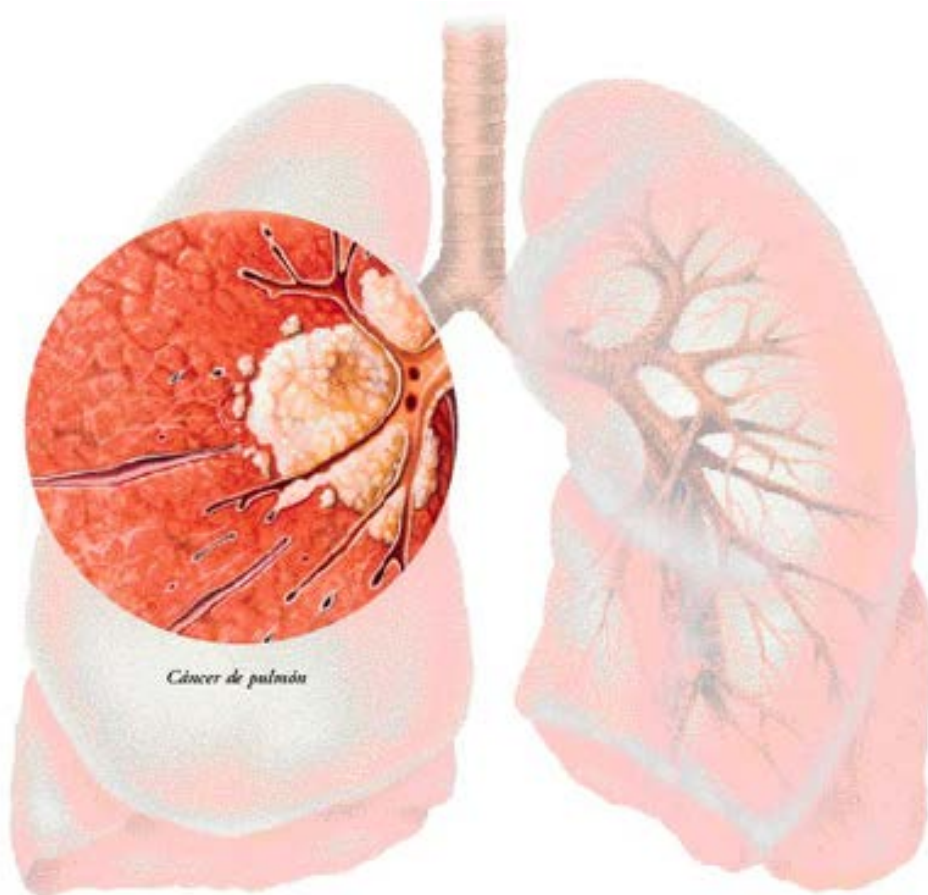


SEGUIMIENTO TERAPEUTICO DEL PACIENTE CON CANCER DE PULMON NO MICROCITICO EN TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA (ITC)



Seguimiento terapéutico del paciente con cáncer de pulmón en tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa (ITC)

Beatriz Arauzo Gimeno

Trabajo Fin de Grado. Experimental.

Grado en Farmacia

Area de Prácticas Tuteladas

Hospital Universitario Virgen de la Macarena

Tutores: Jesús Sánchez Bursón y José Antonio Marcos Rodríguez



Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.

Sevilla, 5 de Julio de 2016

RESUMEN

Aproximadamente, el 85% de los cánceres de pulmón diagnosticados, son de tipo no microcítico, siendo el subtipo adenocarcinoma el más frecuente.

Los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) son fármacos orales cuyo uso ha supuesto una nueva alternativa al tratamiento intravenoso empleado hasta el momento para este tipo de cáncer. Estos fármacos han generado ciertas ventajas para el paciente oncológico como puede ser un tratamiento más selectivo y específico, una mayor comodidad en la administración y posología o reacciones adversas más manejables. Sin embargo, la administración oral conlleva un menor control del paciente y una alteración en la adherencia al tratamiento.

El objetivo de este estudio es valorar las interacciones que se pueden dar con el tratamiento domiciliario, las reacciones adversas presentadas y la adherencia a los ITC. Para ello, se han estudiado 18 pacientes mediante la realización de 3 subestudios simultáneos. Los datos para el estudio fueron recogidos de la base de datos (Diraya®) y del módulo de pacientes externos del programa Landtool® del Hospital Universitario Virgen de la Macarena.

La adherencia mostrada por todos los pacientes fue aproximadamente del 100%. Las interacciones detectadas fueron principalmente con fármacos pertenecientes al grupo A (sistema digestivo y metabolismo). Respecto a la seguridad, entre las reacciones adversas más frecuentes encontramos: acné, diarreas y edemas. La mayoría fueron leves y solo en 3 ocasiones fue necesaria la paralización del tratamiento.

El número de pacientes incluidos fue reducido por lo que el estudio presenta ciertas limitaciones. Se puede concluir que, la adherencia es buena, tanto por la comodidad de la posología como por la preocupación ante un progreso de la enfermedad. Las interacciones detectadas fueron moderadas, pero estas pueden ser evitadas si el tratamiento antineoplásico es administrado correctamente. Por último, las reacciones adversas fueron en su mayoría leves por lo que no provocaron un empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: Cáncer de pulmón no microcítico, Inhibidores tirosina cinasa, adherencia, seguridad, interacciones.

INDICE

RELACION DE ABREVIATURAS	5
INTRODUCCION	6
1. Cáncer	6
2. Biología molecular del cáncer	6
2.1 Receptor transmembrana tirosina cinasa	7
2.2 Importancia clínica de la mutación EGFR y el reordenamiento de ALK	8
3. Cáncer de pulmón	8
3.1 Variedades histológicas del cáncer de pulmón	9
3.2 Incidencia, pronóstico y esperanza de vida, factores de riesgo	9
3.3 Diagnostico	10
3.4 Tratamiento del cáncer de pulmón	12
4. Avances en la terapia antitumoral: antineoplásicos orales	13
4.1 Terapias dirigidas: inhibidores de la tirosina cinasa (ITC)	13
5. Adherencia al tratamiento con ITC en el paciente oncológico	15
5.1 Administración y posología	15
6. Interacciones en el paciente oncológico. Tipos de interacción	16
6.1 Propiedades farmacocinéticas de los ITC	16
7. Seguridad en el paciente oncológico. Reacciones adversas	17
7.1 Reacciones adversas más frecuentes de los ITC según Ficha Técnica	17
7.2 Importancia clínica de la aparición de las reacciones adversas	18
8. Tiempo en tratamiento hasta febrero de 2016	18
8.1 Estudios realizados para la evaluación de los ITC	18
OBJETIVOS	19
1. Objetivo principal	19
2. Objetivos específicos	19
MATERIAL Y MÉTODOS	19
1. Diseño del estudio	19
2. Población de estudio: criterios de inclusión y de exclusión	20
3. Ámbito y población de estudio	20
4. Variables del estudio	20
4.1 Demográficas	20
4.2 Perfil clínico del paciente	20
4.3 Estudio de interacciones	21
4.4 Estudio de adherencia	21
4.5 Estudio de seguridad	21
5. Metodología	21
RESULTADOS	23
1. Características de la población de estudio	23
2. Estudio de interacciones	25
2.1 Número de tratamientos domiciliarios	25
2.2 Número de interacciones detectadas	25
2.3 Análisis de las interacciones detectadas	25
2.4 Soluciones a las interacciones detectadas	26
3. Estudio de adherencia	26

3.1 Registro de adherencia	26
3.2 Encuesta de adherencia	27
4. Estudio de seguridad	28
4.1 Número de reacciones adversas presentadas	28
4.2 Clasificación de las reacciones adversas presentadas	28
4.3 Soluciones a las reacciones adversas presentadas	30
4.4 Consecuencias en el tratamiento debido a las reacciones adversas	30
5. Tiempo de tratamiento hasta la fecha	31
DISCUSION	32
CONCLUSION	35
BIBLIOGRAFIA	36
ANEXO I	40
INDICE DE FIGURAS	
Figura 1. Seis características que presentan las células tumorales	6
Figura 2. Estimación del rango de incidencia de cáncer de pulmón a nivel mundial dividido por sexos en el año 2012	10
Figura 3. Distribución de los pacientes según ITC administrado	23
Figura 4. % de fármacos con mayor número de interacciones al ser administrados de manera conjunta con los ITC	25
Figura 5. Comparación del % de adherencia al tratamiento oral entre los tres ITC estudiados	26
Figura 6. % de las distintas reacciones adversas provocadas por los 3 ITC, clasificadas según el sistema orgánico alterado	28
INDICE DE TABLAS	
Tabla 1. Clasificación TNM del cáncer de pulmón	11
Tabla 2. Características de los pacientes según el ITC empleado como tratamiento	24
Tabla 3. Encuesta de adherencia realizada a los pacientes del estudio y resultados obtenidos	27
Tabla 4. % de reacciones adversas en función del ITC empleado como tratamiento	29

RELACIÓN ABREVIATURAS

ACS	American Cancer Society (Sociedad Americana del Cáncer)
AEMPS	Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ALK	Anaplastic lymphoma kinase (Cinasa del Linfoma Anaplástico)
ATC	Código o sistema de clasificación anatómica, terapéutica, química
CIMA	Centro de investigación médica aplicada
CCTAE	Common Terminology Criteria for Adverse events (Criterio común de toxicidad de efectos adversos)
CPCP	Cáncer de pulmón de células pequeñas
CPNM	Cáncer de pulmón no microcítico
CYP	Citocromo P
EGFR	Epidermal growth factor receptor (Receptor del factor de crecimiento epidérmico)
EMA	European Medicines Agency (Agencia Europea del Medicamento)
IF	Interacción farmacológica
ITC	Inhibidores tirosina cinasa
NIH	National Institutes of Health (Instituto Nacional de la Salud)
OMS	Organización Mundial de la Salud
RAMs	Reacción adversa al medicamento
SEFH	Sociedad Española Farmacia Hospitalaria
SEOM	Sociedad Española de Oncología médica
SPL	Supervivencia Libre de Progresión
TC	Tirosina cinasa

INTRODUCCION

1. Cáncer

El cáncer es una enfermedad genética compleja en la que ocurren una serie de procesos progresivos hasta dar lugar a la transformación definitiva de la célula normal hacia la célula tumoral. La célula tumoral se divide de forma progresiva, acelerada y sin límite al haber perdido una de las características fundamentales que tienen las células normales, la muerte celular programada (apoptosis). Este aumento progresivo del conjunto de células tumorales se llama proliferación. Conforme el tumor va progresando, las células hijas se van diferenciando cada vez más y adquiriendo transformaciones genéticas que aumentan el potencial maligno. Además, empiezan a surgir otros procesos como la extensión local y la infiltración de los microvasos sanguíneos y linfáticos, que finalmente producirá la invasión de ganglios linfáticos, torrente sanguíneo y colonización de otros órganos, que es lo que se denomina metástasis a distancia (SEOM, 2015).

2. Biología molecular del cáncer de pulmón

Las células cancerosas presentan una tasa de mutación muy superior al resto de células del organismo: muestran inestabilidad genética. Estas mutaciones les van a proporcionar cierta ventaja frente al resto de células del organismo, van a ser capaces de evitar los sistemas de control y reparación de daños en el material genético que tienen las células eucariotas entre otras características (Figura 1). La alta tasa de mutaciones en las células dificulta la identificación de aquellas que son claves en el desarrollo del tumor. Los genes centrales del comportamiento del cáncer se pueden dividir en: genes supresores de tumores y protooncogenes (De Castro y cols., 2010). Los protooncogenes, son genes que se encargan de codificar proteínas, estimulando el ciclo celular y/o inhibiendo la apoptosis. A las formas

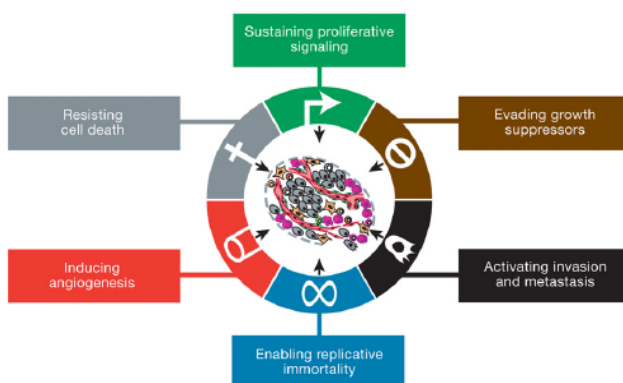


Figura 1. – Seis características que presentan las células tumorales (Hanahan y Weinberg, 2011)

mutadas de los protooncogenes implicadas en el cáncer se les denomina oncogén. Dentro de este grupo podemos destacar los factores de crecimiento y más concretamente el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (BioCáncer, 2010).

2.1 Receptor transmembrana tirosina cinasa

Los receptores tirosina cinasa están constituidos por un dominio citoplasmático, uno transmembrana y un dominio extracelular donde normalmente se une el ligando. En ausencia del ligando el receptor se halla en estado monomérico y sin actividad enzimática. En presencia del ligando, estos receptores se dimerizan y se produce una fosforilación dando como resultado residuos tirosina cinasa que desencadenan toda la vía de señalización. Los receptores tirosina cinasa pueden encontrarse en estado basal formando dímeros o tetrámeros.

Ambos estados, requieren la presencia de un ligando para llevar a cabo su autofosforilación ya que esta unión es lo que provoca el cambio conformacional en el receptor, necesario para iniciar la actividad enzimática. La presencia de mutaciones en el dominio extracelular, puede hacer que estos receptores dimericen en ausencia de ligando, de manera que se produce una activación continua de la vía. Del mismo modo puede ocurrir en mutaciones que se den en los dominios transmembrana o citoplasmático (BioCancer, 2010).

2.1.1 EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico

EGFR es un receptor perteneciente a la familia ErbB de los receptores transmembrana tirosina cinasa. La familia EGFR/ErbB de receptores tirosina cinasa juega un papel fundamental en la proliferación, diferenciación y apoptosis de las células. Por lo que representan un objetivo válido para la prevención de la metástasis y crecimiento del tumor (Peters y cols., 2014). Las mutaciones dan lugar a un incremento de la actividad del factor de crecimiento provocando cambios conformacionales que convierten la célula mutada en “adicta” a las señales EGFR. Entre las mutaciones más frecuentes (entorno al 85 – 90%) encontramos las deleciones en los nucleótidos del exón 19 y mutaciones puntuales en el exón 21 (L858R). Hay otras menos conocidas en los exones 18 y 20 (Gómez y cols., 2012).

Las mutaciones que se producen en EGFR tienen un papel fundamental en la generación de tumores (especialmente de pulmón), además de generar una mayor resistencia a fármacos y una mayor probabilidad de desarrollar metástasis (Li y cols., 2015).

2.1.2. ALK: cinasa del linfoma anaplástico

ALK es una proteína transmembrana que está formada por un dominio extracelular con un péptido señal animoterminal, un dominio intracelular que acoge el lugar de unión para el sustrato del receptor de la insulina y un dominio carboxiterminal. Recientemente se ha observado que en varios tumores como en el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) se activa la señalización de ALK mediante la fusión del gen ALK con diferentes parejas, dando

lugar a proteínas que activan el dominio cinasa de ALK. De forma equivalente a las mutaciones producidas en EGFR, los reordenamientos de ALK originan una actividad tirosina cinasa constante constituyendo otro ejemplo de “adicción oncogénica” (Gómez y cols., 2012).

Se ha visto que un reordenamiento en el gen ALK puede estar expresado en un 3 – 7% de los pacientes diagnosticados de CPNM con subtipo adenocarcinoma, siendo más común en pacientes jóvenes, con escasa o nula historia de tabaquismo y de género femenino (Sullivan y Planchard, 2016).

2.2 Importancia clínica de la mutación de EGFR y el reordenamiento de ALK

La identificación clínica de múltiples mutaciones en EGFR y del reordenamiento de ALK ha permitido entender mejor la patología del CPNM. Se tiene depositada la esperanza en la ampliación de los conocimientos sobre estas lesiones genéticas, de manera que puedan ser utilizados para mejorar la calidad de vida de los pacientes gracias a la administración de un tratamiento más específico (Pao y Girard, 2011).

Es por esto, que la decisión de qué biomarcadores y en qué subgrupo de pacientes deben ser analizados es clave. Además, debe hacerse en un tiempo adecuado ya que el primer tratamiento es el que proporciona más posibilidades de supervivencia. Aunque existen distintas alteraciones relacionadas con EGFR, solo la presencia de mutaciones del gen se considera hoy en día un factor predictivo de eficacia al tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) de EGFR (ITC – EGFR). Del mismo modo ocurre con la presencia de reordenamientos en ALK. La presencia de reordenamientos de ALK no suele coexistir con otras mutaciones como las de EGFR (Gómez y cols., 2012).

Colectivamente, los estudios muestran que la identificación molecular de mutaciones conduce a demostrar la complejidad del CPNM y realza la necesidad de dirigirse hacia una clasificación molecular de estos tumores. Es de esperar, que este nuevo enfoque pueda conducir a terapias dirigidas que den mejores resultados como los ITC (Pao y Girard, 2011).

3. Cáncer de pulmón

El proceso del cáncer de pulmón es similar al de otros tipos de cáncer. La célula normal que se transforma en la célula tumoral se encuentra en el epitelio que reviste todo el árbol respiratorio, desde la tráquea hasta el bronquiolo terminal más fino, englobando también las células que se encuentran en los alvéolos pulmonares (SEOM, 2015).

3.1 Variedades histológicas del cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón se puede dividir en dos grandes grupos por sus características histológicas: a). Carcinoma de pulmón de células pequeñas (CPCP), que representa alrededor del 15% del total de cánceres de pulmón, b). Carcinoma de pulmón de células no pequeñas o no microcíticas (CPCNP o CPNM) que comprende el 85% restante (Alberola y Juan, 2015).

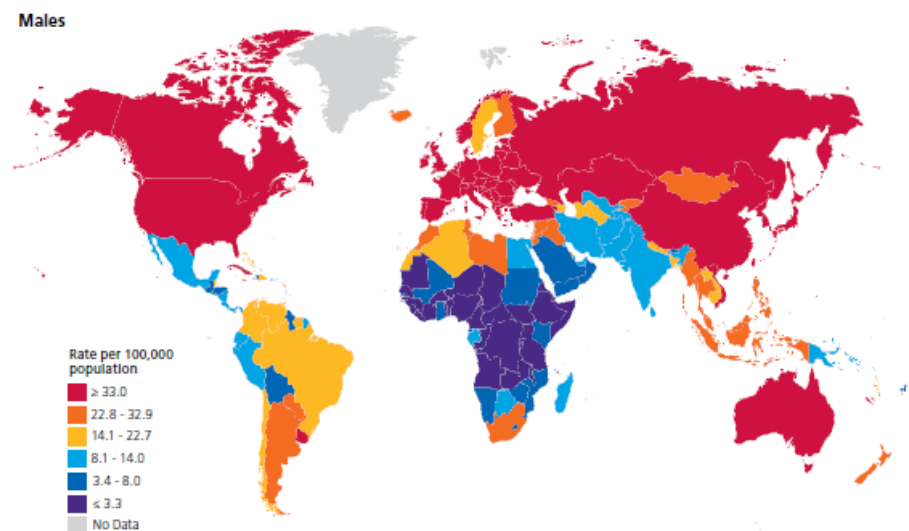
3.1.1 Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Los principales tipos histológicos de CPNM son: 1). Carcinoma epidermoide: suele originarse en los bronquios proximales y suele estar localizado. 2). Adenocarcinoma: se origina en el epitelio alveolar o en las glándulas mucosas de los bronquios, por lo que suele localizarse en zonas periféricas. Es frecuente la aparición metastásica incluso en ausencia de síntomas clínicos. Es muy frecuente en fumadores, aunque también podemos encontrar un subgrupo de adenocarcinomas que se presenta en pacientes no fumadores, especialmente en mujeres, donde posiblemente este influyendo vías alternativas de señalización como EGFR o fenómenos hormonales. 3). Carcinoma macrocítico: es el menos frecuente y en la mayoría de los casos se diagnostica por un criterio de exclusión (De Castro y cols., 2010).

3.2 Incidencia, pronóstico y esperanza de vida, factores de riesgo

3.2.1. Incidencia: problema de salud

El cáncer de pulmón es la causa más común de muerte por cáncer en el mundo (1.3 millones de muertes al año). Se estimó que fue responsable de cerca de 1 de cada 5 muertes en 2012 (Sullivan y Planchard, 2016). El cáncer de pulmón constituye la primera causa de muerte en varones y la tercera en mujeres en los países de la Unión Europea. El 85 – 90% de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón mueren a causa del tumor. A pesar de las campañas de prevención, su incidencia global se incrementa un 0,5% anualmente (Alberola y Juan, 2015). Podemos observar en la Figura 2 la incidencia del cáncer de pulmón a nivel global dividido por sexo en el año 2012.



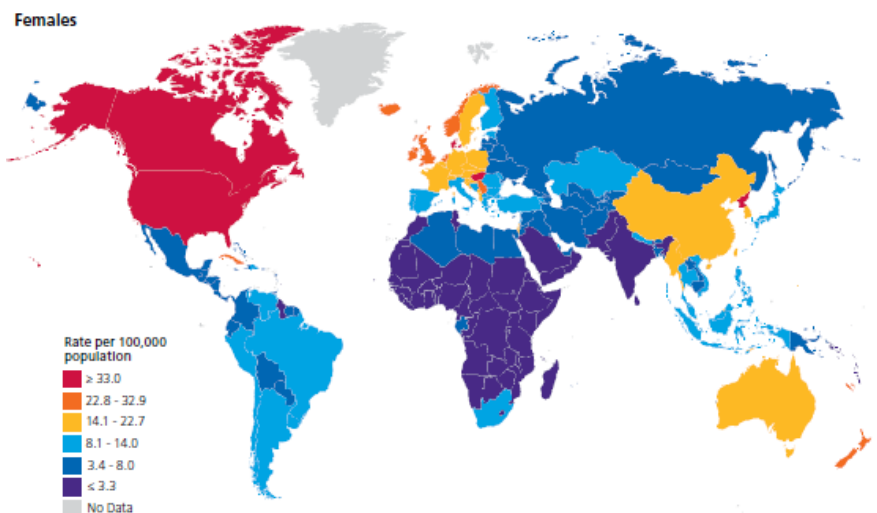


Figura 2. – Estimación del rango de incidencia de cáncer de pulmón a nivel mundial dividido por sexos en el año 2012. (American Cancer Society (ACS), 2015)

3.2.2. Pronóstico y esperanza de vida

La mortalidad a los cinco años de su presentación está situada en torno al 85 – 90%. De cada 100 nuevos casos de cáncer de pulmón, 80 serán inoperables y 20 serán susceptibles de tratamiento quirúrgico. Sin embargo, solo 5 de cada 10 sobrevivirán a los cinco años (De Castro y cols., 2010).

En torno al 85% de todos los cánceres de pulmón detectados son categorizados como CPNM, los cuales más de la mitad son diagnosticados en estados ya avanzados, por lo que el tiempo de supervivencia es aproximadamente de 8 meses. Esto hace que en el 80 – 90% de los casos la mortalidad este asociada a la metástasis, siendo una de las más comunes la metástasis ósea, dentro de esta, el órgano diana más frecuente es la columna vertebral, lo que provoca consecuencias aún más graves en los pacientes respecto a la recuperación y a la calidad de vida (Li y col., 2015).

Por tanto, una detección a tiempo de los riesgos individuales es muy importante ya que puede prevenir, interrumpir o retrasar el avance de la enfermedad (Molina y col., 2008).

3.2.3 Factores de riesgo

La relación entre el cáncer de pulmón y el tabaco es incuestionable. Más del 85% de los cánceres de pulmón son diagnosticados en fumadores a causa del tabaco, mientras que en no fumadores es aproximadamente un 12 – 15% del total, frecuentemente producidos por la exposición a sustancias químicas como asbestos, gas radón o factores genéticos (Daga y col., 2015).

3.3 Diagnóstico

Los síntomas de alarma son: tos durante al menos 6 semanas, expectoración hemoptoica y disnea. Estos síntomas provocan una disminución de la calidad de vida. Con frecuencia, el

diagnóstico se hace con la enfermedad ya avanzada con síntomas atribuidos a las metástasis en diferentes órganos (Alberola y Juan, 2015). Los lugares más frecuentes de metástasis además de la ósea ya comentada anteriormente son: glándula suprarrenal, hígado, cerebro y el otro pulmón (Instituto Nacional de la Salud (NIH), 2013).

3.3.1 Estadificación

El estadio hace referencia a la extensión del cáncer. El sistema TNM describe el tamaño (T) del tumor original (primario), si las células cancerosas se han propagado del tumor primario y han invadido los nódulos linfáticos cercanos (N) y si se han propagado a otras partes del cuerpo, metástasis (M) (NIH, 2015).

Cada estadio utiliza números que son usados para categorizar el cáncer más específicamente, en la Tabla 1 queda recogida la clasificación de manera resumida (NIH, 2015).

Tabla 1. – Clasificación TNM del cáncer de pulmón (NHI, 2015)

Clasificación TNM del cáncer de pulmón				
	N0	N1	N2	N3
T1 (≤2cm)	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (>2cm≤3cm)	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (>3cm≤5cm)	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 (>5cm<7cm)	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3 (invasión directa)	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 (nódulos en el mismo lóbulo)	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (extensión)	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (nódulos ipsilaterales)	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a (efusión pleural)	IV	IV	IV	IV
M1a (nódulos contralaterales)	IV	IV	IV	IV
M1b (metástasis a distancia)	IV	IV	IV	IV

3.4. Tratamiento del cáncer de pulmón

El tratamiento para el cáncer de pulmón consiste en cirugía, quimioterapia estándar y radioterapia, de manera individual o en combinación (Daga y col., 2015)

3.4.1 Cirugía

El tratamiento del CPNM está basado en la cirugía cuando la enfermedad está limitada al pulmón, lo que corresponde a los estadios IA, IB, IIA, IIB y un pequeño subgrupo de los IIIA.

La cirugía constituye la principal opción de tratamiento curativo del CPNM, convirtiéndose por tanto, en una opción consistente y de éxito. Para que esta opción sea adecuada, el tumor debe ser completamente extraíble y el paciente debe ser apto para la intervención (De Castro y cols., 2010).

3.4.2 Radioterapia

La radioterapia consiste en la utilización de rayos de alta energía (por ejemplo, rayos X) o partículas para destruir las células cancerosas. El uso de la radioterapia va a depender mucho del estadio en el que se encuentre el CPNM y de otros factores individuales. Se emplea principalmente para reducir el tamaño del tumor, antes o después de la cirugía, de manera individual o en combinación con la quimioterapia, para tratar una sola área de propagación del cáncer, como un tumor en el cerebro o una glándula suprarrenal o para aliviar los síntomas del CPNM tales como tos, disnea, disfagia... (ACS, 2016).

3.4.3 Quimioterapia estándar

La quimioterapia es el principal tratamiento médico para el CPNM, preferentemente en los estadios iniciales de la enfermedad, donde se puede conseguir un mayor beneficio. Los dobletes con platino, cisplatino o carboplatino asociados a otro agente de tercera generación (gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel o docetaxel) es el esquema quimioterápico habitualmente empleado en cualquiera de las etapas de la enfermedad (De Castro y cols., 2010).

En los estadios IV la quimioterapia está basada en un doblete de platino más uno de los fármacos de tercera generación. Recientemente se ha propuesto un doblete de cisplatino con pemetrexed, especialmente en pacientes con CPNM de tipo epidermoide (De Castro y cols., 2010).

Las recomendaciones recientes para el tratamiento de la quimioterapia en pacientes con CPNM avanzado es de cuatro ciclos si existe estabilización y pueden llegar pero no deben nunca superar los seis ciclos, ya que dar más ciclos no suponen una mejora de la supervivencia pero sin embargo, si producen un mayor riesgo de toxicidad junto con un empeoramiento de la calidad de vida (Chen y cols., 2013).

Aquellos pacientes que tras un tratamiento de primera línea tienen un progreso de la enfermedad pero a pesar de ello mantienen un buen estado general, serían susceptibles de un

nuevo tratamiento de segunda línea. Dentro de esa segunda línea, encontramos una monoterapia con citostáticos como docetaxel o pemetrexed o el uso de terapia dirigida, como Erlotinib, Gefitinib o Crizotinib pertenecientes al grupo de los ITC (De Castro y cols., 2010).

Los pacientes que presentan una mayor probabilidad de responder al tratamiento son aquellos que respondieron de manera adecuada a una primera línea y que presentaron una progresión tardía de la enfermedad (De Castro y cols., 2010).

4. Avances en la terapia antitumoral: antineoplásicos orales

Actualmente, gran parte de la investigación se dirige a buscar alternativas terapéuticas menos tóxicas y esto ha conducido al desarrollo de las llamadas terapias dirigidas a vías moleculares (Alberola y Juan, 2015).

Esto es lo que ha llevado a que el tratamiento contra el cáncer haya ido evolucionando poco a poco en los últimos años creando fármacos orales que suponen una exposición continua del cuerpo al antineoplásico diferenciándose de la quimioterapia empleada hasta el momento (Riechelmann y cols., 2007).

Los pacientes con CPNM suelen tener prescrita gran cantidad de fármacos como tratamiento domiciliario, por lo que es importante estudiar las posibles interacciones que se puedan dar entre los tratamientos y prevenir de esta manera la aparición de reacciones adversas y/o falta de eficacia. Esto es debido a que, una exposición continua del organismo al fármaco supone una mayor probabilidad de presentar reacciones adversas y una mayor cantidad de interacciones tanto farmacodinámicas como farmacocinéticas con el tratamiento domiciliario (Riechelmann y cols., 2007).

4.1 Terapias dirigidas: Inhibidores de la tirosina cinasa (ITC)

El desarrollo de la terapia dirigida en el cáncer ha introducido una nueva era de investigación clínica con prometedores resultados. La posibilidad de aumentar la supervivencia en pacientes con CPNM incluye combinaciones de la terapia estándar además de un tratamiento con un enfoque más individualizado basado en marcadores tisulares (Schaake y cols., 2012). Estos agentes terapéuticos están dirigidos contra subgrupos moleculares que albergan mutaciones (EGFR) o reordenamientos (ALK). Las terapias dirigidas son hoy en día preferidas frente al tratamiento intravenoso ya que las moléculas de fármaco actúan directamente sobre el tumor, dando lugar a un aumento de la calidad de vida y generando una menor toxicidad en los tejidos sanos (Daga y cols., 2015).

En este nuevo grupo de fármacos encontramos los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) que han supuesto un avance para el tratamiento oncológico. Por un lado, porque están dirigidos hacia receptores específicos que se encuentran mutados en las células tumorales y por otro, por su administración oral.

Los ITC pueden ralentizar el crecimiento del tumor e inducir respuestas objetivas en un subgrupo de pacientes dependiendo de las características clínicas y los parámetros moleculares individuales (Schaake y cols., 2012).

Erlotinib, Gefitinib y Crizotinib son tres fármacos pertenecientes a los ITC autorizados para el tratamiento del CPNM. Erlotinib fue el primero que se autorizó su comercialización en el año 2005, seguido por Gefitinib en 2009 y por último Crizotinib en el año 2012 (AEMPS, WC500033994, 2010; AEMPS, WC500036358, 2014; AEMPS, WC500134759, 2015).

4.1.1 Mecanismo de acción

Erlotinib: Es un inhibidor de EGFR. Inhibe potentemente la fosforilación intracelular del EGFR: éste se expresa en la superficie de las células normales y cancerosas. La inhibición de la fosfotirosina del EGFR da lugar a que la célula quede en fase de equilibrio y/o conduce a la muerte celular. Las mutaciones pueden conducir a la activación constitutiva de rutas de señalización antiapoptóticas y de proliferación. La potente efectividad de Erlotinib para bloquear la señal mediada por el EGFR en tumores con mutación positiva del EGFR se atribuye a la estrecha unión de Erlotinib al lugar de unión del ATP en el dominio cinasa mutado del EGFR. Debido al bloqueo de la cascada de señales por debajo del receptor, se detiene la proliferación celular y se induce la muerte celular a través de la ruta intrínseca de apoptosis (AEMPS, WC500033994, 2010).

Gefitinib: Es una molécula pequeña que inhibe de manera selectiva la tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibiendo de este modo el proceso de crecimiento celular y la proliferación de células normales y cancerígenas. La mutación activadora de EGFR (EGFR+) en una célula cancerígena es un factor importante en el aumento del crecimiento de la célula tumoral, en el bloqueo de la apoptosis, en el aumento de la producción de factores angiogénicos y para facilitar los procesos de metástasis. Gefitinib es efectivo para los pacientes con tumores con mutaciones activadoras del dominio de la tirosina cinasa del EGFR (AEMPS, WC500036358, 2014).

Crizotinib: Es una molécula pequeña que inhibe selectivamente el receptor tirosina – cinasa y sus variantes oncogénicas, es decir, eventos de fusión de ALK y mutaciones seleccionadas de

ALK. Ha demostrado una actividad inhibitoria del crecimiento de manera potente y selectiva, e induce la apoptosis de líneas celulares tumorales que muestran acontecimientos de fusión ALK (AEMPS, WC500134759, 2015).

5. Adherencia al tratamiento con ITC en el paciente oncológico

Si se compara la quimioterapia intravenosa con la quimioterapia oral se encuentran múltiples ventajas para el paciente. Como son la comodidad en la administración y la mejora potencial en la calidad de vida del paciente. Pero es más difícil controlar la adherencia. Principalmente porque en estos tratamientos orales la responsabilidad del cumplimiento terapéutico recae sobre el paciente. La OMS (Organización Mundial de la Salud) define adherencia como la “extensión en la que el comportamiento de una persona, tomando medicación, siguiendo una dieta y/o realizando cambios en el estilo de vida, se corresponde con las recomendaciones del profesional de salud” (Olivera – Fernandez y cols., 2014).

La adherencia terapéutica no hace referencia a una sola conducta, sino a un conjunto de conductas, entre las que se incluyen: aceptar y participar activamente de un plan o programa de tratamiento, poner en práctica de manera continua las indicaciones, evitar comportamientos de riesgo e incorporar al estilo de vida, conductas saludables; estas conductas se desarrollan básicamente a partir de la interacción del enfermo y el grupo médico (Alvarado – Aguilar y cols., 2011).

Los ITC son un tratamiento oral para el CPNM, por lo que entender el uso actual de la medicación es esencial para optimizar las condiciones del tratamiento. Por lo tanto es necesario entender los problemas que presentan los pacientes a la hora de hacer uso de este tratamiento y conseguir de esta manera el óptimo beneficio clínico (Timmers y cols., 2015).

5.1. Administración y posología

Los ITC son un tratamiento oral, por lo que la vía de administración y la posología es completamente distinta a la terapéutica empleada hasta el momento. La posología recomendada de Erlotinib es de 150 mg una vez al día una hora antes o dos después de la ingesta de alimentos (AEMPS, WC500033994, 2010). En el caso de Gefitinib es de un comprimido por 250 mg una vez al día (AEMPS, WC500036358, 2014). La pauta posológica recomendada de Crizotinib es de 250 mg dos veces al día (500 mg) administrado de manera continua (AEMPS, WC500134759, 2015).

6. Interacciones farmacológicas en el paciente oncológico. Tipos de interacciones

Las interacciones en el paciente oncológico en tratamiento con un ITC son un factor a tener en cuenta ya que la exposición al fármaco es generalmente continua. Los pacientes oncológicos, en muchos casos suelen ser pacientes pluripatológicos, circunstancia que hace que se encuentren polimedicados y por tanto, que posean un elevado número de fármacos como tratamiento domiciliario.

Podemos encontrar dos tipos: a). Interacciones farmacodinámicas, las cuales resultan de la administración conjunta de dos fármacos que tengan similar mecanismo de acción (en estos casos, se puede producir un sinergismo, una adición o un antagonismo). b). Interacciones farmacocinéticas, las cuales tienen lugar cuando un fármaco ve alterada su absorción, distribución, metabolismo o excreción por la acción de otro fármaco (Riechelmann y cols., 2007).

Las que más preocupan son aquellas que pueden poner en peligro la vida del paciente ya sea por fracaso terapéutico o por toxicidad. La frecuencia con que aparecen y la intensidad del efecto adverso van a determinar la importancia clínica de la interacción (Girona, 2012).

6.1 Propiedades farmacocinéticas de los ITC

La absorción oral de los ITC es moderadamente lenta con una importante variabilidad inter- e intra- individual a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. Los ITC tienen la característica de tener una amplia distribución en los tejidos y una unión a proteínas plasmáticas de moderada a alta. Los ITC se someten a un elevado metabolismo hepático predominantemente por el citocromo P (CYP) 450 dependiente de enzimas (Peters y cols., 2014).

En los fumadores las enzimas del citocromo se encuentran inducidas, fundamentalmente el CYP1A1/1A2, por lo que esto va a tener influencia en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fármacos que se metabolizan a través de estas enzimas. Todos son excretados en mayor o menor medida a través de las heces (Peters y cols., 2014).

Erlotinib: Presenta unas características de absorción aproximadamente del 60%, sin embargo la comida aumenta la biodisponibilidad desde un 60% hasta un 100%, por lo que debe ser tomado una hora antes o dos horas después de las comidas. Posee una elevada unión a proteínas plasmáticas (95%). Es metabolizado a través del CYP3A4/3A5 y en menor medida por el CYP1A1/1A2, la metabolización por este último hace que en fumadores, la concentración de Erlotinib se vea reducida. En pacientes con tumores sólidos, se observó que el aclaramiento plasmático de Erlotinib fue un 24% más alto en fumadores activos que en aquellos que nunca

habían fumado o exfumadores, disminuyendo por tanto la concentración plasmática de Erlotinib. Su excreción es predominantemente por la heces (>90%) y una pequeña cantidad se elimina por vía renal (aproximadamente el 9%) (Peters y cols., 2014; AEMPS, WC500033994, 2010).

Gefitinib: La biodisponibilidad es aproximadamente del 60% independientemente de la dosis administrada y no se ve afectada por los alimentos. Su distribución en los tejidos es amplia y su unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 90%. Se metaboliza por el CYP3A4 y en una menor medida por el CYP2D6 y CYP3A5. Su excreción se realiza principalmente en heces (86%), siendo en menor medida en bilis (Peters y cols., 2014; AEMPS, WC500036358, 2014).

Crizotinib: Su administración debe realizarse en ayunas, alcanzándose una biodisponibilidad absoluta del 43%. Posee una amplia distribución desde plasma hasta el interior de los tejidos y posee una alta unión a proteínas plasmáticas (91%). La metabolización se va a realizar principalmente a través de CYP3A4/3A5. Su excreción se realiza a través de las heces (63%) y orina (22%) (AEMPS, WC500134759, 2015).

7. Seguridad en el paciente oncológico. Reacciones adversas

Aunque la terapia dirigida es generalmente menos tóxica que la terapia tradicional, el uso de ITC está relacionado con un elevado número de reacciones adversas que necesitan intervención en la mayoría de los pacientes. EGFR se encuentra expresado principalmente en células de origen epitelial, por lo que en la piel y en el tracto gastrointestinal es donde más reacciones adversas se observan. Las estrategias para mejorar las reacciones adversas tienen como objetivo evitar las complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes (Hirsh, 2011). Así pues, los efectos adversos al tratamiento son generalmente manejados con la administración concomitante de otro fármaco, reducción de la dosis y/o con la interrupción del tratamiento (Peters y cols., 2014).

7.1 Reacciones adversas más frecuentes de los ITC según Ficha Técnica

Erlotinib: Las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) observadas con más frecuencia fueron rash (75%) y diarrea (54%). La mayoría fueron de gravedad grado 1/2 (clasificación CTCAE) y no necesitaron intervención. Se observaron rash y diarrea de grado 3/4 en un 9% y 6% respectivamente y en ambos casos, esto supuso el abandono del ensayo en el 1% de los pacientes. Fue necesaria la reducción de la dosis debido a rash y diarrea en un 6% y un 1% de los pacientes respectivamente (AEMPS, WC500033994, 2010).

Gefitinib: Las RAMs más frecuentemente notificadas que ocurren en más del 20% de los pacientes fueron diarrea y reacciones cutáneas (incluyendo rash, acné, sequedad cutánea y prurito). Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron una RAM grave (grado 3 ó 4). Aproximadamente el 3% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a una RAM (AEMPS, WC500036358, 2014).

Crizotinib: Las RAMs de mayor gravedad en pacientes con CPNM avanzado ALK – positivo son hepatotoxicidad, neumonitis, neutropenia y prolongación del intervalo QT. Las más frecuentes ($\geq 25\%$) son: trastornos de la visión, náuseas, diarrea, vómitos, edema, estreñimiento, elevación de las transaminasas, disminución del apetito, cansancio, mareo y neuropatía (AEMPS, WC500134759, 2015).

7.2 Importancia clínica de la aparición de reacciones adversas

La aparición de reacciones adversas a lo largo del tratamiento provoca un empeoramiento de la calidad de vida sumándose a la ya existente provocada por la enfermedad. Además, lleva en ocasiones a la necesidad de suspender o paralizar el tratamiento, lo que da lugar a una menor eficacia terapéutica. El estudio de las reacciones adversas más frecuentes va a permitir la administración de terapia concomitante que reduzca la sintomatología, además de evitar una paralización o una suspensión del tratamiento.

8. Tiempo en tratamiento hasta Febrero de 2016

El CPNM que se ha propagado a otras partes del cuerpo es a menudo difícil de tratar. En estadio IV presenta una tasa relativa de supervivencia a 5 años de aproximadamente un 2%. Aun así, a menudo hay opciones de tratamiento para las personas que son diagnosticadas en esta etapa del cáncer (ACS, 2016).

8.1 Estudios realizados para la evaluación de los ITC

Para Erlotinib se desarrolló un estudio de primera línea, **EURTAC**, donde la mediana de tiempo de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) fue de 9,7 meses. Otro estudio, **SATURN** en el que se evaluó el tratamiento tras segunda línea con doblete de platino, situó la SLP en aproximadamente 14 meses (Márquez y cols., 2012)

Con Gefitinib se realizó un estudio de primera línea, estudio **IPASS**, obteniendo una mediana de 9,5 meses de tiempo de SLP y en segunda línea o líneas posteriores el estudio **INTEREST** siendo la SLP de 14,2 meses (González y cols., 2010).

Respecto a Crizotinib, existen 2 ensayos principales, **estudio 1001** en el que la mediana de SLP fue de 9,2 meses y el **estudio 1005** donde la mediana de SLP fue de 8,1 meses (Gómez y cols., 2014).

OBJETIVOS

1. Objetivo principal

Nuestro objetivo principal es evaluar la farmacoterapia de nuestros pacientes mediante el estudio de las interacciones provocadas entre los ITC y el tratamiento domiciliario, la adherencia al tratamiento oncológico, así como la detección de las reacciones adversas provocadas por el tratamiento. De igual modo, se evaluó las soluciones propuestas para dichos problemas.

2. Objetivos específicos

- Definir las características de la población incluida en el estudio (descripción de las variables sexo, edad, hábitos toxicológicos, estado clínico, tratamiento previo y diagnóstico).
- Determinar el tiempo en tratamiento hasta la fecha de corte del estudio de cada uno de los ITC incluidos en el estudio.

MATERIAL Y METODOS

1. Diseño del estudio

Este trabajo está formado por un conjunto de tres estudios realizados de manera simultánea. Los tres estudios son observacionales, unicéntricos y no controlados.

A. Estudio de Interacciones: se evaluó las posibles interacciones potenciales entre los ITC y el tratamiento domiciliario prescrito a los pacientes en el momento del estudio.

B. Estudio de Adherencia: se determinó la adherencia de los pacientes en tratamiento actual con ITC desde su inicio hasta abril de 2016.

C. Estudio de Seguridad: se analizaron las reacciones adversas presentadas por los pacientes desde el inicio del tratamiento hasta abril de 2016.

Para el primer estudio se realizó un corte transversal, evaluándose el tratamiento concomitante en el momento del estudio, mientras que los dos últimos estudios fueron retrospectivos y prospectivos a la vez, ya que combinaron datos anteriores al comienzo del estudio junto con el seguimiento de la población en estudio hacia el futuro (hasta principios de abril de 2016).

2. Población del estudio: criterios de inclusión y exclusión

Nuestra población la constituyeron pacientes procedentes de los Servicios de Oncología Médica del Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes diagnosticados de CPNM y estar recibiendo como tratamiento un ITC (Gefitinib, Erlotinib o Crizotinib). Se excluyeron aquellos pacientes que no se encontrasen actualmente en tratamiento. De este modo, se obtuvo una población reducida pero heterogénea que pudo clasificarse dependiendo de múltiples variables.

3. Ámbito y duración del estudio

La recogida de datos se inició en febrero de 2016, prolongándose hasta finales de abril de ese mismo año. La duración del estudio fue desde el inicio de cada tratamiento hasta abril de 2016 incluido.

4. Variables de estudio

Las variables dentro de nuestro estudio fueron las siguientes:

4.1 DEMOGRÁFICAS

- Edad.
- Sexo: varón o mujer.
- Habitación tabáquica: exfumadores o no fumadores.

4.2 PERFIL CLÍNICO DEL PACIENTE

- Presencia de mutaciones en el paciente: gen EGFR+ (exones 18 (T790M+), 19, 20 y 21 (L858R)). Presencia de delección ALK+.
- Nivel de estadio de la enfermedad: gravedad clínica antes de comenzar el tratamiento con ITC. Presencia o no de metástasis en esqueleto, sistema nervioso central y otros órganos.
- Existencia de líneas de tratamiento previas.

4.3 ESTUDIO DE INTERACCIONES

- Fármacos concomitantes.
- Interacciones potencialmente detectadas, clasificación según: grupo terapéutico, mecanismo de acción, gravedad de la interacción.

4.4 ESTUDIO DE ADHERENCIA

- Número de días en tratamiento y número de comprimidos administrados.
- Grado de adherencia del paciente al tratamiento

4.5 ESTUDIO DE SEGURIDAD

- Reacciones adversas presentadas, clasificación según: sistema metabólico alterado, gravedad.
- Soluciones a las reacciones adversas manifestadas

5. Metodología

Para cada paciente, se obtuvieron datos demográficos (edad, sexo y hábitos tóxicos) y clínicos (diagnóstico y tratamientos), todo ello presente en la historia clínica electrónica del hospital (*Diraya*[®]).

A. Estudio de INTERACCIONES

El tratamiento domiciliario activo de cada paciente fue recogido haciendo uso de la receta electrónica contenida en la historia clínica electrónica. Posteriormente, las interacciones fueron detectadas haciendo uso de una base de datos tipo Excel[®], previamente elaborada por La Unidad de Gestión Clínica de Farmacia del Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Del mismo modo, éstas fueron clasificadas según gravedad y mecanismo de acción. Se indicaron también las recomendaciones relativas al manejo de la interacción. Se comprobó la información disponible en la Ficha Técnica (AGEMED, CIMA), en páginas web (www.drugs.com) y en artículos científicos relacionados (PubMed).

Los fármacos concomitantes se clasificaron según el grupo terapéutico (clasificación ATC, Código o sistema de clasificación anatómica, terapéutica, química).

Desde el punto de vista de la gravedad generada por la interacción farmacológica (IF), estas se clasificaron como (Juárez, 2012):

1. **Grave:** la IF puede causar daño o lesión al paciente.
2. **Moderada:** la IF genera la necesidad de realizar un seguimiento al paciente, como consecuencia del resultado clínico, se puede realizar una modificación en la farmacoterapia del paciente o el empleo de nuevos fármacos.

3. **Leve:** la IF no causa daño al paciente.
4. **No determinado:** se desconoce la gravedad y la repercusión de la IF.

Por último, según el mecanismo de acción las IF se clasificaron en, interacciones con transportadores de fármacos, enzimas del citocromo (CYP) (inhibidores, inductores o sustratos) y fármacos que alteran la absorción de otros fármacos (entre ellos los antagonistas del receptor H₂ (anti – H₂) e inhibidores de la bomba de protones (IBP)).

B. Estudio de ADHERENCIA

Para recoger los datos relacionados con la adherencia se hizo uso de dos mecanismos distintos. Por un lado, se hizo uso del módulo de pacientes externos del programa informático Landtools®, donde se mostraban el número de dispensaciones realizadas, el número de comprimidos, dosis y posología de cada uno de los pacientes. La adherencia fue expresada en porcentaje y definida como el cociente entre los días cubiertos por el tratamiento según el registro de dispensaciones y los días totales que debería haber recibido medicación. Por otro lado, para completar la información, se realizaron encuestas telefónicas a todos los pacientes del estudio, usando como esquema el *cuestionario de adherencia SMAQ* (Silva y cols., 2012) (anexo 1).

Se hizo uso de la Ficha Técnica para saber la dosis y la posología de cada ITC estudiado. Se consideró adherente al tratamiento a todos aquellos pacientes cuyo porcentaje de adherencia fuese ≥95%.

C. Estudio de SEGURIDAD

Las reacciones adversas manifestadas por parte de los pacientes a lo largo del tratamiento fueron consultadas en la historia clínica electrónica del hospital (Diraya®). Se clasificaron según el sistema CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) que comprende desde grado 1 hasta grado 5, unificando las descripciones clínicas sobre la gravedad de los efectos adversos manifestados. Según el Sistema CTCAE (NIH, 2010):

1. **Grado 1:** Leve. Asintomático o síntomas leves. No está indicada la intervención
2. **Grado 2:** Moderado. Está indicada una intervención mínima, local o no invasiva
3. **Grado 3:** Severa o de relevancia clínica. No pone en riesgo la vida del paciente
4. **Grado 4:** Consecuencias potencialmente mortales, indicada la intervención urgente
5. **Grado 5:** Muerte relacionada con el efecto adverso.

Además, se hizo uso de las Fichas Técnicas de los medicamentos para comparar la frecuencia de su aparición.

Los datos (reacciones adversas, adherencia, tratamiento domiciliario) fueron recogidos y analizados en el programa informático Excel®.

Por último, se midió el tiempo de tratamiento que llevaban los pacientes diferenciando según el ITC empleado. El periodo comprendió desde el inicio del tratamiento con cualquiera de los 3 ITC estudiados en monoterapia hasta abril de 2016.

RESULTADOS

1. Características de la población de estudio

La población inicial de estudio fue de un total de 18 pacientes, los cuales fueron incluidos en su totalidad en el estudio al cumplir con los criterios de inclusión anteriormente descritos. La edad media es 67,1 años (40 – 81) y según el sexo, el 67% mujeres y un 33% hombres. De la población tratada, un 44% manifestó haber fumado durante algún periodo de su vida, mientras que un 56% se describió como no fumador. En el 89% de los pacientes se diagnosticó CPNM estadio IV frente a un 11% con estadio IIIA. Se observó en un 61% la presencia de metástasis ósea, cerebral y/o hepática y en un 39% la ausencia de metástasis. Las mutaciones observadas en EGFR+ fueron exón18 (T790M+) en un 28%, exón19 en un 22%, exón20 en un 11%, exón21 (L858R) en un 22% y delección en ALK+ en un 11%.

En el estudio se incluyeron 3 fármacos ITC, Gefitinib, Erlotinib y Crizotinib, observándose la distribución indicada en la Figura 3. Los ITC fueron empleados como tratamiento de primera línea en un 83% de los casos y como segunda línea en un 17%. Gefitinib y Erlotinib fueron empleados en aquellos pacientes que presentaron cualquiera de las mutaciones EGFR+ comentadas anteriormente, mientras que Crizotinib fue empleado en aquellos pacientes que presentaron ALK+. De los 18 pacientes estudiados, un 56% estaba tratado con Gefitinib, un 33% con Erlotinib y tan solo un 11% con Crizotinib.

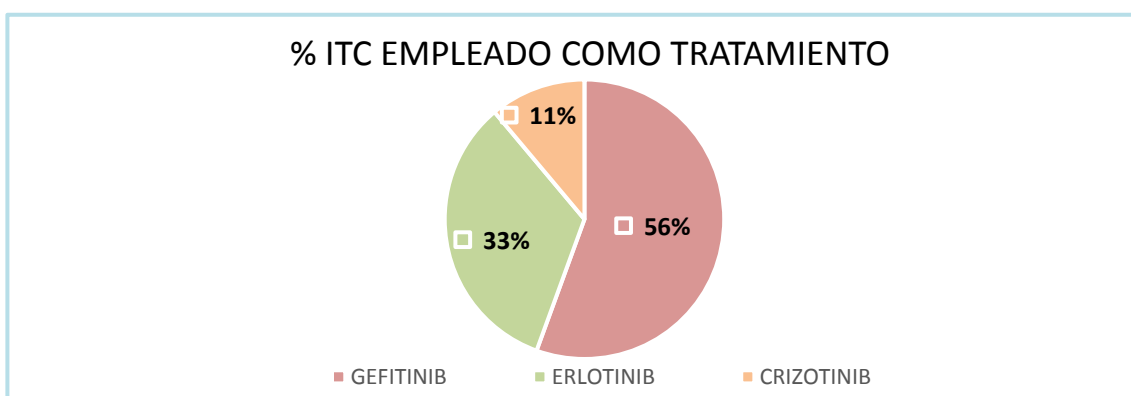


Figura 3. – Distribución de pacientes según ITC administrado

Respecto a las características que presentaron los pacientes que formaban cada uno de los grupos tratados con un ITC se encuentran recogidas en la Tabla 2.

Tabla 2.- Características de los pacientes del estudio según el ITC empleado como tratamiento

Características	Total (N= 18)	Gefitinib (N=10)	Erlotinib (N=6)	Crizotinib (N=2)
Edad (años)				
Media (rango)	67 (40 – 81)	72 (56 - 87)	65 (40 – 81)	51 (50 – 51)
≥ 65	11	7	4	0
< 65	7	3	2	2
Género (%)				
Femenino	67	70	67	50
Masculino	33	30	33	50
Consumo de tabaco (%)				
No fumador	56	60	33	100
Exfumador	44	40	67	0
Estado (%)				
IIIA	11	0	33	0
IV	89	100	77	100
Estado funcional (%)				
No metástasis	39	40	50	0
Metástasis	61	60	50	100
Línea de tratamiento (%)				
1ª línea	83	90	83	50
2ª línea	17	10	17	0
3ª línea o más	0	0	0	50
Estado de mutación de EGFR+ (%)				
Exón 18 (T790M+)	28	40	17	0
Exón 19	22	30	17	0
Exón 20	11	20	0	0
Exón 21 (L858R)	22	40	0	0
Deleción ALK+	11	0	0	100

2. Estudio de interacciones

2.1 Número de tratamientos domiciliarios

Los pacientes incluidos en el estudio recibieron una mediana de 3 fármacos como tratamiento domiciliario. El paciente con menor número de fármacos concomitantes fue de 0 y el máximo de 9. Se detectaron un total de 72 combinaciones posibles.

2.2 Número de interacciones detectadas

De las 72 combinaciones posibles entre los ITC y el tratamiento concomitante, se detectaron 8 posibles interacciones potenciales siendo el máximo de interacciones por paciente de 1 y el mínimo de 0. Estas 8 interacciones fueron detectadas en Gefitinib y Erlotinib, con un 63% y un 37% respectivamente, mientras que los pacientes tratados con Crizotinib no presentaron ninguna interacción.

Las 8 interacciones detectadas fueron con dos grupos distintos de fármacos. Tal y como podemos observar en la Figura 4 el mayor número de interacciones fue con el grupo farmacológico Anti - H₂ (Ranitidina) presentando un 62,5%, seguido por los IBP (Omeprazol (25%) y Pantoprazol (12,5%)) con un total de 37,5%.

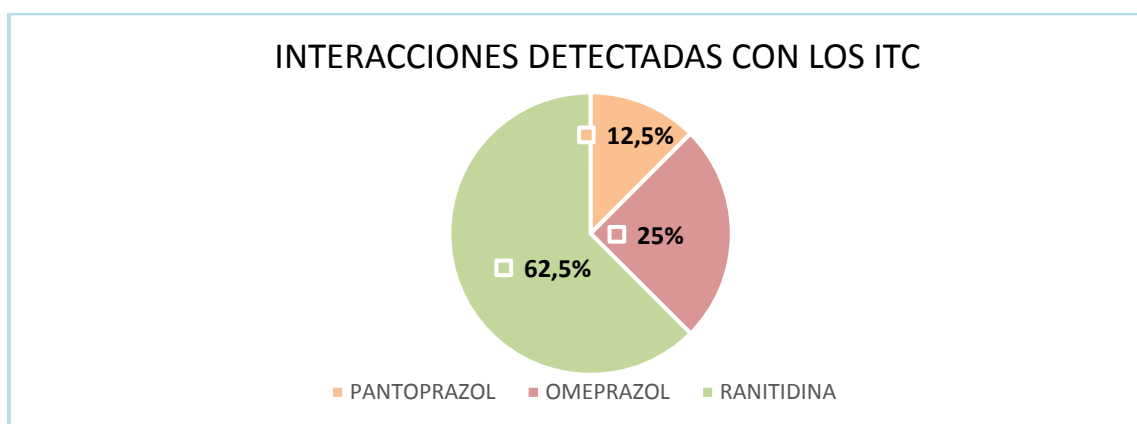


Figura 4. - % de fármacos con mayor número de interacciones al ser administrados de manera conjunta con los ITC.

2.3 Análisis de las interacciones detectadas

Analizando las interacciones producidas por grupo terapéutico, (clasificación ATC), encontramos que el 100% de las interacciones se debieron a fármacos pertenecientes al grupo A (Sistema digestivo y metabolismo).

Según la clasificación en base a la gravedad de la interacción establecida por las fuentes consultadas (www.drugs.com), el 100% de las interacciones detectadas fueron clasificadas como "moderadas".

Respecto al mecanismo de acción, los fármacos responsables de las interacciones provocan una prolongación significativa del pH gástrico. Tanto Gefitinib como Erlotinib, se caracterizan por una disminución de su solubilidad a un pH superior a 5, por lo que la administración conjunta de ambos fármacos puede provocar una alteración en la biodisponibilidad o provocar una disminución de la concentración del ITC en plasma. Es por todo lo comentado anteriormente, por lo que se podría esperar una falta de eficacia en el tratamiento. Sin embargo, en el caso de Crizotinib puede administrarse conjuntamente ya que los resultados en los cambios en la biodisponibilidad no son clínicamente significativos.

2.4 Soluciones a las interacciones detectadas

Según lo indicado en las Fichas Técnicas de los ITC implicados en las interacciones, Gefitinib y Erlotinib, no deben administrarse de manera conjunta junto con los IBP o los Anti – H₂ (Ranitidina). Por lo tanto, lo más adecuado en el caso de que durante el tratamiento oncológico sea necesaria la administración de un IBP es tomar este último al menos 4 horas antes ó 2 horas después de la dosis diaria del ITC. En el caso de la Ranitidina, ésta debe administrarse de manera escalonada es decir, se debe tomar el ITC al menos 2 horas antes ó 10 horas después de la dosis de Ranitidina.

3. Estudio de Adherencia

3.1 Registro de adherencia

Según los datos obtenidos en el programa informático Landtools®, al ser un tratamiento oral la mediana de adherencia fue de un 99%. En la Figura 5 observamos los distintos % de adherencia en los tres grupos de población.

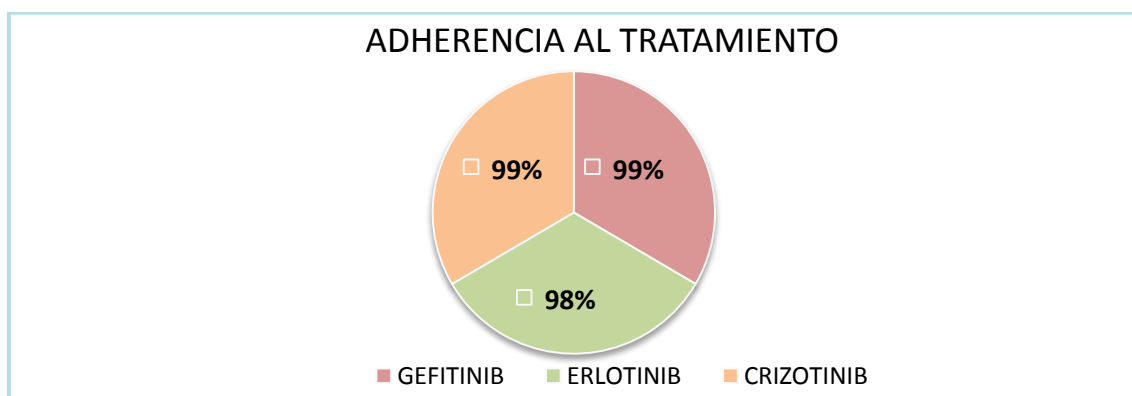


Figura 5.- Comparación del % de adherencia al tratamiento oral entre los tres ITC estudiados

La adherencia calculada en los 10 pacientes con Gefitinib es de un 99%, siendo el máximo de adherencia un 100% y un mínimo de 94%. En los 6 pacientes tratados con Erlotinib, la adherencia fue de un 98%, siendo la máxima adherencia de un 100% y la mínima de un 91%.

Por último, en el caso de Crizotinib (2 pacientes), la adherencia fue de un 99%, siendo un máximo de 100% y un mínimo de 98%.

3.2 Encuesta de adherencia

De los 18 pacientes que formaron el estudio, solo 13 (72%) contestaron a la encuesta realizada telefónicamente, 2 (11%) de ellos se negaron a realizarla por motivos personales y 3 (17%) no pudieron ser localizados.

En los 3 grupos, los pacientes mostraron una adherencia del 100% al tratamiento. En la Tabla 3 se muestra la encuesta SMAQ que fue empleada para medir la adherencia a los ITC. La encuesta consto de cinco preguntas, cualquier respuesta en el sentido de no adherente, fue suficiente para catalogar al paciente como no adherente. La mayoría de los pacientes manifestaron su preocupación por una correcta toma del fármaco y las consecuencias que esto tenía en su salud si se realizaba de manera errónea. Respecto a la pregunta 1 la mayoría de los pacientes, principalmente de edad avanzada, contaban con ayuda de un familiar o una persona cercana que les recordaba la toma del medicamento. Del mismo modo, ante la pregunta 3, todos indicaron que solo habían dejado de tomar el fármaco en caso de que el médico lo hubiese indicado previamente.

Tabla 3. – Encuesta de adherencia realizada a los pacientes del estudio y resultados obtenidos.
En respuesta se encuentran las opciones disponibles, el círculo rojo indica la respuesta dada por los pacientes.

	Respuesta	Pacientes (N=13)
1. ¿Alguna vez olvida tomar la medicación?	NO / SI	100%
2. ¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada?	NO / SI	100%
3. ¿Alguna vez deja de tomar los fármacos si se siente mal?	NO / SI	100%
4. ¿Olvido tomar la medicación durante el fin de semana?	NO / SI	100%
5. En la última semana, ¿Cuántas veces no tomo alguna dosis?	NINGUNA 1 -2 3 – 5 6 – 10 Más de 10	100%

4. Estudio de la seguridad

4.1 Número de reacciones adversas presentadas

Se revisó la historial clínico de los pacientes de manera individual a lo largo de todo su tratamiento con un ITC, detectándose un total de 167 reacciones adversas. Siendo Erlotinib el tratamiento con más reacciones adversas con un 51%, seguido por Gefitinib con un 44% y por último Crizotinib con un 5%.

4.2 Clasificación de las reacciones adversas presentadas

En la Figura 6 podemos observar el % de reacciones adversas clasificadas según los distintos trastornos provocados en los sistemas orgánicos. Las reacciones adversas más frecuentes estuvieron relacionadas con el la piel y el tejido subcutáneo (34%). Dentro de este grupo, englobamos: rash, prurito, sequedad de piel, acné, mucositis, caída del pelo y onicopatía (trastornos de las uñas). El segundo grupo de reacciones adversas más común fue el relacionado con el sistema digestivo (28%) donde se observó: diarreas, nauseas, vómitos, estreñimiento y pirosis y epigástrica. Y por último, el tercer grupo más común, fue el relacionado con los trastornos generales (17%) que englobó: astenia, edemas, fatiga y dolor muscular y óseo.

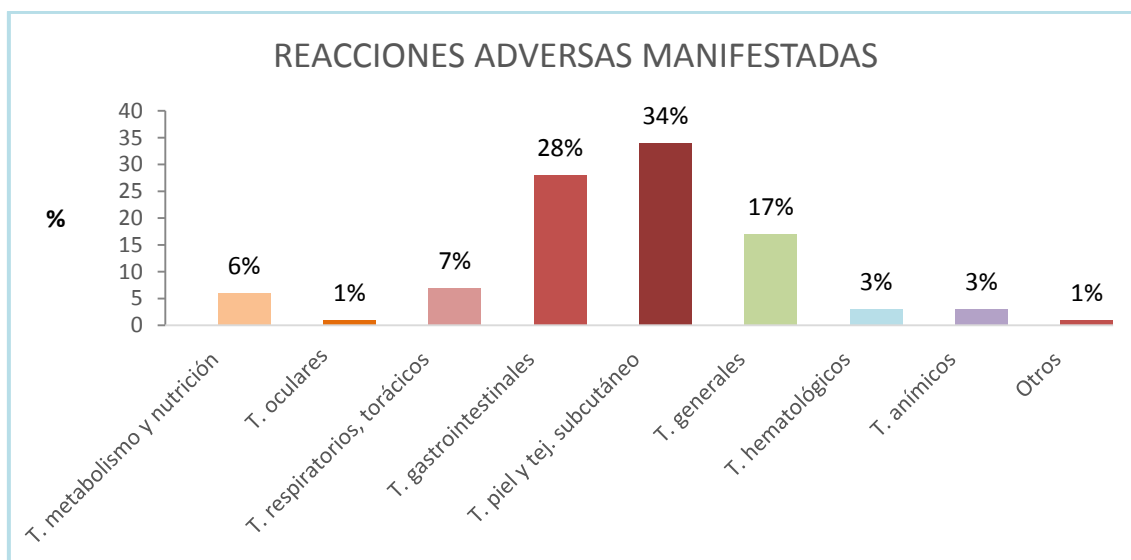


Figura 6.- % de las distintas reacciones adversas provocadas por los 3 ITC, clasificadas según el sistema orgánico alterado.

A continuación en la Tabla 4 podemos observar las reacciones adversas dependiendo del ITC empleado como tratamiento. Estas reacciones adversas se encuentran agrupadas según el sistema orgánico alterado y según la gravedad, esta última clasificación la realizamos siguiendo el sistema CTCAE.

Tabla 4. – % de reacciones adversas en función del ITC empleado como tratamiento

GRADO DE LA RA (%)	GEFITINIB N= 10			ERLOTINIB N=6			CRIZOTINIB N=2		
	Cualquier grado N, (%)	1, 2	3,4	Cualquier grado N, (%)	1, 2	3,4	Cualquier grado N, (%)	1, 2	3,4
Trastorno del metabolismo y de la nutrición (6%)									
Anorexia	6 (8%)	6		5 (5,5%)	5		0 (0%)		
Trastornos oculares (1%)									
Conjuntivitis	1 (1%)	1		1 (1%)	1		0 (0%)		
Trastornos respiratorios (7%)									
Disnea	3 (4%)	3		2 (2%)			1 (12,5%)		
Tos	3 (4%)	3		3 (4%)			0 (0%)		
Trastornos gastrointestinales (28%)									
Diarrea	12 (16%)	12		17 (20%)	17		0 (0%)		
Nauseas	2 (3%)	2		2 (2%)	2		0 (0%)		
Vómitos	1 (1%)	1		0 (0%)			1 (12,5%)		
Estreñimiento	2 (3%)	2		1 (1%)	1		0 (0%)		
Pirosis y epigastria	8 (11%)	8		1 (1%)	1				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (34%)									
Rash	0 (0%)			3 (4%)	3		0 (0%)		
Prurito	1 (1%)	1		5 (5,5%)	5		0 (0%)		
Sequedad de piel	0 (0%)			7 (8%)	7		0 (0%)		
Acné	11(15%)	7	4	15 (16,5%)	12	3	0 (0%)		
Mucositis	0 (0%)			2 (2%)	2		0 (0%)		
Caída del pelo	0 (0%)			3 (3,5%)	3		0 (0%)		
Onicopatía	3 (4%)	3		4 (5%)	4		0 (0%)		
Trastornos generales (17%)									
Fatiga	3 (4%)	3		4 (5%)	4		0 (0%)		
Astenia	7 (10%)	7		4 (5%)	4		0 (0%)		
Edemas	1 (1%)	1		1 (1%)	1		3 (37,5%)	3	
Dolor muscular y óseo	3 (4%)	3		2 (2%)	2		1 (12,5%)	1	
Trastornos hematológicos (3%)									
Linfopenia	1 (1%)	1		1 (1%)	1		0 (0%)		
Leucopenia	1 (1%)	1		1 (1%)	1		0 (0%)		
Aumento ALT y AST (toxicidad hepática)	0 (0%)			0 (0%)			2 (25%)		2
Trastornos anímicos (3%)									
Depresión	1 (1%)	1		1 (1%)	1		0 (0%)		
Ansiedad y nerviosismo	3 (4%)	3		2 (2%)	2		0 (0%)		
Otras* (1%)									
*epistaxis grado 1 o melenas.	2 (3%)	2		1 (1%)	1		0 (0%)		
TOTAL N, (%)	74 (100%)			85 (100%)			8 (100%)		

De los 10 pacientes tratados con Gefitinib, se observaron 74 reacciones adversas a lo largo de todo el tratamiento, siendo las más comunes: diarrea (16%), acné (15%) tanto de grado 1,2 como de grado 3 y astenia (10%).

En el caso de los pacientes tratados con Erlotinib, se observó un total de 85 reacciones adversas. Las reacciones adversas más repetidas fueron: diarrea (20%), acné (17%) tanto de grado 1,2 como de grado 3 y sequedad de piel (8%).

Por el contrario, en el caso de los 2 pacientes tratados con Crizotinib, la reacción adversa más común fue relacionada con trastornos generales tal como edema (36,5%) de los miembros inferiores, cara y párpados, seguida por un aumento de ALT y de AST provocada por una toxicidad hepática de grado 3 (25%).

4.3 Soluciones a las reacciones adversas presentadas

Los dos grupos en los que hubo mayor número de reacciones adversas tanto para Gefitinib como para Erlotinib, fueron trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (34%) seguido por trastornos gastrointestinales (28%). En el primer grupo, la reacción adversa más frecuente fue el acné de grado 1 y 2 para la que se prescribió antibióticos como Eritromicina o Doxiciclina y Corticoides; en los casos en los que se produjo acné de grado 3, se suspendió el tratamiento hasta conseguir una mejoría por parte del paciente antes de retomar de nuevo el tratamiento con el ITC.

Respecto al segundo grupo, la reacción adversa que más manifestaciones presentó fue diarrea, para la cual se aconsejó al paciente un control de la dieta y en el caso de que ésta se manifestase de manera repetida durante un periodo de tiempo prolongado (2 – 3 días), se prescribió el uso de Loperamida. Para la pirosis y la epigastria se recomendó Sucralfato y Cinitaprida y para tratar las náuseas se prescribió Ganisetron y Glucocorticoides.

El ITC Crizotinib, fue el que menor número de reacciones presentó, pero manifestó dos de ellas con más frecuencia. Para los edemas (37,5%) se prescribió como tratamiento furosemida y para la toxicidad hepática de grado 3 se recurrió a suspender la medicación hasta conseguir valores bioquímicos normales en las analíticas realizadas.

4.4 Consecuencias en el tratamiento debido a las reacciones adversas presentadas

Las numerosas reacciones adversas presentadas por los pacientes a lo largo del tratamiento con los ITC han llevado a que varios de ellos tengan que suspender el tratamiento en múltiples ocasiones. Esto no indica una falta de adherencia, sino una discontinuidad en el tratamiento,

indicada previamente por el médico y que tiene como objetivo disminuir o curar la reacción adversa presentada.

En el caso de Gefitinib y Erlotinib las interrupciones en el tratamiento fueron de una semana de duración debido a la aparición de reacciones cutáneas de grado 3 las cuales fueron tratadas con corticoides y antibióticos hasta la observación de una mejoría. Mientras que en el caso de Crizotinib, la reacción adversa de toxicidad hepática dió lugar a la suspensión del tratamiento en dos ocasiones en el mismo paciente.

5. Tiempo en tratamiento hasta la fecha

De los 18 pacientes incluidos en el estudio la media de tiempo en tratamiento con un ITC se sitúa en 20 meses, siendo el tiempo máximo 62 meses y el mínimo 3 meses.

De los 10 pacientes tratados con Gefitinib, 9 de ellos fueron tratados como primera línea y 1 como segunda línea. Como primera línea, el promedio de tiempo de tratamiento fue de 19 meses, siendo 62 meses el tiempo máximo de tratamiento desde marzo de 2011 y el tiempo mínimo 3 meses. El paciente tratado como segunda línea lleva 11 meses de tratamiento.

En el grupo de Erlotinib, 5 pacientes fueron tratados como primera línea y 1 como segunda línea. Como primera línea el promedio fue de 17 meses de tratamiento, siendo el máximo de 27 meses y el mínimo de 3. El paciente tratado como segunda línea lleva 48 meses de tratamiento.

De los dos pacientes que formaron el grupo de Crizotinib, uno de ellos fue tratado como primera línea con un tiempo de tratamiento de 38 meses. El otro paciente fue tratado como 3ª línea y lleva un tiempo de tratamiento de 14 meses.

En los meses posteriores al comienzo del ensayo, se observó que 4 de los pacientes que formaron la población de estudio inicial presentaron una progresión de la enfermedad y 1 falleció. Los 4 pacientes que presentaron una progresión de la enfermedad fueron introducidos en diferentes ensayos clínicos.

DISCUSION

Tal y como se ha comentado en la introducción y basándose en publicaciones anteriores, el adenocarcinoma de cáncer de pulmón es más frecuente en mujeres jóvenes no fumadoras en las que se ha visto alterada una de las rutas de señalización de EGFR o ALK (Sullivan y Planchard, 2016).

Las mutaciones juegan un papel fundamental en el pronóstico de los distintos subconjuntos de adenocarcinoma de pulmón, por este motivo un diagnóstico correcto es muy importante, permitiendo seleccionar el fármaco más adecuado para el tratamiento. Las búsquedas realizadas para encontrar una razón por el cual las mutaciones en EGFR son asociadas con frecuencia en pacientes no fumadores todavía no se ha encontrado, pero es normal asumir que las mutaciones son causadas por agentes carcinógenos entre los que se encuentran componentes del tabaco. Sin embargo, las mutaciones deben ser una pista para la patogénesis del adenocarcinoma en pacientes no fumadores y de este modo, conducirnos al descubrimiento de una prevención eficaz (Kosaka y cols., 2004). Nuestra población de estudio presentó en su totalidad alguna alteración molecular, ya fuese alguna mutación en EGFR o la deleción en ALK. En su mayoría fueron mujeres (67%) con una media de edad de 67 años y más de la mitad se describió como no fumadora (56%), corroborando por tanto lo publicado hasta el momento.

En nuestro estudio se muestra que las interacciones más frecuentes estuvieron relacionadas con fármacos modificadores del pH gástrico. Esta es una de las interacciones clínicas más importantes debido a que los pacientes oncológicos frecuentemente se encuentran en tratamiento con fármacos ácido – reductores para tratar los síntomas gastroesofágicos como dispepsia, mucositis o gastritis consecuencia de la enfermedad o del tratamiento (Peters y cols., 2014). Nuestros pacientes presentaron un elevado número de reacciones adversas relacionadas con el tracto digestivo (28%) por lo que la prescripción de fármacos modificadores del pH gástrico fue común dentro del tratamiento concomitante.

La literatura publicada sugiere que en el caso de la quimioterapia intravenosa, el paciente acude al centro clínico y el tratamiento es presencial, siendo tanto la administración del medicamento, como el cuidado del paciente realizado de manera directa. Todo esto hace que el seguimiento del paciente se realice de manera más sencilla. Por el contrario, en el tratamiento oral encontramos que el paciente únicamente acude al hospital para retirar la medicación, pero la administración depende del propio paciente, por lo que la adherencia

puede verse alterada. Los motivos que avalan una baja adherencia de los pacientes al tratamiento oral son: miedo a la aparición de efectos adversos, incredulidad sobre la eficacia del medicamento o la falta de conocimiento sobre su administración. La administración del tratamiento quimioterápico oral tiene potenciales beneficios para el paciente, pero creemos que la administración requiere también proporcionar información de manera continuada en términos de seguridad (Halfdanarson y Jatoi, 2010).

Nuestros datos de adherencia fueron medidos de dos maneras distintas, mediante un registro interno de las dispensaciones realizadas y con la realización de una entrevista telefónica. A pesar de esto, no se evita el posible encubrimiento de errores por parte del paciente ni se garantiza el cumplimiento exacto respecto a las pautas y recomendaciones. Nuestros datos de adherencia obtenidos (mayoría de los casos de un 100%) fueron buenos, todos los pacientes recogieron la cantidad de medicación adecuada en el periodo de tiempo correcto. Con la encuesta telefónica se corroboró que los pacientes tomaban el medicamento siguiendo la posología indicada, siendo adherentes al tratamiento y mostrando la mayoría de ellos una elevada preocupación por el progreso de la enfermedad. Además, aquellos de edad más avanzada manifestaron contar con la ayuda de un familiar o amigo cercano que les recordaba la toma del medicamento. De este modo, se puede afirmar que el apoyo a los pacientes oncológicos es fundamental para conseguir una toma adecuada del medicamento previniendo o mejorando los síntomas tanto de la enfermedad como del tratamiento y mejorando de este modo la adherencia.

Los estudios realizados para evaluar la seguridad de los ITC muestran que las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Erlotinib fueron: rash (76%), diarrea (54%), pérdida de apetito y cansancio (52%), (Agencia Europea del Medicamento (EMA), WC500033989, 2016). Los pacientes tratados con Gefitinib mostraron pérdida de apetito, diarrea, náuseas, estomatitis, astenia y trastornos relacionados con la piel, rash (EMA, WC500036359, 2009).

En nuestro estudio, las principales reacciones adversas presentadas en los grupos tratados por Erlotinib y Gefitinib fueron diarrea y acné. Además, se observó que el grupo de reacciones adversas relacionadas con la piel y el tejido subcutáneo fue uno de los más frecuentes tal y como se indica en los estudios realizados. A pesar de las numerosas reacciones adversas manifestadas en ambos fármacos, estas fueron de carácter leve, por lo que no empeoraron la calidad de vida. Algunos estudios han mostrado que una reducción de la dosis de Erlotinib (25 o 50 mg) ha tenido una reducción de la toxicidad y un rango de supervivencia al menos igual

que el alcanzado con la dosis de 250mg (Yoshida y cols., 2013). Teniendo en cuenta esto, encontramos en nuestro estudio que en el grupo de Erlotinib se tuvo que reducir la dosis y posteriormente suspender el tratamiento de manera temporal debido a la gravedad de las reacciones adversas presentadas en uno de los pacientes.

Respecto a Crizotinib, los estudios realizados muestran que las reacciones adversas manifestadas en más de 1 de cada 5 pacientes son: problemas de visión, náuseas, diarrea, vómitos, edemas, incremento de las enzimas hepáticas en sangre, astenia y fatiga (EMA, WC500134762, 2016). Los dos pacientes que forman nuestro estudio en tratamiento con Crizotinib mostraron como reacciones adversas más frecuentes edemas (37,5%) y aumento de las enzimas hepáticas (ALT y AST) (25%), afirmando lo mostrado en los estudios realizados.

La SLP fue definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento con un ITC en monoterapia hasta la observación de la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa (Morita y cols., 2009). En este estudio no se pudo medir la SLP porque cuando se realizó el corte transversal para seleccionar la población del estudio, todos los pacientes se encontraban en tratamiento con un ITC. De este modo, se analizó únicamente el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta el comienzo de nuestro estudio (febrero de 2016).

Según el estudio EURTAC para Erlotinib, la SLP fue de 9,7 meses como tratamiento de primera línea, en nuestro estudio, los pacientes llevaban una mediana de 22 meses con el tratamiento. En el estudio IPASS realizado para Gefitinib, los pacientes mostraron una SLP de 5,7 meses con el tratamiento como primera línea, mientras que nuestros pacientes mostraron un tiempo de tratamiento de 18 meses. Por último, los estudios realizados para Crizotinib, estudio 001, mostró una SLP de 9,2 meses en tratamiento como primera línea, los dos pacientes de nuestro estudio, llevaban una mediana de 26 meses de tratamiento.

Esto no indica que nuestros pacientes superen la SLP mostrada en los estudios, sino que el tiempo que llevan de tratamiento con los ITC sin mostrar un avance de la enfermedad es elevado y por lo tanto, un resultado óptimo de la medicación.

A pesar de los resultados obtenidos, los tres estudios presentaron múltiples limitaciones, entre los que podemos destacar el escaso número de pacientes o el corto tiempo de análisis de datos.

Los ITC han proporcionado una nueva alternativa al tratamiento convencional para una gran cantidad de pacientes, por lo que seguir investigando y realizando estudios, genera cierta esperanza para un gran porcentaje de población que se encuentra afectada por CPNM.

CONCLUSION

A pesar de las limitaciones anteriormente expuestas de los estudios realizados, se puede concluir que los ITC son un tratamiento adecuado para aquellos pacientes diagnosticados con CPNM y que presentan tanto las mutaciones en EGFR (Gefitinib o Erlotinib) como la delección ALK+ (Crizotinib).

Los ITC fueron en su mayoría bien tolerados ya que las reacciones adversas manifestadas fueron leves en un elevado número de pacientes aunque fue necesario hacer uso de tratamiento concomitante para minimizarlas o evitar su aparición.

La adherencia al tratamiento se mostró alta, tanto por la facilidad en la administración como por la preocupación que mostraron los pacientes ante el progreso de la enfermedad.

Por último, a pesar de tratarse de pacientes pluripatológicos y polimedicados, las únicas interacciones detectadas fueron por fármacos modificadores del pH gástrico, ya que las reacciones adversas a nivel gastrointestinal estuvieron presentes entre las más comunes.

Se podría decir por tanto, que en este tipo de pacientes, la atención farmacéutica juega un papel fundamental, del mismo modo que una correcta interacción médico – paciente. Ambas van a ayudar al paciente a conocer mejor el tratamiento al tener un conocimiento más amplio del beneficio – riesgo que conlleva su uso.

BIBLIOGRAFIA

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Marzo de 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Marzo de 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001016/WC500036358.pdf

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Marzo de 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf

Agencia Europea del Medicamento (EMA). Find Medicines: Iressa [en línea]. [Consultado en Mayo de 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001016/WC500036359.pdf

Agencia Europea del Medicamento (EMA). Find Medicines: Tarceva [en línea] [Consultado en Mayo de 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000618/WC500033989.pdf

Agencia Europea del Medicamento (EMA). Find Medicines: Xalkori [en línea]. [Consultado en Mayo de 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002489/WC500134762.pdf

Alberola Candel V, Juan Vidal O. Master en oncología farmacéutica: Etiología, diagnóstico y tratamiento del cáncer. 2ª Edición. Universidad de Valencia. Septiembre 2013 – marzo 2015.

Alvarado – Aguilar S, Ochoa – Carrillo F.J, Guerra – Chavez H.G, Mulier – Rojas Y.A, Galindo – Vázquez O, Zapata – Isidoro M.R. Adherencia terapéutica del paciente con cáncer; algunos factores: (perspectiva del oncólogo). GAMO. 2011; 10(3).

American Cancer Society. Cancer Facts and Statistics. Global cancer facts & figures. 2016 [en línea]. [Consultado en Marzo de 2016]. Disponible en: <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/index>

American Cancer Society. Tasas de supervivencia para el cáncer de pulmón no microcítico por etapas. Tasas de supervivencia por etapa para el cáncer microcítico de pulmón. 2016 [en línea]. [Consultado en Mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdepulmonmicrociticoceulas/guiadetallada/cancer-de-pulmon-microcitico-celulas-pequenas-early-survival-rates>

American Cancer Society. Tratamiento contra el cáncer de pulmón no microcítico (células no pequeñas). Radioterapia para el cáncer de pulmón no microcítico. 2016 [en línea]. [Consultado en Marzo de 2016]. Disponible en:

<http://www.cancer.org/espanol/cancerdepulmonnomicrocitico-celulasno/guiadetallada/cancer-de-pulmon-no-microcitico-celulas-no-pequenas-treating-radiation-therapy>

BioCancer (research journal). Principios generales del cáncer. Genética del cáncer: proto – oncogen y oncogenes. 2010 [en línea]. [Consultado en abril de 2016]. Disponible en:

<http://www.biocancer.com/journal/1321/21-proto-oncogenes-y-oncogenes>

BioCancer (research journal). Receptores con actividad tirosina kinasa. Autofosforilacion. 2010 [en línea]. [Consultado en abril de 2016]. Disponible en:

<http://www.biocancer.com/journal/1115/41-receptores-con-actividad-tirosina-kinasa-autofosforilacion>

Chen X, Liu Y, Roe OD, Qian Y, Guo R, Zhu L, et al. Gefitinib or Erlotinib as maintenance therapy in patients with advanced stage non – small cell lung cancer: a systematic review. Plos one. 2013; 8

Daga A, Ansari A, Patel S, Mirza S, Rawal R, Umrana V. Current drugs and drug targets in non – small cell lung cancer: Limitations and opportunities. Asian Pac J Cancer Prev. 2015; 16 (10): 4147- 4156

De Castro J, Belda C, Perona R. Carcinoma de pulmón no microcítico. Oncología Clínica. 3ª edición. Madrid: Momento médico Iberoamericana, s.l. 2010. p.63 – 91.

Girona Brumos L. Interacciones farmacológicas: descripción y mecanismo y actitud clínica ante las interacciones farmacológicas. Introducción a las interacciones farmacológicas. 1ª edición. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2011 – 2012. p.12 – 65

Gómez Fernández E, Asensi Diez R, Alegre del Rey E, Blanco Castaño MA, Puigventós Latorre F, Martorell Puigserver C, et al. Crizotinib en cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Informe compartido del grupo Génesis – SEFH. Madrid: SEFH; 2013. Número de informe técnico (ISBN): 978-84-606-8465-7

Gómez JJ, De Castro J, Concha A, Felip E, Isla D, López – Ríos F et al. Recomendaciones para la determinación de biomarcadores en el carcinoma de pulmón no microcítico avanzado. Consenso nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. Rev Esp Patol. 2012; 45(1):14 -28

González – Carrascosa Vega T, González Macías P, Martínez Bautista JM. Gefitinib en carcinoma de pulmón no microcítico. Informe compartido del grupo Génesis – SEFH. Andalucía: SEFH; 2010. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía: Informe Génesis v.3.0

Halfdanarson T.R, Jatoi A. Oral Cancer Chemotherapy: The Critical Interplay Between Patient Education and Patient Safety. Curr Oncol Rep. 2010; 12:247-252

Hanahan D, Weinberg R.A. Hallmarks of Cancer: The next generation. Leading Edge Review. 2011; 144.

Hirsh V. Managing treatment – related adverse events associated with EGFR tyrosine kinase inhibitors in advanced non – small – cell lung cancer. *Current Oncology*. 2011; 18 (3)

Instituto Nacional de la Salud (NIH). Instituto Nacional del Cáncer: Cáncer metastásico. 2013 [en línea]. [Consultado en abril de 2016]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/que-es/hoja-informativa-metastatico>

Instituto Nacional de la Salud (NIH). Instituto Nacional del Cáncer: Estadificación. 2015 [en línea]. [Consultado en abril de 2016]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/estadificacion>

Juárez Giménez J.C. Conceptos generales sobre interacciones farmacológicas: Clasificación y probabilidad. *Introducción a las interacciones farmacológicas*. 1ª edición. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2011 – 2012. p.66 – 95.

Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Kuwano H, Takahashi T, Mitsudomi T. Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor Gene in Lung Cancer: Biological and Clinical Implications. *Cancer Research*. 2004; 64: 8919 – 8923.

Li J, Deng H, Hu M, Fang Y, Vaughn A, Cai X, et al. Inhibition of non – small cell lung cancer (NSCLC) growth by a novel small molecular inhibitor of EGFR. *Oncotarget*. 2015; 6

Márquez Fernández E, Martínez Bautista MJ, Jesús Alegre del Rey E, Monje Agudo P, Martínez Díaz C, López Vallejo JF. Erlotinib en carcinoma de pulmón no microcítico EGFR M+. Informe compartido del grupo Génesis – SEFH. Andalucía: SEFH; 2012. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía: Informe Génesis v.3.0

Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non – small cell lung cancer: Epidemiology, risk factors, treatment and survivorship. *Mayo Clin Proc*. 2008; 85(3): 584 – 594

Morita S, Okamoto I, Kobayashi K, Yamazaki K, Asahina H, Inoue A, et al. Combined Survival Analysis of Prospective Clinical Trials of Gefitinib for Non – Small Cell Lung Cancer with EGFR Mutations. *Clin Cancer Res*. 2009;15 (13)

Olivera – Fernandez R, Fernandez – Ribeiro F, Piñeiro – Corrales G, Crespo – Diz C. Adherencia a tratamientos antineoplásicos orales. *Farm Hosp*. 2014;38(6):475-481

Pao W, Girard N. New driver mutations in non – small – cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2011; 12:175-80

Peters S, Zimmermann S, Adjei, AA. Oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non – small cell lung cancer: Comparative pharmacokinetics and drug – drug interactions. *Cancer treatment reviews*. 2014; 40: 917-926

Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Saad ED, Taback NA, Krzyzanowska MK. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *JNCI*. 2007;(99).

Schaake EE, Kappers I, Codrington HE, Valdés Olmos RA, Teertstra HJ, Pel R, et al. Tumor response and toxicity of neoadjuvant erlotinib in patients with early – stage non – small – cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30.

Silva Riádigos G, Rudi Sola N, Cervantes García M, Pontes García C, De Pedro Ambrosio V, GorgasTorner M.Q. Adherencia al tratamiento antirretroviral ¿Qué métodos de medida se adaptan mejor a nuestra población? Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2012.

Sociedad española de oncología médica. Cáncer de pulmón. Biología del cáncer de pulmón. 2015 [en línea]. [Consultado en Marzo de 2016]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/tumores-toracios/cancer-de-pulmon?start=1>

Sullivan I, Planchard D. ALK inhibitors in non – small cell lung cáncer: the latest evidence and developments. *Ther Adv Med Oncol*. 2016; 8(1): 32 – 47

Timmers L, Boons C.C.L, Moes – ten Hove J, Smit E.F, M. van de Ven P, G. Aerts J, et al. Adherence, exposure and patients' experiences with the use of erlotinib in non – small cell lung cancer. *J cancer Res Clin Oncol*. 2015; 141:1481 – 1491.

Yoshida T, Yamada K, Azuma K, Kawahara A, Abe H, Hattori S, et al. Comparision of adverse events and efficacy between Gefitinib and Erlotinib in patients with non – small – cell lung cáncer: a retrospective analysis. *Med Oncol*, 2013; 30:349

ANEXO I

Tabla II. Cuestionario adherencia SMAQ

1. ¿Alguna vez olvida tomar la medicación?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2. ¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
3. ¿Alguna vez deja de tomar los fármacos si se siente mal?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
4. ¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
5. En la última semana, ¿cuántas veces no tomó alguna dosis? ²	A: ninguna B: 1 - 2 C: 3 - 5 D: 6 - 10 E: más de 10
6. Desde la última visita, ¿cuántos días completos no tomó la medicación?	Días:

¹Se considera no adherente: 1: sí, 2: no, 3: sí, 4: sí, 5: C, D o E, 6: más de dos días. El cuestionario es dicotómico, cualquier respuesta en el sentido de no adherente se considera no adherente. ²La pregunta 5 se puede usar como semicuantitativa: A: 95-100% adhesión; B:85-94%; C:65-84%; D:30-64%; E: < 30%.