Sunitinib se observan concentraciones máximas de su absorción de 6 a 12 horas después. Los alimentos no tienen efecto sobre la biodisponibilidad del Sunitinib. La unión de Sunitinib y su metabolito a proteínas plasmáticas humanas es de 95% y del 90% respectivamente. El volumen aparente de distribución para Sunitinib es elevado, lo que indica que se distribuye a los tejidos. (Pfizer, 2015, p.28)

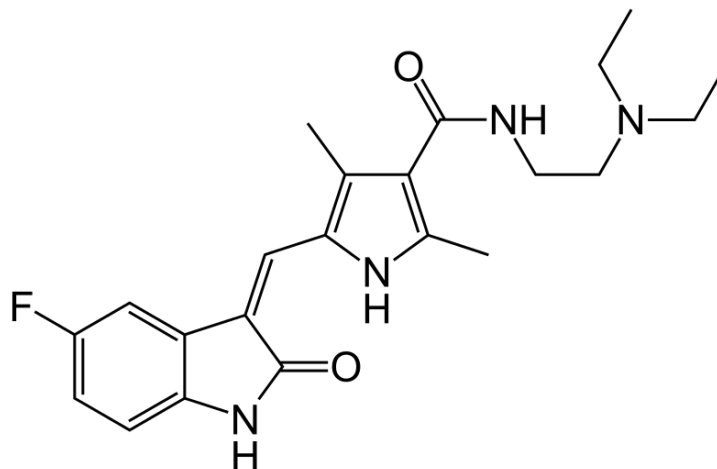
Sunitinib se metaboliza principalmente por CYP3A4, que origina su metabolito activo, desetil sunitinib, el cual es metabolizado aún más por la misma isoenzima. Este se excreta principalmente a través de las heces, siendo la eliminación renal del principio activo sin metabolizar y de sus metabolitos del 16% de la dosis administrada. De igual manera ambos fueron identificados en plasma, orina y heces. El aclaramiento renal oral total es de 34-62 L/h y la semivida de eliminación de Sunitinib y de su principal desetil metabolito activo es de 40 – 60 horas y 80 – 110 horas respectivamente. (Pfizer, 2015, p.28)

Tiene un volumen de distribución de 2230 litros y contiene metabolismo hepático. Su vida media de eliminación ronda las 80 a 110 horas y su pico máximo en plasma va de 6 a 12 horas. Se excreta mayormente por las heces en un 61% y por la orina en un 16%. (Drug Handbook Information, 2016, p.1722)

### **Estructura, almacenamiento y nombre químico.**

El Sutent® se debe de almacenar en una temperatura inferior a 30°C y en su respectivo envase original. Su nombre químico es el N-[2-(Dietilamino) etil-5-[(Z)-(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno) metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida. La estructura química se presenta en la Figura 4. (Pfizer, 2015, p.31)

**Figura 4. Estructura química del Sunitinib**



Fuente: Pfizer (2015)

## **Pazopanib**

El Pazopanib es un inhibidor de la angiogénesis, inhibidor de la tirosina cinasa. Frampton (2017) comenta que el Pazopanib es administrado por vía oral e inhibe predominantemente el factor de crecimiento endotelial vascular y el factor del crecimiento derivado de plaquetas. Está aprobado en la Unión Europea, en Estados Unidos y en varios países para tratar el carcinoma de células renales avanzado, predominante el de células claras. (p.1)

El Pazopanib al inhibir los receptores diana mencionados anteriormente, da como resultado también la inhibición de la angiogénesis al disminuir la activación de diferentes vías implicadas en la proliferación celular, la supervivencia celular, vascular, permeabilidad y migración celular. Pazopanib también inhibe el receptor factor de crecimiento de fibroblastos, el receptor de cinasa de células T y la proteína tirosina cinasa. (Frampton, 2017, p.2)

La administración de Pazopanib es de dosis única y dosis repetidas una vez al día de 800 mg. La concentración máxima se alcanza en un tiempo medio y máximo de 3.5 y 2 horas. Pazopanib no debe de administrarse con alimentos ya que puede aumentar su concentración máxima plasmática y generar efectos tóxicos e indeseados. Pazopanib se elimina lentamente y se excreta inalterado principalmente por las heces. (Frampton, 2017, p.2)

La coadministración de pazopanib con inhibidores de CYP3A4 como por ejemplo Ketoconazol, aumenta la concentración máxima del Pazopanib, por lo tanto debe ser evitado la administración concomitante con inhibidores fuertes de CYP3A4, si se debe de administrar juntos obligatoriamente, se debe de reducir a la mitad la dosis del Pazopanib (400 mg diarios) para así evitar una toxicidad en el paciente. Por otro lado, los inductores fuertes de CYP3A4

tienden a disminuir las concentraciones plasmáticas del Pazopanib, por lo tanto también deben de ser evitado este uso concomitante. (Frampton, 2017, p.2)

La siguiente información acerca del medicamento Pazopanib proviene del documento del producto local de Novartis (2017) y del Drug Handbook Information (2016). Estos contienen datos, tanto clínicos como farmacológicos, que dan apoyo al fármaco para poder definir qué es, qué mecanismo de acción tiene, para qué patologías está indicado, cuáles son sus contraindicaciones, efectos secundarios y precauciones que se deben de tener al tomar el medicamento. (Novartis, 2017, pp. 1-36) (Drug Handbook Information, 2016, pp. 1404-1406)

### **Nombre del Medicamento**

Votrient® 200 mg comprimidos recubiertos con película y Votrient® 400 mg comprimidos recubiertos con película. (Novartis, 2017, p.1)

### **Composición Cualitativa y Cuantitativa**

Votrient® 200 mg cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de Pazopanib como hidrocloreuro y Votrient® 400 mg cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de Pazopanib como hidrocloreuro. (Novartis, 2017, p.1)

### **Datos Clínicos**

#### **Indicaciones Terapéuticas**

El Votrient® está indicado para el tratamiento de primera línea del Carcinoma de Células Renales Avanzado (CCR) en adultos y para pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citoquinas. Esta indicado también para el Sarco de Tejidos Blandos (STB). (Novartis, 2017, p.1)

El Pazopanib tiene como nombre comercial Votrient® y está dentro de la categoría farmacológica de agente antineoplásico, inhibidor de la tirosina cinasa e inhibidor del factor del crecimiento de endotelio vascular. Sus principales usos residen en el carcinoma de células renales avanzado y en el Sarcoma de Tejidos Blandos principalmente en pacientes que han recibido quimioterapia y no han tenido buenos resultados. (Drug Information Handbook, 2016, p.1404)

### **Posología y forma de administración**

La dosis recomendada de Pazopanib para el tratamiento de CCR y STB es de 800 mg una vez al día. Las modificaciones en las dosis se deben de hacer de forma escalonada en incrementos de 200 mg según la tolerabilidad individual, con el fin de manejar mejor las reacciones adversas. La dosis de Pazopanib no debe de exceder los 800 mg al día. El Pazopanib no se debe de utilizar en niños menores de 2 años debido a motivos de seguridad relacionados con el desarrollo y maduración de órganos. (Novartis, 2017, p.3)

En pacientes de edad avanzada, de 65 años y mayores, los datos sobre el uso de Pazopanib son limitados. En los estudios de Pazopanib en CCR no se observan diferencias clínicamente significativas en la seguridad de Pazopanib entre individuos de al menos 65 años e individuos más jóvenes. La experiencia clínica no ha identificado diferencias en las respuestas entre ambas edades, pero no se puede descartar la mayor sensibilidad de algunos individuos de mayor edad. (Novartis, 2017, p.3)

Es poco probable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de Pazopanib debido a la baja excreción renal de este y sus metabolitos. Por lo tanto no se requiere ajustar la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina por encima de 30 mL/min. (Novartis, 2017, p.3) Se recomienda tener precaución en pacientes con un

aclaramiento de creatinina por debajo de este parámetro, al no tener experiencia con Pazopanib en esta población de pacientes.

En pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas se recomienda 800 mg de Pazopanib una vez al día, y para pacientes con insuficiencia hepática moderada se recomienda una dosis reducida de 200 mg una vez al día del mismo. (Novartis, 2017, p.3) Las recomendaciones posológicas en pacientes con insuficiencia hepática están basadas en estudios farmacocinéticas de Pazopanib en enfermos con diferentes grados de disfunción hepática. Antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo se deben de hacer pruebas de función hepática a todos los pacientes para ver si presentan insuficiencia hepática.

Pazopanib se debe de tomar sin alimentos, al menos una hora antes o dos horas después de las comidas. Votrient® comprimidos recubiertos con película se deben de tomar enteros con agua y no se deben romper o machacar.

### **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se han notificado casos de insuficiencia hepática durante el uso de Pazopanib. La administración de Pazopanib a afectados con insuficiencia hepática leve o moderada debe realizarse con precaución y bajo una estrecha vigilancia. Se debe de monitorizar las pruebas hepáticas en suero antes de iniciar el tratamiento con Pazopanib y en semanas 3, 5,7 y 9 de tratamiento. Después de este periodo, se deben monitorizar en el tercer y cuarto mes. Después del cuarto mes se debe continuar con una monitorización periódica. (Novartis, 2017, p.4)

En estudios clínicos con Pazopanib, se han producido casos de hipertensión incluyendo episodios sintomáticos de presión arterial elevada recientemente diagnosticados. (Novartis, 2017, p.5) La presión sanguínea debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento. Para asegurar

el control de la presión arterial, al poco tiempo de iniciar la administración con Pazopanib se debe monitorizar la hipertensión de los pacientes y controlarla frecuentemente. Se debe de interrumpir el tratamiento si existe evidencia de crisis hipertensiva o si esta es grave y persistente pese al tratamiento del mismo y las reducciones de las dosis del Pazopanib.

Se han anunciado casos de síndromes de encefalopatías que pueden presentarse en forma de cefalea, hipertensión, convulsiones, letargia, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas, pudiendo ser mortales. (Novartis, 2017, p.6) De igual manera se han dado casos de enfermedad pulmonar, por lo hay que estar monitorizando al paciente con síntomas pulmonares indicativos de neumonitis, y se debe de interrumpir el tratamiento.

Hay que tener en cuenta los riesgos y beneficios de Pazopanib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con disfunción cardíaca preexistente. No se ha estudiado la seguridad y la farmacocinética de este fármaco en pacientes con fallo cardíaco de moderado a grave o en aquellos con una fracción de eyección por debajo de lo normal. Se han producido acontecimientos de disfunción cardíaca como insuficiencia cardíaca congestiva y disminución de la fracción de eyección. (Novartis, 2017, p.6)

En ensayos clínicos con Pazopanib se observaron casos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y accidente isquémico. Se han observado acontecimientos mortales, por lo tanto este fármaco se debe usar con precaución en pacientes que presenten mayor riesgo de padecer acontecimientos trombóticos o que hayan tenido un historial clínico de antecedentes trombóticos. Se han presentado también acontecimientos tromboembólicos venosos, los que incluyen trombosis venosa y embolia pulmonar mortal. (Novartis, 2017, p.6)

Se han dado acontecimientos hemorrágicos mortales. También se han manifestado casos de perforación gastrointestinal. Debido a que los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) pueden dificultar la cicatrización de heridas, el tratamiento con Pazopanib debe interrumpirse durante al menos siete días antes de una intervención quirúrgica programada. (Novartis, 2017, p.7)

Casos de hipotiroidismo se han llevado a cabo también en ensayos clínicos. Se recomienda analizar en el laboratorio los valores de referencia de la función tiroidea y los pacientes con hipotiroidismo deben ser tratados según la práctica médica antes de iniciar el tratamiento con Pazopanib. (Novartis, 2017, p.8) Se debe de alertar estrechamente a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de disfunción tiroidea durante el tratamiento. Se recomienda realizar un seguimiento periódico de la función tiroidea y tratarla como una práctica médica estándar.

En los estudios clínicos en sarcoma de tejidos blandos, se han producido acontecimientos de neumotórax. Se debe de vigilar de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de este. (Novartis, 2017, p.8)

Por otro lado, debido a que el mecanismo de acción del Pazopanib puede afectar gravemente al desarrollo y la maduración de los órganos de roedores durante el primer desarrollo postnatal, este no se debe de administrar a pacientes pediátricos menores de 2 años. (Novartis, 2017, p.8)

Entre las principales precauciones que se hay que tener en cuenta con el Pazopanib son los eventos de tromboembolismo arterial y venoso, los cuales han sido reportados. Tales como embolismo pulmonar, angina, ataque isquémico transitorio, infarto del miocardio y accidente

cerebrovascular isquémico son los que se han observado muy frecuentes en grupos de pacientes que han tomado Pazopanib según diferentes estudios clínicos realizados. (Drug Information Handbook, 2016, p.1404)

Eventos hemorrágicos también han sido reportados en estudios clínicos, los más comunes en pacientes con carcinoma de células renales tratados con Pazopanib han sido hematuria, hemorragia rectal y hemorragia a nivel de la boca. El uso de Pazopanib no está recomendado en pacientes con historia de hemoptisis, hemorragias cerebrales o hemorragias intestinales durante de 6 meses, no es recomendable que utilicen Pazopanib. (Drug Information Handbook, 2016, p.1404)

El Pazopanib puede causar hipertensión, por lo tanto es importante tener un monitoreo frecuente, la presión sanguínea debe ser controlada antes de empezar el tratamiento y hay que utilizar terapia antihipertensiva si es necesario. También es necesario de reducir las dosis si la hipertensión es persistente aun con el manejo con antihipertensivos. (Drug Information Handbook, 2016, p.1404)

La perforación gastrointestinal y las fistulas han sido reportadas, es menester monitorear al paciente si presenta síntomas asociados a estos efectos. Se comenta acerca de una reacción cutánea de manos y pies que es observada en la mayoría de los inhibidores de la tirosina cinasa. Síntomas tales como quemado, disestesia y parestesia ocurren en las primeras 2 a 4 semanas de iniciado el tratamiento, aunque esta reacción se presenta en menor proporción en los pacientes que toman Pazopanib, que en otros pacientes que ingieren otros inhibidores de la tirosina cinasa. (Drug Information Handbook, 2016, p.1404)

La leuco encefalopatía posterior reversible es un síntoma que ha sido reportado y puede producir cambios neurológicos o síntomas tales como dolor de cabeza, letargo y cambios en la visión. Es necesario monitorear siempre estos signos en cada enfermo para discontinuar el tratamiento si estos síntomas persisten. (Drug Information Handbook, 2016, p.1404)

### **Reacciones Adversas**

Las reacciones adversas graves más importantes identificadas en los estudios de CCR y STB fueron: accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, perforación gastrointestinal y cerebral. Entre los eventos mortales que posiblemente tuvieron relación con Pazopanib se incluyeron la hemorragia gastrointestinal, hemorragia pulmonar, función hepática anormal y accidente cerebrovascular isquémico. (Novartis, 2017, p.13)

Entre las reacciones adversas más comunes, se incluyeron: diarrea, cambios de color del pelo, hipopigmentación de la piel, erupción cutánea exfoliativa, hipertensión, náusea, dolor de cabeza, fatiga, anorexia, vómitos, estomatitis, disminución de peso y dolor. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento. Esto permite una supervisión continua de la relación riesgo/beneficio del medicamento. (Novartis, 2017, p.13)

Con respecto a las reacciones adversas notificadas en los pacientes que toman Pazopanib, están a nivel cardiovascular: hipertensión, bradicardia, insuficiencia cardíaca, dolor de pecho. A nivel del sistema nervioso central se da la fatiga, dolor de cabeza, insomnio. Estos efectos dermatológicos se dan con más frecuencia como la decoloración del pelo, la dermatitis exfoliativa, el rash cutáneo y la alopecia. En relación con el metabolismo y a nivel endocrino se da una disminución

del peso, un aumento de la glucosa sérica y se disminuye la albumina sérica. (Drug Information Handbook, 2016, p.1405)

Los efectos indeseados gastrointestinales reportados con más frecuencia son la diarrea, náuseas, disminución del apetito, anorexia y vómitos. A nivel hematológico se da la leucopenia, linfocitopenia, trombocitopenia y neutropenia. Hay que tener cuidado con los efectos indeseados que provoca el Pazopanib y se deben de notificar siempre. (Drug Information Handbook, 2016, p.1405)

### ***Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos***

En la Tabla 3 se muestran las reacciones adversas que se dan con más frecuencia en los pacientes que están en tratamiento con el Votrient®. Las categorías han sido asignadas con base en las frecuencias procedentes de datos clínicos. Dentro de esta clasificación se da por medio de órganos por sistema. Se definen como: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

**Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos clasificadas por su frecuencia**

<b>Clasificación de Órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones Adversas</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Neutropenia
	Frecuentes	Trombocitopenia
	Frecuentes	Leucopenia
Trastornos Endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
	Frecuentes	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio

Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuente	Mareo
	Frecuentes	Parestesia
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión
	Frecuentes	Sofoco
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea
	Frecuentes	Epistaxis
	Muy frecuentes	Dolor abdominal
	Muy frecuentes	Vómitos
	Muy frecuentes	Diarrea
	Muy frecuentes	Náuseas
	Frecuentes	Estomatitis
	Frecuentes	Dispepsia
	Frecuentes	Flatulencia
	Frecuentes	Distensión abdominal
	Frecuentes	Ulceración de la boca
	Frecuentes	Ulceración de la boca
	Frecuentes	Sequedad de la boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia
	Muy frecuentes	Erupción
	Muy frecuentes	Cambio en la coloración del pelo
	Frecuentes	Piel seca

	Frecuentes	Prurito
	Frecuentes	Eritema
	Frecuentes	Despigmentación de la piel
Trastornos de los músculos esqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia
	Frecuentes	Artralgia
	Frecuentes	Dolor de espalda
	Frecuentes	Espasmos musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga
	Frecuentes	Astenia
	Frecuentes	Edema
	Frecuentes	Dolor torácico
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Proteinuria

Fuente: Novartis (2017)

### **Sobredosis**

El tratamiento de la sobredosis con Votrient® debe consistir en medidas generales de apoyo, ya que no se cuenta con un antídoto específico para esta sobredosis. No se espera que le hemodiálisis mejore la eliminación de Votrient® ya que el Pazopanib tiene una eliminación significativa por la orina y este está altamente unido a las proteínas plasmáticas. (Novartis, 2017, p.14)

### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La administración concomitante de Pazopanib con un inhibidor potente de CYP3A4 como el ketoconazol, itraconazol, claritromicina, ritonavir, voriconazol, produce un aumento de la concentración del Pazopanib. El zumo de pomelo contiene también un inhibidor de CYP3A4 por lo que también puede aumentar las concentraciones plasmáticas del Pazopanib. De igual manera se puede ver alterada la exposición y distribución de este, incluso la distribución en el sistema nervioso central. (Novartis, 2017, p.9)

Al contrario, los inductores de CYP3A4 como la rifampicina pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del Pazopanib. La administración concomitante de Pazopanib con un potente inductor de CYP3A4 puede alterar la exposición y distribución del Pazopanib. Se recomienda seleccionar una medicación alternativa concomitante que no tenga capacidad o que tenga una mínima capacidad de inducción enzimática o transportadora. (Novartis, 2017, p.9)

La administración de Pazopanib con comidas de alto o bajo contenido en grasas da lugar a un incremento de la concentración plasmática de este, es por esta razón que el medicamento se debe de dar al menos 1 hora antes o 2 horas después de las comidas. Al administrar concomitantemente el Pazopanib con esomeprazol disminuye la biodisponibilidad de este, por lo tanto se debe de evitar el uso de medicamentos que aumenten el pH gástrico con el Pazopanib. (Novartis, 2017, p.10)

Hay varias interacciones del Pazopanib con diferentes medicamentos y alimentos que son importantes de conocer, evitar el uso concomitante con inductores fuertes de CYP3A4 ya que pueden disminuir las concentraciones del Pazopanib, no se debe de servir junto con jugo de Pomelo ya que puede aumentar las concentraciones del Pazopanib y se deben de evitar los antagonistas H<sub>2</sub>. El uso concomitante con inhibidores fuertes de CYP3A4 puede aumentar las

concentraciones del Pazopanib, por lo tanto no se recomienda su uso en conjunto. Se debe de administrar una hora antes de las comidas o dos horas después de comer ya que la exposición sistemática del Pazopanib puede incrementar con la comida. (Drug Information Handbook, 2016, p.1405)

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

No existen datos adecuados del uso de Pazopanib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial en humanos es desconocido, por lo tanto no se debe de utilizar durante el embarazo. Se debe de aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento. Los pacientes varones deben utilizar preservativos durante las relaciones sexuales mientras estén tomando Pazopanib para evitar posible exposición al medicamento a las parejas embarazadas o con posibilidad de quedar embarazadas. (Novartis, 2017, p.12)

No se ha establecido el uso seguro de Pazopanib durante la lactancia y se desconoce si se excreta en la leche materna. No hay datos en animales sobre la excreción en la leche, por lo tanto el riesgo en el lactante no puede ser excluido. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con Pazopanib. Pazopanib ha demostrado ser embriotóxico y teratogénico cuando se administró en ratas y en conejos a exposiciones más de 300 veces inferiores a la exposición en humanos. (Novartis, 2017, p.12)

Los efectos de esto incluyeron fertilidad femenina reducida, perdida pre y post implantación aumentada, mortalidad embrional, disminución del peso corporal fetal y malformaciones cardiovasculares. En roedores también se observó la disminución del cuerpo lúteo, aumento de quistes y atrofia de ovarios. En un estudio de fertilidad en ratas macho no hubo

efecto sobre la fertilidad, pero se observaron disminuciones en el peso del testículo y del epidídimo. (Novartis, 2017, p.12)

Efectos adversos considerados en el embarazo fueron observados en diferentes estudios realizados en animales. Basado en el mecanismo de acción, el Pazopanib puede causar muerte del feto si se administra en una mujer embarazada. De igual manera, las mujeres que están en tratamiento, deben de impedir quedar embarazadas durante este tiempo. También se recalca que aunque no se sabe con certeza si el Pazopanib se excreta por la leche materna, se recomienda no administrar Pazopanib a mujeres que estén en periodo de lactancia ya que puede haber riesgo de exponer al recién nacido a diferentes efectos que puede causar el Pazopanib. (Drug Information Handbook, 2016, p.1404)

## **Propiedades Farmacológicas**

### **Mecanismo de Acción**

Pazopanib administrado por vía oral, es un potente inhibidor de la tirosina cinasa, que cohibe múltiples receptores del factor de crecimiento endotelial (VEGFR), inhibe los factores de crecimiento derivado de y el receptor del factor de células madres. (Novartis, 2017, p.26)

El Pazopanib es un inhibidor de la tirosina quinasa el cual limita el crecimiento tumoral mediante la inhibición de la angiogénesis al inhibir los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular de la superficie celular, el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos, el receptor de citoquina y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas. (Drug Information Handbook, 2016, p.1405)

### **Propiedades Farmacocinéticas**

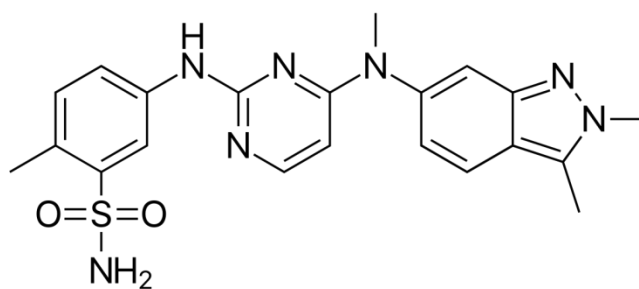
La absorción del Pazopanib por vía oral alcanza su pico máximo de concentración después de 2 a 4 horas de su administración. La exposición sistémica a pazopanib se ve aumentada cuando se administra con alimentos. La administración de pazopanib con alimentos con alto o bajo contenido en grasas produjo un incremento en la concentración plasmática de aproximadamente dos veces. (Novartis, 2017, p.34)

La unión de Pazopanib a proteínas plasmáticas humanas es mayor al 99%. Este se metaboliza por medio de la CYP3A4. El Pazopanib se elimina lentamente, con una semivida media de 30,9 horas tras la administración de la dosis recomendada de 800 mg y esta se produce principalmente a través de las heces con una eliminación renal de menos de un 4% de toda la dosis administrada. (Novartis, 2017, p.34)

### **Estructura, almacenamiento y nombre químico**

El Votrient® se debe de almacenar a una temperatura entre los 20°C y los 25°C, en su respectivo envase original. El Pazopanib es presentado como una sal de hidroclouro con un nombre químico 5-[[4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6) metilamino]-2-pirimidinil] amino]-2-metilbenzosulfonamida monohidroclouro. La estructura química se presenta en la Figura 5. (Novartis, 2017, p.38).

**Figura 5. Estructura química del Pazopanib**



Fuente: Novartis (2017)

### **CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO**

En el siguiente capítulo se analizará el tipo de investigación a realizar, las fuentes de información, los criterios de inclusión y de exclusión, las categorías de análisis, el procedimiento para la obtención y los análisis de datos.

#### **Enfoque**

El actual estudio posee un enfoque cualitativo, en el cual Hernández, Fernández y Baptista (2014) definen este enfoque de tal manera que “El enfoque cualitativo se selecciona cuando el propósito es examinar la forma en que los individuos perciben y experimentan los fenómenos que los rodean, profundizando en sus puntos de vista, interpretaciones y significados”. (p. 358) Por lo tanto, se van a tomar varios estudios de diferentes autores los cuales han experimentado y han obtenido resultados acerca de los dos medicamentos a analizar y de esta manera se sabrá entre el sunitinib y el pazopanib cual es más eficaz, seguro y tolerable.

#### **Diseño**

La presente indagación es de carácter bibliográfico y fenomenológico, ya que según Hernández, Fernández y Baptista (2014) lo definen como “Su propósito principal es explorar, describir y comprender las experiencias de las personas con respecto a un fenómeno y descubrir los elementos en común de tales vivencias.” (p. 493). Es por esta razón que la actual indagación posee un diseño fenomenológico, ya que se toman datos de autores que han obtenido resultados

del tema propuesto y así se podrá comparar entre dos fármacos seleccionados para una misma patología cual tiene mayor seguridad, eficacia y confianza en su uso.

### **Fuentes de Información**

Para la recopilación de los artículos y estudios utilizados para realizar los antecedentes tanto internacionales y nacionales relacionados con esta exploración, se utilizaron bases de datos electrónicas tales como: PUBMED, BINASS, EBSCO, Medline, Medscape, así como bibliotecas de universidades nacionales como la Universidad Latina de Costa Rica, Universidad de Costa Rica, Universidad Iberoamérica (UNIBE) y Universidad de las ciencias médicas (UCIMED); en las cuales se encontraron 14 artículos internacionales y 1 nacional.

### **Criterios de Inclusión y de Exclusión**

Dentro de los criterios de inclusión se contemplarán artículos científicos, estudios clínicos, tesis que abarquen los siguientes temas: Cáncer renal de células claras, Sunitinib, Pazopanib, efectividad, seguridad y tolerabilidad de los fármacos mencionados.

Los criterios de exclusión abarcan todas las fuentes de información que no contemplan los temas mencionados anteriormente.

### Categorías de análisis

**Tabla 4. Categorías de análisis**

<b>Categorías de Análisis</b>	<b>Definición Conceptual</b>
Efectividad	Para la actual se entiende como: Capacidad del medicamento de lograr el efecto y prevenir o curar la patología para la cuál fue diseñado.
Seguridad	Para la presente se entiende como: Capacidad del medicamento de mantener seguro al paciente, es decir, mantener la cantidad de efectos adversos indeseables para no no llegar a ser tóxico.
Tolerabilidad	Para la presente se entiende como: Capacidad del medicamento de ser tolerable para el paciente y poder mantener una buena calidad de vida en el tiempo del tratamiento con el mismo.
Cáncer Renal de Células Claras	<p>Sejnaui, Casasfranco, Ossa, Andrade y Gutiérrez (2011)  “El carcinoma renal de células claras, o el adenocarcinoma renal se deriva de las células de los túbulos colectores principalmente del proximal”. (p.2)</p> <p>Incidencia  Cano, Chablé (2015) “El carcinoma renal de células</p>

	<p>claras es la más común, representando hasta 80% de los tumores renales.” (p.2)</p> <p>Síntomas</p> <p>Quiroga <i>et al</i> (2016) “Muchas masas renales son asintomáticas y no palpables hasta las últimas fases de la enfermedad”. (p.170)</p> <p>Diagnóstico</p> <p>Quiroga <i>et al</i> (2016) “Una estadificación exacta del CR mediante TAC o RNM de tórax y abdomen es obligatoria” (p.171)</p> <p>Tratamiento</p> <p>Quiroga <i>et al</i> (2016) “En la actualidad, varios medicamentos dirigidos han sido aprobados en Estados Unidos y en Europa para el tratamiento del CRm: Sorafenib (Nexavar), Sunitinib (Sutent), Bevacuzumab (Avastin), Pazopanib (Votrient)”. (p. 180-181)</p>
Sunitinib	<p>El Sunitinib fue aprobado por primera vez por la FDA en el 2006 para el tratamiento del Cáncer de Células Renales. (Motzer, Escudier, Gannon, y Fligin. 2017. p. 42)</p>

	Pfizer. (2017) “Sunitinib está indicado para el tratamiento del Carcinoma de Células Renales en adultos. Es un antineoplásico inhibidor de la tirosina cinasa”. (p.1)
Pazopanib	Novartis (2015) “Pazopanib es un inhibidor de la tirosina cinasa el cual está indicado para el tratamiento de primera línea del Carcinoma de Células Renales Avanzado”. (p.1).

### **Procedimiento de recolección y análisis de datos**

En las siguientes fases se presenta la evolución del trabajo de investigación.

#### **Fase I**

La presente indagatoria se inicia en primer lugar con una búsqueda de información la cual se realiza en bibliotecas, libros, artículos científicos y bases de datos electrónicas. Seguidamente se procede con el análisis de la bibliografía consultada para una correcta interpretación y poder elaborar el primer capítulo introductorio.

#### **Fase II**

Cada concepto e idea importante en la búsqueda se proyecta en el marco referencial, el cual contiene citas textuales, conceptos parafraseados y comentarios personales para el respectivo abordaje del tema. Seguidamente se procede a organizar la información y se clasifica según los criterios de inclusión y exclusión, los cuales tienen que coincidir con los objetivos propuestos y también son necesarios como argumentos en la investigación.

**Fase III**

Se clasifican los estudios por medio de categorías de análisis de acuerdo con los temas establecidos en la investigación.

**Fase IV**

Como fase final se procede a la evaluación y a la investigación profunda de la información recopilada con el fin de determinar su eficacia para realizar el capítulo IV y V de la actual indagación.

## CAPITULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En el siguiente capítulo se van a exponer los análisis de los resultados conforme a los objetivos específicos ya propuestos. Se analizarán los resultados encontrados en los diferentes artículos evaluados, relacionados con la efectividad, seguridad y tolerabilidad del Sunitinib en comparación con el Pazopanib en el diagnóstico del cáncer renal de células claras, esto para poder evidenciar entre los dos cuál es el mejor o si ambos tienen igual eficacia, seguridad y tolerabilidad.

Conforme al primer objetivo específico, se determina la efectividad del Sunitinib en comparación con el Pazopanib en el diagnóstico del cáncer renal de células claras. Muchos estudios acerca de ambos medicamentos han surgido desde el momento en el cuál los dos fármacos fueron descubiertos y se habla mucho acerca de su eficiencia en dicha patología.

El desarrollo de agentes específicos contra el cáncer disponibles actualmente ha revolucionado todo el campo en el tratamiento del cáncer. En los pacientes con carcinoma de células renales avanzado, terapias dirigidas a moléculas pequeñas han tenido resultados clínicos que han sido mejorados en comparación con otros tratamientos para este tipo de cáncer. El Sunitinib es uno de estos fármacos, el cual ha demostrado eficacia clínica en pacientes con carcinoma de células renales. Este inhibidor de la tirosina cinasa está aprobado para este tipo de patología en varios países. (Noronha, *et al*, 2016)

En pacientes con cáncer de células renales avanzado, el sunitinib mejora significativamente los resultados clínicos con un perfil de seguridad favorable. Datos preliminares sugieren que el Sunitinib puede reducir con fuerza el tumor primario y facilitar la

resección quirúrgica en pacientes con cáncer de células renales. El Sunitinib (Sutent®) ha sido muy eficaz en el tratamiento del cáncer renal de células claras, al momento de comentar acerca de su efectividad en varios pacientes se obtuvo una disminución del 14% del tumor, por lo tanto se recalca en este aspecto la supervivencia de los pacientes con respecto a la enfermedad. Es por esta razón que el Sunitinib ha revolucionado mucho el tratamiento del cáncer de células renales ya que ha aumentado mucho la calidad de vida de los enfermos tratados. (Noronha, *et al*, 2016)

En Costa Rica se ha realizado un estudio en varios pacientes con cáncer renal de células renales que recibieron tratamiento con el Sunitinib en el cual se evalúa la eficacia del Sunitinib. Los pacientes con Sunitinib alcanzan una supervivencia libre de progresión de 11 meses, es decir, el tiempo transcurrido durante y después del tratamiento en el cual el tratante no presenta progresión de la enfermedad. (Ching y Castro, 2013).

Por lo tanto, se puede notar que el Sunitinib es una gran elección para poder atacar el cáncer renal de células claras, ya que este tiene una gran supervivencia en diferentes pacientes a los cuales se han estudiado en el momento que están recibiendo este medicamento. Es importante recalcar que el Sunitinib ha ido revolucionando la manera en la cual se tratan este tipo de patologías, ya que muchos pacientes tienen una opción de vida más.

Con respecto al Pazopanib (Votrient®), es también un fármaco para el tratamiento del cáncer renal de células claras. El Pazopanib mejora la supervivencia libre de progresión en pacientes con este tipo de patología y es capaz de disminuir considerablemente la progresión de la enfermedad y de esta manera reducir las lesiones tumorales en pacientes ya tratados anteriormente o por primera vez con este tipo de medicamento.

La eficiencia del Pazopanib administrado después de otros inhibidores de la angiogénesis no es tan conocida. El Pazopanib es administrado a diferentes pacientes los cuales han recibido tratamiento anteriormente con Sunitinib. Se ha producido una supervivencia libre de progresión en los pacientes que se trataron con Pazopanib después del Sunitinib. Se debe de considerar el Pazopanib también como terapia inicial para el carcinoma de células renales. Es por esto que se puede decir que el Pazopanib es un agente activo para el tratamiento de células claras, incluso después del fallo del Sunitinib y su capacidad es muy alta al momento de utilizarlo para este tipo de patología. (Hainsworth *et al*, 2013)

Al momento de poder comparar ambos medicamentos, Sunitinib y Pazopanib, a nivel de efectividad en cáncer de células renales avanzado, estos dos proporcionan un beneficio de supervivencia libre de progresión, en comparación con placebo o interferón, en estudios previos de fase 3 que incluyen pacientes con carcinoma de células renales, por lo tanto se habla del estudio COMPARZ en el que no hay diferencia marcada a nivel de eficacia de ambos medicamentos. La supervivencia libre de progresión en los pacientes tratados con ambos medicamentos fue muy similar. Por lo tanto se puede decir que ambos fármacos presentan la misma efectividad en el momento de tratar el cáncer de células renales y no se considera una inferioridad de uno con respecto al otro. (Motzer *et al*, 2013)

Actualmente, se cuenta con estos dos tipos de fármacos para poder tratar el cáncer renal de células claras, es importante recalcar que ambos medicamentos cuentan con una eficacia muy similar y no se tiene una preferencia entre uno y el otro al momento de suministrarlo a un paciente con este tipo de patología. Es sobresaliente, ya que en el momento de tratar al paciente, se pueden tener dos opciones realmente buenas y válidas para que este pueda tener una progresión libre de la enfermedad y así poder manejar una mejor calidad de vida posteriormente.

Esto se puede notar ya que existen muchos estudios que se han realizado para poder determinar este tipo de efectividad entre ambos medicamentos, tanto comparándolos entre ellos, como también realizando estudios con cada uno de ellos por separado. Es por esta razón que al diagnosticar a un paciente con cáncer renal de células claras, se puede tener la plena confianza en administrar, ya sea el Sunitinib o el Pazopanib con la seguridad de que puede haber una disminución de la enfermedad y una supervivencia mayor para cada afectado.

Con forme al segundo objetivo específico, este hace referencia a establecer la seguridad del Sunitinib en comparación con el Pazopanib en el diagnóstico del cáncer renal de células claras. Ambos medicamentos son utilizados a nivel mundial como terapia de primera línea para el cáncer renal de células claras. La capacidad de estos dos fármacos son completamente similares, como se pudo notar anteriormente, pero estos pueden tener diferentes perfiles de toxicidad. Los dos medicamentos tienen como principal efecto adverso la diarrea y las náuseas, aunque con el Sunitinib se da un efecto indeseado aún más grande, el cuál es el Síndrome de mano-pie y es por esta razón que muchas veces se ha tenido que disminuir la dosis del Sunitinib en diferentes afectados para que este no llegue a ser tan tóxico y pueda causar problemas a nivel de seguridad en el enfermo. (Powles *et al*, 2012)

El Pazopanib administrado por vía oral es un inhibidor de la tirosina cinasa que cohibe predominantemente el factor de crecimiento endotelial vascular y el factor de crecimiento derivado de plaquetas. Este está aprobado en la Union Europea, en Estados Unidos y varios países para el tratamiento del carcinoma de células renales. Sin embargo el Pazopanib cuenta con un perfil de seguridad basado en menos efectos adversos, particularmente asociados con la incomodidad, como fatiga, síndrome mano-pie y estomatitis. El pazopanib cuenta con varios efectos indeseados al momento de que los pacientes comienzan a tratarse con este tipo de

medicamento. Se da como principales efectos, aparte de los mencionados anteriormente, la diarrea, náuseas, vómitos y, con menos porcentaje, fatiga. Se incluyen varias anomalías hematológicas que puede provocar este fármaco, tales como leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia. Se da también en diferentes pacientes hiperbilirrubinemia, hiperglucemia e hipocalemia. (Frampton, 2017).

De igual manera el Sunitinib cuenta con diferentes efectos adversos, pero muy similares a los del Pazopanib, tales como diarrea, náuseas, estomatitis, vómitos, y, en un porcentaje más alto, fatiga. Ambos medicamentos tienen efectos no gratos muy marcados en los pacientes, pero una ventaja del Sunitinib es que su posología es de ciclo de 6 semanas, en el cuál 4 semanas se administra el fármaco y 2 semanas son de descanso, por lo tanto las dos semanas de descanso tienden a disminuir un poco los efectos desfavorables del fármaco ya que este tiende a eliminarse más rápido del organismo y mantenerse un tiempo limpio del medicamento. (Motzer *et al*, 2017).

Al momento de determinar 2 medicamentos con eficacia similar para el tratamiento de terapia de primera línea para el cáncer renal de células claras, el perfil de seguridad asume una mayor importancia para determinar la elección del tratamiento. En el estudio COMPARZ ambos medicamentos tuvieron tasas muy parecidas de reducción de la dosis y de la interrupción del fármaco debido a los efectos negativos. Aunque los perfiles de seguridad de las drogas sí son diferentes entre cada uno.

Los efectos perjudiciales que se informan con más frecuencia con Sunitinib que con Pazopanib y para los cuales la diferencia en la frecuencia es significativa incluyen el síndrome mano-pie, inflamación de la mucosa, estomatitis e hipotiroidismo, dispepsia y fatiga. Por el

contrario los eventos adversos que se informan con mayor frecuencia con Pazopanib que con Sunitinib son cambios en el color de cabello, pérdida de peso y alopecia.

Las elevaciones en las pruebas de función hepática, la pérdida de peso y los cambios de color en el cabello fueron más frecuentes para el Pazopanib. La mayoría de efectos dañinos, en particular relacionados con la incomodidad, como la fatiga, el síndrome de mano-pie y las llagas en la boca, se produjeron con mayor frecuencia con Sunitinib. La fatiga, eventos gastrointestinales, el síndrome de manos y pies, las llagas en la boca y la toxicidad hepática se han destacado como efectos nocivos de mayor preocupación para los pacientes. (Motzer *et al*, 2013).

En las siguientes tablas se especifica por efectos adversos, los más comunes tanto del Sunitinib, Pazopanib y de ambos medicamentos comparados entre ellos.

**Tabla 5. Eventos adversos emergentes de tratamiento más frecuentes con Pazopanib versus Placebo.**

<b>Efecto Adverso</b>	<b>Pazopanib (n=290 pacientes) Resultados en porcentajes</b>	<b>Placebo (n=145 pacientes) Resultados en porcentajes</b>
Diarrea	52%	9%
Hipertensión	40%	10%
Cambio en el color del pelo	38%	3%
Náuseas	26%	9%

Anorexia	24%	12%
Vómitos	21%	9%
Fatiga	20%	10%
Astenia	14%	9%
Hemorragias	14%	6%
Dolor abdominal	11%	1%
Dolor de cabeza	11%	5%
Proteinuria	10%	0%
Pérdida de peso	10%	3%

Fuente: Frampton (2017).

**Tabla 6. Eventos adversos a nivel de anormalidades de la química clínica notificados del Pazopanib versus Placebo.**

<b>Efecto Adverso</b>	<b>Pazopanib (n=290 pacientes) Resultados en porcentajes</b>	<b>Placebo (n=145 pacientes) Resultados en porcentajes</b>
Niveles elevados de alanina transaminasa	53%	23%
Niveles elevados de aspartato aminotransferasa	53%	19%

Hiperbilirrubinemia	37%	11%
Hipofosfatemia	36%	13%
Hiperglicemia	43%	33%
Hipocalcemia	35%	26%
Hiponatremia	33%	24%

Fuente: Frampton (2017).

**Tabla 7. Eventos adversos a nivel de anomalías hematológicas notificadas del Pazopanib versus Placebo.**

<b>Efecto Adverso</b>	<b>Pazopanib (n=290 pacientes) Resultados en porcentajes</b>	<b>Placebo (n=145 pacientes) Resultados en porcentajes</b>
Leucopenia	38%	7%
Neutropenia	36%	6%
Trombocitopenia	34%	5%
Linfopenia	34%	24%
Anemia	26%	31%

Fuente: Frampton (2017).

**Tabla 8. Eventos adversos emergentes de tratamiento más frecuentes notificados con Sunitinib**

<b>Efecto Adverso</b>	<b>Sunitinib (n=375 pacientes) Resultados en porcentajes</b>
Diarrea	61%
Fatiga	54%
Náuseas	52%
Anorexia	34%
Disminución del apetito	10%
Inflamación de las mucosas	26%
Estomatitis	30%
Vómitos	31%
Síndrome de mano y pie	56%
Disgeusia	46%
Hipertensión	30%
Astenia	20%
Dispepsia	31%
Rash	24%
Constipación	12%

Epistaxis	18%
Dolor oral	13%
Dolor de cabeza	14%
Hipotiroidismo	14%
Alopecia	12%
Boca seca	12%
Decoloración de la piel	27%
Dolor abdominal	11%
Flatulencias	11%
Piel seca	21%
Artralgia	11%
Disnea	10%
Eritema	10%
Reflujo Gastrointestinal	10%
Dolor de las extremidades	18%

Fuente: Schmid y Gore (2016).

**Tabla 9. Eventos adversos a nivel de anomalías hematológicas notificadas con Sunitinib.**

<b>Efecto Adverso</b>	<b>Sunitinib (n=375 pacientes) Resultados en porcentajes</b>
Trombocitopenia	68%
Neutropenia	77%
Anemia	79%
Leucopenia	77%
Linfopenia	68%
Niveles elevados de alanina transaminasa	51%
Niveles elevados de aspartato aminotransferasa	56%
Niveles elevados de creatinina	70%
Niveles elevados de lipasa	56%
Niveles elevados de fosfato alcalino	46%
Niveles elevados de ácido úrico	46%
Niveles elevados de amilasa	35%
Niveles elevados de bilirrubina	20%

Fuente: Schmid y Gore (2016).

**Tabla 10. Eventos adversos emergentes de tratamiento más frecuentes con Pazopanib versus Sunitinib.**

<b>Efecto Adverso</b>	<b>Pazopanib (n=554 pacientes) Resultados en porcentajes</b>	<b>Sunitinib (n=548 pacientes) Resultados en porcentajes</b>
Diarrea	65%	60%
Fatiga	55%	65%
Hipertensión	48%	40%
Náuseas	43%	45%
Disminución del apetito	40%	40%
Cambio en el color del pelo	32%	12%
Síndrome de mano y pie	32%	64%
Vómitos	33%	32%
Dolor abdominal	28%	27%
Disgeusia	22%	38%
Estomatitis	11%	29%
Inflamación de las mucosas	9%	28%
Hipotiroidismo	12%	24%
Reflujo Gastroesofágico	3%	10%

Fuente: Frampton (2017).

**Tabla 11. Eventos adversos a nivel de anormalidades de la química clínica notificados del Pazopanib versus Sunitinib.**

<b>Efecto Adverso</b>	<b>Pazopanib (n=554 pacientes) Resultados en porcentajes</b>	<b>Sunitinib (n=548 pacientes) Resultados en porcentajes</b>
Niveles elevados de alanina transaminasa	69%	67%
Niveles elevados de aspartato aminotransferasa	63%	19%
Hiperbilirrubinemia	38%	31%
Hipofosfatemia	39%	58%
Hiperglicemia	55%	53%
Hipoalbuminemia	35%	46%
Hiponatremia	38%	35%

Fuente: Frampton (2017).

**Tabla 12. Eventos adversos a nivel de anormalidades hematológicas notificadas del Pazopanib versus Sunitinib.**

<b>Efecto Adverso</b>	<b>Pazopanib (n=554 pacientes) Resultados en porcentajes</b>	<b>Placebo (n=548 pacientes) Resultados en porcentajes</b>
Leucopenia	42%	80%
Neutropenia	36%	69%
Trombocitopenia	42%	80%
Linfocitopenia	38%	59%
Anemia	30%	60%

Fuente: Frampton (2017).

Como último objetivo específico se indica la tolerabilidad del Sunitinib en comparación con el Pazopanib en el diagnóstico del cáncer renal de células claras. Como principal referencia en esta comparación se tiene el estudio llamado PISCES, en el cuál se compara el Sunitinib y el Pazopanib a nivel de tolerabilidad. Este estudio es doble ciego y cruzado, es decir ningún paciente tiene conocimiento de cuál medicamento está tomando. Ya que el Sunitinib mantiene mucho a los pacientes con fatiga, se hace una preferencia al Pazopanib ya que este maneja un nivel más disminuido de fatiga y del síndrome de manos y pies. Es por esto que el Pazopanib genera una mejor calidad general de vida, menos cambio en el sabor de la comida y se revela una preferencia de los pacientes hacia este medicamento. (Escudier *et al*, 2014)

La tolerabilidad entre ambos fármacos es un aspecto muy importante de reconocer en esta investigación, ya que al momento de que el afectado se sienta seguro, con confianza y tranquilo con el medicamento que se le está administrando, es cuando el fármaco va a ejercer su mejor efecto, esto ya que el paciente al tener menos efectos adversos, puede llevar, tener una mejor calidad de vida, y así va a preferir un medicamento sobre el otro y continuar con su respectivo ciclo de tratamiento.

## **CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

En el siguiente capítulo se inicia con el desarrollo de las conclusiones finales, las cuales se obtuvieron después de realizar la investigación. Seguidamente se hará referencia a las diferentes recomendaciones, las cuales podrán generar beneficios en un futuro, tanto a los profesionales en ciencias de la salud, como a los pacientes que son diagnosticados con cáncer renal de células claras y que están en tratamiento con Sunitinib o Pazopanib.

### **Conclusiones**

El Sunitinib y el Pazopanib son tratamientos de primera línea para el cáncer renal de células claras. Al estudiar su efectividad, se puede apreciar que ambos medicamentos son muy similares entre ellos en este aspecto. Por lo tanto, se concluye que cualquiera de los dos medicamentos puede ser administrado en pacientes con este tipo de patología que lo requiera, ya sea con un cáncer de células renales avanzado, con otro tipo de medicamento tratado anteriormente o con una progresión no muy grande de la enfermedad.

Se concluye que tanto el Sunitinib como el Pazopanib pueden llegar a presentar efectos adversos muy marcados en cada uno de los pacientes a los cuales se les administra este tipo de medicamentos. Al poder llegar a ser tóxico alguno de los dos fármacos, no se puede hacer una inclinación muy marcada de la preferencia a nivel de seguridad que pueden tener ambos medicamentos, es decir, ambos fármacos pueden llegar a presentar reacciones negativas que pueden comprometer la calidad de vida de los pacientes.

Se llega a la conclusión que el Pazopanib es un fármaco mejor tolerado que el Sunitinib, ya que este presenta menor fatiga y menor diarrea en los pacientes y estas dos son unas de las mayores razones por la cual los pacientes lo prefieren, ya que al tener menos efectos nocivos, los anima a obtener una mejor calidad de vida y a poder seguir realizando sus actividades diarias con completa normalidad. Por lo tanto se opta por preferir el Pazopanib ya que el paciente no va a tener que abandonar el tratamiento por un efecto muy tóxico que le pueda presentar el medicamento.

### **Recomendaciones**

Se recomienda a todos los farmacéuticos conocer muy bien acerca de los medicamentos oncológicos que se les administran a los pacientes con cáncer renal de células claras, ya que este tipo de fármacos pueden llegar a tener repercusiones grandes en la vida de los pacientes y es importante poder brindarles la ayuda y la información necesaria que ellos requieran en el momento en el cuál se les está tratando la enfermedad.

De igual manera se propone conocer la seguridad de ambos fármacos, Sunitinib y Pazopanib, esto para tener claro que tipo de reacciones negativas pueden presentar cada paciente y saber en qué momento el medicamento puede llegar a ser tóxico y tener que suspender el tratamiento. Se insta a reconocer con facilidad cuando el fármaco está siendo más riesgoso que beneficioso.

Se sugiere procurar administrar cada ciclo de los fármacos Sunitinib y Pazopanib, a los pacientes en el momento exacto en el cuál se les detectó la enfermedad, ya que así se puede

disminuir el tumor maligno y hasta eliminarlo del todo. Por lo tanto es importante detectar la patología y empezar el tratamiento de una vez.

Se aconseja a la Universidad, realizar charlas y simposios para dar a conocer más acerca de estos fármacos y promover la investigación de estos, ya que la información brindada a los estudiantes durante los diferentes cursos de la carrera sobre los tratamientos para el cáncer es muy escasa y limitada.

Se debe de advertir a todos los pacientes y a sus familiares sobre todos los efectos perjudiciales que pueden presentar este tipo de medicamentos, ya que es una forma más fácil de que estén al tanto siempre de los efectos indeseables que pueden provocar y así poder comprender y tener en cuenta que son muy importantes en el momento de la detección del cáncer, y que se necesita mucha adherencia de parte del paciente, así como el cuidado de los mismos.

Se encomienda mantener siempre una relación conjunta entre el médico oncológico y el farmacéutico para así poder brindar una terapia eficaz para cada uno de los pacientes y poder brindarles la información necesaria para que estos se sientan en confianza con la medicación que se les está administrando y así lograr una terapia eficaz para cada uno de ellos.

## REFERENCIAS

- Acosta, E., *et al.* (2015). Carcinoma de células renales: factores patológicos pronósticos, estadificación y clasificación histopatológica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.*; 53(4):454-65.
- Afriansyah, A., Rizal, A., Hamid, Mochtar, C y Umbas R. (2016). Targeted Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Acta Médica Indonesiana*. Vol 48. Number 4.
- American Cancer Society. (2017). *Cancer Facts and Figures*. Atlanta: American Cancer Society.
- Arvelo, F; Sojo, F y Cotte, C. (2015). Progresión tumoral y metástasis. Laboratorio de Cultivo de Tejidos y Biología de Tumores, Instituto de Biología Experimental, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.
- Bedke, J., *et al.* (2016) Systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol*. DOI 10.1007/s00345-016-1868-5.
- Bielski, L., Orlandi, A., Boquete, H. (2016). Inhibidores de tirosina cinasa y disfunción tiroidea. *Revista Argent Endocrinol Metab*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.raem.2016.07.001>
- Brunton, L., Katzung, B., Hernández, A. (2016) *Farmacología General*. Tomo II. México: McGraw-Hill Interamericana Editores S.A.

Cano, F., Chablé, F. (2015). Carcinoma renal de células claras: características morfológicas en una serie de casos del Hospital Médica Sur. *InvestMedSurMex*, 4, 189-194.

Ching, S. y Castro, J. (2013). Análisis de sobrevivencia de los pacientes con cáncer de células renales en tratamiento con sunitinib en la Caja Costarricense de Seguro Social en el periodo 2007 al primer semestre del 2012. *Waxapa* - Año 5, No. 9.

Drug Information Handbook, 25<sup>a</sup> ed. Hudson, Ohio, Wolters Kluwer Clinical Drug Data, Inc.; 2016: 1143-7.

Escudier, B., *et al.* (2014). Randomized, Controlled, Double-Blind, Cross-Over Trial Assessing Treatment Preference for Pazopanib Versus Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: PISCES Study. *Revista de Oncología Clínica*. Sociedad Americana de Oncología Clínica. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.8267

Frampton, J (2017). Pazopanib: a Review in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Targ Oncol* DOI 10.1007/s11523-017-0511-8.

GlaxoSmithKline. (14 Junio 2010). GlaxoSmithKline receives conditional marketing authorisation in the EU for Votrient® (pazopanib). Recopilado de <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/glaxosmithkline-receives-conditional-marketing-authorisation-in-the-eu-for-votrient-pazopanib/>

González, A. y Marijúan, C., (2013). Experiencia de uso en el tratamiento del cáncer renal en un hospital terciario. Facultad de farmacia Universidad Complutense, España.

- Haaland, B., Chopra, A., Acharyya, S., Fay, A y De Lima, G. (2014). Comparative effectiveness of approved first-line anti-angiogenic and molecularly targeted therapeutic agents in the treatment of good and intermediate risk metastatic clear cell renal cell carcinoma.. *BMC Cancer*, 14:592
- Hainsworth, J., Rubin, M., Arrowsmith, E., Khatcheressian, J., Crane, E., Franco, L. (2013) Pazopanib as Second-Line Treatment After Sunitinib or Bevacizumab in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma: A Sarah Cannon Oncology Research Consortium Phase II Trial. *Clinical Genitourinary Cancer*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2013.04.006>
- Hernandez, R. (2010). Fundamentos moleculares de la enfermedad von Hippel-Lindau. *Rev Cubana Invest Bioméd*. Vol. 29. N.2. 262-273.
- López, J., Ugalde, A., Zhou, M. (2008). Carcinomas renales con células claras. *Rev Esp Patol*. Vol 41. N. 3. 169-182
- Michael, J., Sircar, S. (2012). Fisiología humana. Editorial El Manual Moderno. pp. 352-363.
- Motzer, R. *et al* (2013) Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*. DOI: 10.1056/NEJMoa1303989. 369:722-31.
- Motzer, R., *et al* (2016). Phase II trial of second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma (RECORD-4). doi:10.1093/annonc/mdv612. 441–448.
- Motzer, R., Escudier, B., Gannon, A y Fligin, R. (2017). Sunitinib: Ten Years of Successful Clinical Use and Study in Advanced Renal Cell Carcinoma. *The Oncologist*. 22:41–52.

Noronha, V., Joshi, A., Bakshi, G. , Tongaonkar, H y Prabhash, K. (2016) Current evidence and the evolving role of sunitinib in the management of renal cell carcinoma. Indian Journal of Cancer. Vol. 53. Issue 1.

Novartis. (2017). Hidrocloruro de pazopanib, comprimidos. (PDF). Documento: T2017-66

Novartis. (02 de Marzo del 2015). Novartis anuncia la finalización de las transacciones con Glaxo Smith Kline (GSK). Recopilado de: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-announces-completion-transactions-gsk>

Pfizer. (2017). Malato de sunitinib, capsulas. (PDF). Documento: SPC EMEA/H/C/000687.

Powles, T., *et al.* (2013). An indirect comparison of the toxicity of sunitinib and pazopanib in metastatic clear cell renal cáncer. European Journal of Cancer. 48, 3171–3176.

Quiroga, W., Fernandez F., Citarella, D., Rangel, J., Estrada, A y Darío, I. (2016). Guía de manejo del carcinoma de células renales. Revista Urología de Colombia. 25(2):169-189

Rautiola, J., Donskov, F., Peltola, K., Joensuu, H y Bono, P. (2016) Sunitinib-induced hypertension, neutropaenia and thrombocytopaenia as predictors of good prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma. BJU Int 2016; 117: 110–117.

Real Academia Española. (2014). Versión Electrónica. Recopilado de: <http://dle.rae.es/?id=EOjKmrl>

Ruiz, T. (2014). Estudio farmacoeconómico de pazopanib y sunitinib en el tratamiento del cáncer renal. Tesis para obtener un título de químico farmacéutico biológico. Universidad Autónoma del Estado de México. México.

- Schmid T. y Gore M. (2016). Sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Therapeutic Advances in Urology*. DOI: 10.1177/ 1756287216663979
- Sejnauil, J., Casasfranco, D., Ossa, J., Serrano, C., Gutiérrez A.. (2011). Correlación entre tamaño, grado nuclear y supervivencia en el cáncer renal de células claras. *Urología Colombiana*, XX, 13-20.
- Springer, P., Suarez, B. Figueredo, O., Torres, L. (2017). Caracterización histológica del carcinoma de células renales. *Arch Med Camagüey*, 21 (4), 452-460.
- Sun, M., Larcher, A y Karakiewicz, P. (2014). Optimal first-line and second-line treatments for metastatic renal cell carcinoma: current evidence. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 7: 401–407
- Zustovich, F., Lombardi, G., Nicoletto, O., Pastorelli, D. (2012). Second-line therapy for refractory renal-cell carcinoma. DOI:10.1016/j.critrevonc.2011.08.008