

## **PROCOLO 2019**

### **Tratamiento con Imatinib o Sunitinib en Personas con Tumores del Estroma Gastrointestinal no Resecables o Metastásicos**

Para el Otorgamiento de las Prestaciones que cuentan con el Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo. Lev 20.850

Subsecretaría de Salud Pública - División de Planificación Sanitaria  
Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia

La Ley 20.850 crea un Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo y otorga cobertura financiera universal a diagnósticos, medicamentos, dispositivos de uso médico y alimentos de alto costo de demostrada efectividad, de acuerdo a lo establecido en los protocolos respectivos, garantizando que los mismos sean accesibles en condiciones de calidad y eficiencia.

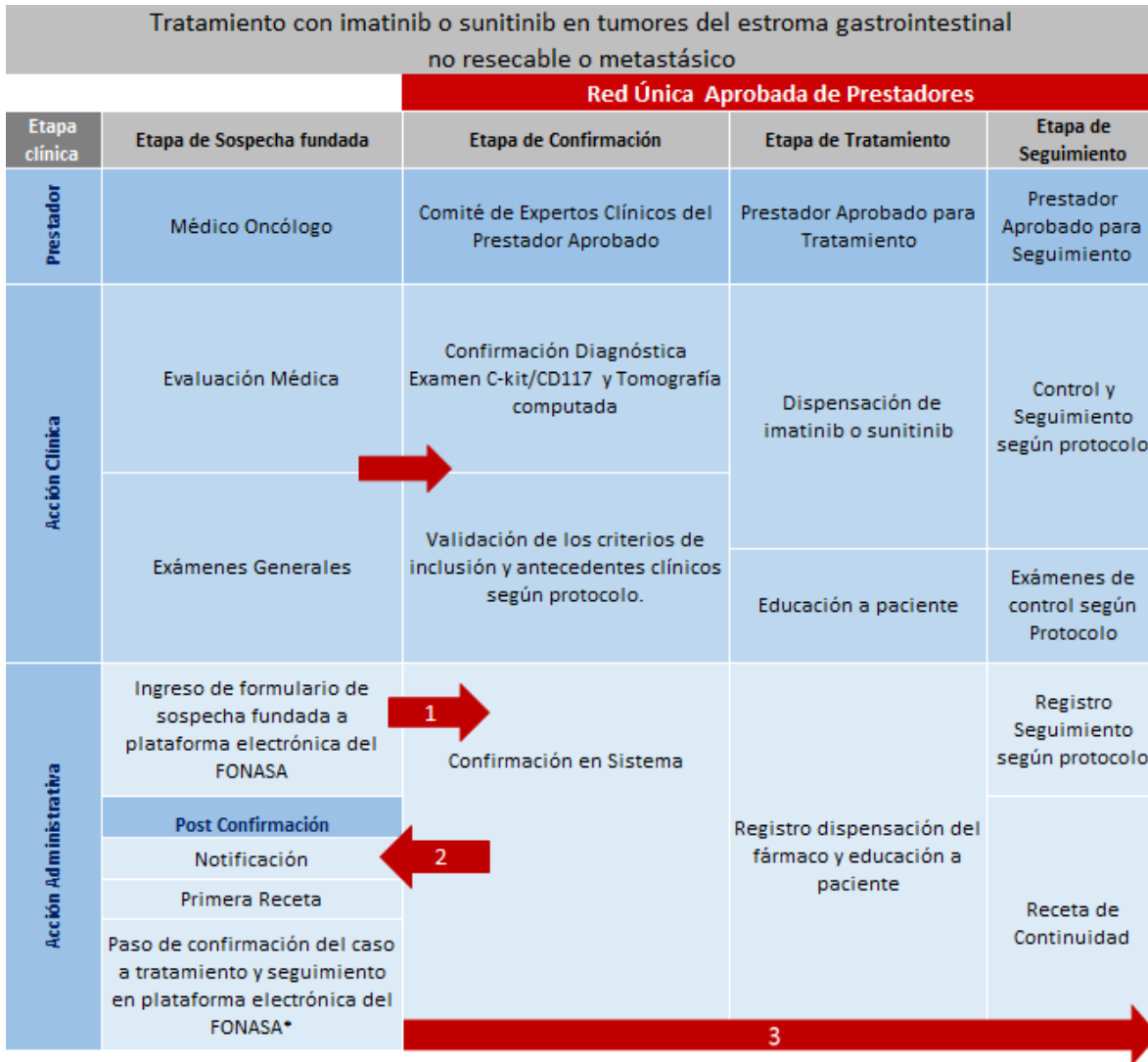
Versión del documento: Segunda edición. Junio de 2019.  
Primera Edición. Enero 2019

Diseño y Diagramación Protocolos 2019: Lilian Madariaga S. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud.

## ÍNDICE

DIAGRAMA DE FLUJO DE LA RED DE ATENCIÓN.....	4
PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN .....	5
ANTECEDENTES DEL PROBLEMA .....	6
OBJETIVO GENERAL .....	7
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	7
ÁMBITO DE LA APLICACIÓN.....	8
POBLACIÓN OBJETIVO .....	8
DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA .....	8
MANEJO CLÍNICO.....	8
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS.....	13
REQUISITOS DE INFORMACIÓN .....	13
ANEXO 1. Interacciones medicamentosas de imatinib con fármacos descritos en Haouala, 2010 .....	14
ANEXO 2. Interacciones medicamentosas de sunitinib con fármacos descritos en Bilbao 2014 .....	16
ANEXO 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	20
GRUPO ELABORADOR.....	23
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25

## DIAGRAMA DE FLUJO DE LA RED DE ATENCIÓN



### Garantía Financiera:

Prestaciones garantizadas

1. Confirmación Diagnóstica: Examen Inmunohistoquímica de proteína c-kit/CD117 y tomografía computada.
2. Tratamiento farmacológico: imatinib o sunitinib
  - 2.1 Para los casos nuevos, el tratamiento con imatinib se encuentra garantizado en personas con tumor del estroma gastrointestinal no resecable o metastásico que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este protocolo.
  - 2.2 Las personas que progresen en la patología estando en tratamiento con imatinib y que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en el protocolo de esta condición de salud, accederán al tratamiento con sunitinib como terapia de segunda línea.
  - 2.3 Para la continuidad de tratamientos en personas ya usuarias de medicamentos garantizados, se considerará el ingreso al Sistema en las condiciones que se establecen en este protocolo.

### Garantía de Oportunidad

1. Las personas con sospecha clínica fundada de tumor del estroma gastrointestinal no resecable o metastásico tendrán acceso a examen de Inmunohistoquímica de proteína c-kit/CD117 y tomografía computada, en un plazo no mayor a 30 días desde la recepción del formulario de sospecha fundada.
2. Las personas con diagnóstico confirmado de tumor del estroma gastrointestinal no resecable o metastásico, tendrán acceso a tratamiento farmacológico con imatinib o sunitinib en un plazo no mayor a 20 días, desde la validación de la indicación por parte del Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado.
3. Continuidad en la atención y control, en conformidad a lo establecido en este protocolo.

### Seguimiento:

El seguimiento se realizará conforme a lo establecido en este protocolo.

\*Será responsabilidad del médico que genera la solicitud, notificar al beneficiario de la ley mediante el "formulario de constancia información al paciente Ley Ricarte Soto", y registrarlo en plataforma dispuesta por el FONASA, desde la etapa de confirmación a la etapa de tratamiento y seguimiento, una vez que el caso haya sido confirmado por el comité de expertos clínicos del prestador aprobado.

## PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN

El proceso clínico considerado para las condiciones específicas de salud incorporadas a la Ley, se encuentra establecido en los protocolos, flujos de atención y documentos asociados para su implementación.

Las condiciones específicas de salud ingresadas en el Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo vigentes, pueden organizarse en dos grupos o flujos diferentes de acuerdo a la naturaleza de la garantía. Existiendo así, un grupo de condiciones específicas de salud que requieren ser confirmadas a través de algún método diagnóstico, el cual también puede estar garantizado, y el otro grupo que ya cuenta con un diagnóstico, cuyos potenciales beneficiarios solicitan una terapia de segunda línea o de mayor complejidad terapéutica. Dichas solicitudes serán analizadas por un Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado<sup>1</sup> que validará o no este requerimiento.

El flujo de atención para esta condición de salud, se organizará en cuatro etapas:

- 1. Sospecha fundada**
- 2. Confirmación Diagnóstica**
- 3. Tratamiento**
- 4. Seguimiento**

### 1. Sospecha fundada

En personas con sospecha diagnóstica de tumor del estroma gastrointestinal no resecable o metastásico, que deseen acceder voluntariamente a los beneficios de la ley N°20.850, será el médico tratante oncólogo, quien deberá generar la Sospecha Fundada a través del formulario correspondiente para este fin, disponible en la plataforma electrónica del FONASA.

El médico que genera la solicitud será responsable de la información entregada, la que podrá ser objeto de auditoría.

### 2. Confirmación Diagnóstica

Esta etapa consiste en la confirmación del diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal no resecable o metastásico a través de los exámenes de Inmunohistoquímica de proteína c-kit/CD117 y tomografía computada. Además, consiste en la validación de la solicitud de la terapia farmacológica con imatinib o sunitinib, como tratamiento para tumor del estroma gastrointestinal

---

<sup>1</sup> Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado: La conformación del Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado cumple con el propósito de proporcionar asesoría, conocimientos de alto nivel y experiencia especializada, en materias específicas relacionadas con el quehacer clínico de los miembros. Su principal función es ser el grupo revisor y validador de acuerdo a criterios establecidos en los Protocolos de las solicitudes de tratamiento de alto costo para los problemas definidos en la Ley.

no resecable o metastásico, por parte del Centro Confirmador y Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado de acuerdo a los criterios establecidos en este protocolo. Este Comité validará o no las solicitudes de acuerdo a los antecedentes presentados.

Una vez confirmada la persona como beneficiario(a) de la Ley, el médico que genera la solicitud deberá notificarlo(a), emitir la receta para el inicio de la terapia y en conjunto asignarán un establecimiento dentro de la Red de Prestadores Aprobados<sup>2</sup> para el tratamiento y seguimiento.

### 3. Tratamiento

Esta etapa consiste en la entrega o administración de los fármacos imatinib o sunitinib al beneficiario(a) como tratamiento para tumor del estroma gastrointestinal no resecable o metastásico, por un prestador aprobado lo más cercano posible al domicilio del beneficiario(a). Las prestaciones asociadas a la administración del medicamento no se encuentran cubiertas por la ley N°20.850, por lo que deberán ser cubiertas por los seguros de salud correspondientes, acorde al plan de salud del beneficiario(a).

### 4. Seguimiento

**Para esta condición de salud, las prestaciones de seguimiento no se encuentran garantizadas** por lo que deberán ser cubiertas por los seguros de salud correspondiente, acorde al plan de salud del beneficiario(a). Sin embargo, son fundamentales para la integralidad del proceso de atención.

El seguimiento deberá ser realizado e ingresado a la plataforma electrónica del FONASA, dispuesta para este fin, por el médico del prestador aprobado para esta etapa, quién será responsable de todo cambio, suspensión transitoria o definitiva del medicamento.

El Ministerio de Salud coordinará la derivación de los beneficiarios(as) de la Ley, que se encuentran en establecimientos que no pertenezcan a la Red de Prestadores Aprobados, para las etapas de tratamiento y seguimiento.

## ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son un grupo de neoplasias que representan menos del 1% de los tumores primarios del tracto gastrointestinal (1,2). Se localizan preferentemente en el estómago y el intestino delgado, aunque pueden desarrollarse en cualquier lugar del aparato digestivo e incluso fuera de él (3). Son originarios de células mesenquimales del tracto gastrointestinal que actúan como marcapasos del tubo digestivo, o de un precursor común de células a lo largo del intestino (4) y tienen características distintivas que los diferencian de otros

---

<sup>2</sup> Prestador Aprobado: Corresponde a cualquier persona natural o jurídica, establecimiento o institución, que se encuentre aprobada, conforme a lo dispuesto en el decreto N° 54 del Ministerio de Salud de 2015, que aprueba Reglamento que Establece Normas para el Otorgamiento y Cobertura Financiera de los Diagnósticos y Tratamientos incorporados al sistema establecido en la Ley N° 20.850.

tumores, como ser generalmente positivos para c-kit/CD117 y ser causados por mutaciones en *KIT* o *PDGFRA* (5).

En Chile no se cuenta con un registro específico para determinar variables epidemiológicas sobre GIST (2). Las estimaciones de incidencia a nivel mundial oscilan entre 10 a 13 personas por millón de habitantes por año, esto incluye sólo GIST clínicamente relevantes y no incluye lesiones microscópicas (6). La mediana de edad de diagnóstico son los 60 años, pero puede afectar a personas de cualquier edad. Los tumores GIST son muy infrecuentes en niños (menos del 3% en menores de 21 años) y pueden representar un grupo distinto por sus características clínicas y biológicas (7). Respecto a la distribución por género, algunas series plantean que existe una leve predominancia de género masculino, no habiendo certeza de ello (8,9). Respecto de la sobrevida, un estudio sobre los pacientes con GIST resecados sólo metastásicos informó una supervivencia media de 19 meses, supervivencia de 41% a los 2 años y de un 25% a los 5 años (10).

Existen diversos síndromes genéticos que están relacionados con GIST:

- a) El síndrome de la triada de Carney: marcado por los GIST gástricos, paragangliomas y condromas pulmonares; puede ocurrir en diferentes edades, por lo que es difícil descartar esta condición en pacientes pediátricos con GIST sin mutaciones de *KIT* (11).
- b) Neurofibromatosis Tipo-1: se trata de personas con GIST sin mutaciones de *KIT*, ubicados predominantemente en el intestino delgado y frecuentemente multicéntrico (9).
- c) El síndrome de Carney-Stratakis: marcado por mutaciones germinales de succinato deshidrogenasa subunidad B (SDHB), succinato deshidrogenasa subunidad C (SDHC) y succinato deshidrogenasa subunidad D (SDHD), que produce GIST y paragangliomas (12).

## OBJETIVO GENERAL

Entregar orientaciones a los equipos de salud para estandarizar el diagnóstico, manejo clínico y tratamiento farmacológico con imatinib o sunitinib y seguimiento en beneficiarios(as) de la ley N°20.850 para este problema de salud.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estandarizar el método diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal no resecable o metastásico a través de los exámenes de Inmunohistoquímica de proteína c-kit/CD117 y tomografía computada.
- Estandarizar los criterios de inicio y la población objetivo de la terapia con imatinib o sunitinib para personas con tumor del estroma gastrointestinal no resecable o metastásico

- Estandarizar el tratamiento y seguimiento de los beneficiarios(as) de la Ley 20.850 con tumor del estroma gastrointestinal no resecable o metastásico, que requieren terapia con imatinib o sunitinib.

## ÁMBITO DE LA APLICACIÓN

Dirigido a profesionales del equipo de salud que otorgan prestaciones a beneficiarios(as) de la ley N°20.850 para este problema de salud.

## POBLACIÓN OBJETIVO

Personas con sospecha diagnóstica o diagnóstico confirmado de tumor del estroma gastrointestinal no resecable o metastásico.

## DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA

**Imatinib:** inhibidor selectivo de la tirosina quinasa que se une a los receptores c-KIT, ABL, BCR-ABL y PDGF y bloquea la vía de señalización celular, evitando la proliferación celular incontrolada (13).

**Sunitinib:** inhibidor de tirosina quinasa, inhibe factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) en células cancerosas, células endoteliales vasculares y pericitos. Esto reduce la proliferación de células tumorales y el desarrollo de vasos sanguíneos tumorales (14).

## MANEJO CLÍNICO

### 1. Garantía de Protección Financiera

Prestaciones garantizadas

1. Confirmación diagnóstica: examen Inmunohistoquímica de proteína c-kit/CD117 y tomografía computada.
2. Tratamiento farmacológico: imatinib o sunitinib
  - 2.1 Para los casos nuevos, el tratamiento con imatinib se encuentra garantizado en personas con tumor del estroma gastrointestinal no resecable o metastásico que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este protocolo.
  - 2.2 Las personas que progresen en la patología estando en tratamiento con imatinib y que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este protocolo, accederán al tratamiento con sunitinib como terapia de segunda línea.



Para la continuidad de tratamientos en personas ya usuarias de medicamentos garantizados, se considerará el ingreso al Sistema en las condiciones que se establecen en este protocolo.

## 2. Garantía de Oportunidad

Las personas con sospecha clínica fundada de tumor del estroma gastrointestinal no resecable o metastásico tendrán acceso a examen de Inmunohistoquímica de proteína c-kit/CD117 y tomografía computada, en un plazo no mayor a 30 días desde la recepción del formulario de sospecha fundada.

Las personas con diagnóstico confirmado de tumor del estroma gastrointestinal no resecable o metastásico, tendrán acceso a tratamiento farmacológico con imatinib o sunitinib en un plazo no mayor a 20 días, desde la validación de la indicación por parte del Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado.

Continuidad en la atención y control en conformidad a lo establecido en este protocolo.

## 3. Confirmación Diagnóstica

### Diagnóstico e identificación de subgrupos

El diagnóstico de personas con tumor del estroma gastrointestinal no resecable o metastásico, se fundamenta en:

1. Biopsia, la que puede ser obtenida por vía endoscópica o a través de guía con imágenes percutáneas: ecografía o TAC.
2. Morfología e inmunohistoquímica (CD117 ó DOG1) (15). Una proporción de los GIST, en el rango de 5%, son CD117 negativos.
3. El recuento mitótico tiene valor pronóstico y debe ser expresado como el número de mitosis en un área total de 5 mm<sup>2</sup> (9).
4. Análisis de mutaciones conocidas que implican KIT y genes *PDGFRA*, que pueden confirmar el diagnóstico de GIST si es dudoso, sobre todo en CD117 sospechoso-DOG1 negativo.
5. Análisis mutacional, el cual tiene un valor predictivo para la sensibilidad a la terapia molecular específica en enfermedad metastásica y valor pronóstico, de modo que su inclusión en el estudio diagnóstico de todos los GIST es recomendable para enfermedad metastásica (16).

## 4. Criterios de Inclusión

Los **criterios de inclusión para el tratamiento con imatinib** para personas con tumor del estroma gastrointestinal no resecable o metastásico son los siguientes, debiendo cumplir ambos:

1. Tumor del estroma gastrointestinal no resecable o metastásico definido clínica o imagenológicamente (Tomografía Computada o RNM o ecografía según proceda).
2. Confirmación histopatológica de tumor del estroma gastrointestinal.

Los **criterios de inclusión para el tratamiento con sunitinib** para personas con tumor del estroma gastrointestinal no resecable o metastásico, en segunda línea, son los siguientes, debiendo cumplirlos todos:

1. Tumor del estroma gastrointestinal no resecable o metastásico definido clínica o imagenológicamente (Tomografía Computada o RNM o ecografía según proceda).
2. Confirmación histopatológica de tumor del estroma gastrointestinal.
3. Pacientes que progresen estando en tratamiento con imatinib según criterios RECIST (17,18).

#### **5. Criterios de Exclusión**

Los **criterios de exclusión** del tratamiento con imatinib o sunitinib son:

1. Todo beneficiario(a) con contraindicaciones a imatinib o sunitinib o cualquier componente de la formulación.
2. Considerar el uso de medicamentos que puedan interactuar con imatinib y sunitinib según interacciones descritas en Haouala A et al. y Bilbao-Meseguer et al. (19,20) disponibles en Anexo 1 y 2, respectivamente.

#### **6. Tratamiento**

Para el tratamiento con imatinib o sunitinib en personas con tumor del estroma gastrointestinal (GIST) no resecable o metastásico, el esquema es el siguiente:

▪ **Imatinib:**

- Vía de Administración: oral.
- Dosis inicial: 400mg u 800mg (dosis máxima) diarios hasta progresión o toxicidad intolerable por parte del paciente según criterio clínico.

Durante el seguimiento se permitirán ajustes de dosis en función de la toxicidad del fármaco, que deberán ser validados por el Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado.

▪ **Sunitinib :**

- Vía de Administración: oral.
- Dosis: 50 mg diarios, 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.

Durante el seguimiento se permitirán ajustes de dosis en función de la toxicidad del fármaco, que deberán ser validados por el Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado.

**Ajuste de dosis:**

- Se podrá realizar ajuste de la terapia por toxicidad basada en ficha técnica de la Agencia Europea de Medicamentos EMA para imatinib<sup>3</sup> y sunitinib<sup>4</sup>.

**7. Criterios de Continuidad de Tratamiento**

Para todas aquellas personas con diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal no resecable o metastásico, que al momento de solicitar el ingreso al Sistema de Protección Financiera creado por la ley Nº20.850, ya cuenten como parte de su tratamiento para tumor del estroma gastrointestinal no resecable o metastásico con alguno de los fármacos descritos en este protocolo y que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este protocolo, será el médico tratante oncólogo quién deberá enviar el formulario de solicitud de tratamiento a través de la plataforma electrónica del FONASA para que sea revisado por el Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado. Este comité validará o no las solicitudes de acuerdo a los antecedentes presentados.

**8. Criterios de evaluación de respuesta**

1. Para mantener el tratamiento, los beneficiarios deberán tener uno de los siguientes tres criterios:
  - i. enfermedad estable según evaluación clínica.
  - ii. respuesta parcial según evaluación clínica.
  - iii. respuesta completa al tratamiento según criterios RECIST (17, 18).
2. En pacientes con tumor del estroma gastrointestinal no resecable o metastásico avanzado en tratamiento con imatinib o sunitinib que progresan, se sugiere evaluar adherencia al tratamiento y descartar posibles interacciones medicamentosas (1).

**9. Criterios de Suspensión del Tratamiento**

Los **criterios de suspensión** del tratamiento con imatinib o sunitinib para personas con diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal no resecable o metastásico podrán ser uno o más de los siguientes:

1. Intolerancia a la terapia.

---

<sup>3</sup> Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imatinib-medac-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imatinib-medac-epar-product-information_es.pdf)

<sup>4</sup> Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/sutent-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/sutent-epar-product-information_en.pdf)

2. Toxicidad de la terapia.
3. Insuficiente respuesta a la terapia de acuerdo a evaluación clínica.
4. Inseguridad en el adecuado uso y seguimiento del tratamiento.
5. En beneficiarias que estén embarazadas se recomienda suspender el uso de esta terapia durante el periodo que dure esta condición, por considerarse el fármaco como teratogénico.
6. En beneficiarias que se encuentren en período de lactancia, se recomienda suspender el uso de estos fármacos.

## 10. Seguimiento

El esquema de seguimiento del tratamiento con imatinib o sunitinib en personas con tumor del estroma gastrointestinal no resecable o metastásico, requiere de la evaluación periódica por parte del médico tratante oncólogo con la finalidad de evaluar la respuesta al tratamiento farmacológico y la presencia de reacciones adversas al medicamento (RAM).

En estos controles se aplicarán mediciones de actividad clínica y registro de reacciones adversas notificables de imatinib o sunitinib, en función de los criterios, procedimiento y plazos establecidos por el Sistema de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública (ISP)<sup>5</sup>. El médico tratante será el encargado de enviar el Formulario de Notificación de Reacciones Adversas al ISP y, paralelamente, deberá enviar copia de dicho formulario al Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado, a través de la plataforma electrónica del FONASA para la ley N°20.850.

El esquema de seguimiento sugerido corresponde al descrito en la tabla N°1.

**Tabla N°1:** Esquema de seguimiento sugerido para personas con tumor del estroma gastrointestinal no resecable o metastásico en tratamiento con imatinib o sunitinib.

Periodicidad .	Evaluaciones Recomendadas
Cada mes	Control clínico que incluya evaluación de toxicidad y exámenes como hemograma, perfil bioquímico, electrolitos, creatinina.
Cada 3 meses	Se sugiere exámenes de función tiroidea
Cada 6 meses	Evaluación de respuesta con imágenes (TC, RNM o ecografía),
<b>En caso de sospecha de progresión, considerar exámenes de imágenes (TC, RNM o ecografía) para evaluar.</b>	

<sup>5</sup> Sistema de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública. Disponible en: [http://www.ispch.cl/anamed/subdeptodispositivos\\_medicos/seccion\\_tecnovigilancia\\_rol\\_profesional](http://www.ispch.cl/anamed/subdeptodispositivos_medicos/seccion_tecnovigilancia_rol_profesional)

## **AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS**

La validación de la indicación del tratamiento por parte del Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado, se hará sobre la base de la evaluación de los antecedentes dispuestos en la etapa de Sospecha Fundada, requiriéndose para ello la siguiente documentación:

- Formulario de sospecha fundada.
- Resultado de examen confirmatorio.
- Formulario de solicitud de medicamento.
- Antecedentes y documentos requeridos en este protocolo.

Los antecedentes clínicos que motiven la postulación deben estar adecuadamente registrados en la ficha clínica. La veracidad de estos antecedentes es certificada por el médico que hace la solicitud y podrán ser objeto de auditoría.

La autorización de uso de la terapia establecida en este protocolo es de uso exclusivo para el beneficiario(a). Las personas no podrán hacer un uso distinto de esta medicación a la indicada en la prescripción médica.

## **REQUISITOS DE INFORMACIÓN**

Los requisitos de información para postular a los potenciales beneficiarios(as) al Sistema de Protección Financiera de la ley N° 20.850, se encuentran disponible en la plataforma electrónica dispuesta por el FONASA para este fin en: <http://www.fonasa.cl>. La información solicitada para cada condición específica de salud, se encuentra acorde a lo establecido en cada protocolo, la cual deberá ser digitada de manera electrónica.

## ANEXO 1. Interacciones medicamentosas de imatinib con fármacos descritos en Haouala, 2010<sup>6</sup>

Tipo/Clase	Fármaco	Efecto en exposición a Imatinib
<b>Inhibidores de bomba protones</b>	omeprazol, esomeprazol, pantoprazol	Aumenta
<b>Antagonistas de H2</b>	cimetidina, ranitidina	Aumenta
<b>Hipoglicemiantes orales</b>	glibenclamida	Aumenta
	metformina	Disminuye (intracelular)
<b>Bloqueadores de calcio</b>	verapamilo, diltiazem	Aumenta
<b>Anticoagulantes</b>	heparina	Aumenta
<b>Estatinas</b>	simvastatina, atorvastatina	Aumenta
<b>Antiarrítmicos</b>	amiodarona, quinidina	Aumenta y Disminuye (intracelular)
<b>Diuréticos</b>	espironolactona	Aumenta
<b>Beta bloqueadores</b>	carvedilol	Aumenta
<b>Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina</b>	captopril, enalapril, lisinopril	Aumenta
<b>ARA II</b>	losartán	Aumenta
<b>Corticoides</b>	dexametasona	Disminuye
<b>Terapia tiroidea</b>	levotiroxina	Aumenta
<b>Macrólidos</b>	claritromicina, eritromicina	Aumenta
<b>Quinolonas</b>	ciprofloxacino	Aumenta
	levofloxacino	Aumenta y Disminuye (intracelular)
<b>Azoles</b>	itraconazol, fluconazol, variconazol, ketoconazol	Aumenta
<b>Antivirales</b>	ganciclovir, valganciclovir	Disminuye (Intracelular)

<sup>6</sup> Adaptado de Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T, Decosterd LA. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. Blood. 2011 Feb 24;117(8):e75-87.

<b>Antimicobacterianos</b>	rifampicina	disminuye
<b>Inhibidores de proteasa</b>	ritonavir, darunavir, lopinavir	aumenta
	indinavir, saquinavir	disminuye (intracelular)
<b>Inhibidores de transcriptasa reversa nucleósidos</b>	lamivudina	disminuye (intracelular)
<b>Inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos</b>	efavirenz, nevirapina, etravirina	disminuye
<b>Antimaláricos</b>	cloroquina, mefloquina	aumenta
	quininas	aumenta y disminuye (intracelular)
<b>Inmunosupresores</b>	ciclosporina	aumenta
	tacrólimus	aumenta
<b>AINES</b>	diclofenaco	aumenta
	metamizol	disminuye
<b>Benzodiazepinas</b>	midazolam	aumenta y disminuye (intracelular)
<b>Barbitúricos</b>	fenobarbital	disminuye
<b>Antiepilépticos</b>	ác. valproico	aumenta
	carbamazepina, fenitoína, topiramato	disminuye
<b>Opioides</b>	metadona	aumenta
<b>Antagonistas H1</b>	fexofenadina	aumenta

## ANEXO 2. Interacciones medicamentosas de sunitinib con fármacos descritos en Bilbao 2014<sup>7</sup>

Tipo/Clase	Fármaco	Efecto en exposición a sunitinib
<b>Antieméticos</b>	apepripant	aumenta
<b>Bloqueadores de Calcio</b>	amlodipino, nifedipino, verapamilo, nicardipino, diltiazem	aumenta
<b>Corticoides</b>	dexametasona	disminuye
<b>Macrólidos</b>	claritromicina, eritromicina	aumenta
<b>Azoles</b>	itraconazol, fluconazol, posaconazol, variconazol, ketoconazol	aumenta
<b>Nitroimidazoles</b>	metronidazol	aumenta
<b>Antimicobacterianos</b>	rifampicina	disminuye
<b>Inhibidores de proteasa</b>	ritonavir, saquinavir, atazanavir, darunavir, indinavir	aumenta
<b>Inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos</b>	efavirenz, nevirapina, etravirina	disminuye
<b>Antimaláricos</b>	quininas	aumenta
<b>Antineoplásicos</b>	crizotinib	aumenta
	dasatinib	aumenta
	lapatinib	aumenta
	nilotinib	aumenta
	vemurafenib	disminuye
	vandetanib	disminuye
<b>Inmunosupresores</b>	everolimus	aumenta
	tacrólimus	aumenta
	ifosfamida	disminuye
<b>IRSS</b>	fluvoxamina	aumenta
<b>AINES</b>	metamizol	disminuye
<b>Barbitúricos</b>	fenobarbital, thiopental	disminuye
<b>Antiepilépticos</b>	carbamazepina, fenitoína	disminuye
<b>Antimigrañosos</b>	ergotamina	aumenta
<b>Quelantes de metales pesados</b>	deferasirox	disminuye

<sup>7</sup> Adaptado de Drug interactions with Sunitinib. Idoia Bilbao-Meseguer, Begoña San Jose, Leocadio R Lopez-Gimenez, Maria A Gil, Laura Serrano, Mikel Castaño, Saioa Sautua, Amaya De Basagoiti, Ainhoa Belaustegui, Beatriz Baza, Zuriñe Baskaran and Alazne Bustinza *J Oncol Pharm Pract* published online 8 January 2014



### ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### TRATAMIENTO CON IMATINIB EN PERSONAS CON TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL NO RESECABLES O METASTÁSICOS

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre del beneficiario: \_\_\_\_\_ C.I.: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Domicilio: \_\_\_\_\_ Tel.: \_\_\_\_\_

Nombre del Médico: \_\_\_\_\_ C.I.: \_\_\_\_\_

#### ¿QUÉ SON LOS TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL?

Son un grupo de neoplasias que representa menos del 1% de los tumores primarios del tracto gastrointestinal. Se localizan preferentemente en el estómago y el intestino delgado, aunque pueden desarrollarse en cualquier lugar del aparato digestivo e incluso fuera de él.

#### COBERTURA FINANCIERA DEL “TRATAMIENTO CON IMATINIB EN PERSONAS CON TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL NO RESECABLES O METASTÁSICOS”

Tomo conocimiento que el acto médico tratamiento con imatinib en personas con tumores del estroma gastrointestinal no resecables o metastásicos se realiza con cobertura financiera de la ley N°20.850 (en adelante Ley Ricarte Soto)

La Ley Ricarte Soto es un Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo, creado por el decreto Ley 20.850 del 01 de Junio de 2015, cuya misión es otorgar cobertura financiera a todos los usuarios de las Instituciones Previsionales de Salud, el Fondo Nacional de Salud y las instituciones de salud previsional de las Fuerzas Armadas y las de Orden y Seguridad Pública.

#### RIESGOS DEL TRATAMIENTO

##### Riesgos y efectos secundarios del tratamiento propuesto.

En el transcurso del tratamiento con imatinib pueden presentarse, según la literatura médica, los siguientes efectos adversos: diarrea, náusea, vómito, cambios en el sabor, aftas en la boca o inflamación dentro de la boca, pérdida del apetito, pérdida de peso, acidez o indigestión, boca seca, dolor de cabeza, dolor o hinchazón en las articulaciones, calambres, espasmos, o dolores musculares, sensación de estremecimiento, quemazón, o hormigueo en la piel, dificultad para quedarse o permanecer dormido,

rubor, piel seca, sarpullido, picazón, cambios en las uñas, pérdida de cabello. Hinchazón alrededor de los ojos, inflamación de las manos, los pies, los tobillos o las pantorrillas, aumento repentino de peso, falta de aire, latidos cardíacos rápidos, irregulares o fuertes, expectoración de mucosidad sanguinolenta o de color rosado al toser, aumento de las ganas de orinar, sobre todo en la noche, dolor en el pecho, formación de ampollas, o desprendimiento de la piel, coloración amarillenta en la piel o los ojos, sangre en las heces, sangrado o moretones anormales, síntomas como de la gripe, dolor de garganta, fiebre, escalofríos y otros signos de infección, cansancio excesivo o debilidad, dolor o distensión abdominal. imatinib puede desacelerar el crecimiento y desarrollo en los niños.

**Riesgos personalizados.**

Asimismo pueden existir riesgos que estén relacionados con las circunstancias personales del beneficiario(a), estado previo de salud, edad, o cualquier otra situación particular y que en su caso pueden ser los siguientes:

---

---

---

---

**LEY RICARTE SOTO**

He sido informado que la Ley Ricarte Soto tiene como única obligación respecto a mí el financiamiento del medicamento referido y cumplirá con ello de acuerdo a lo establecido en el protocolo de atención correspondiente al Decreto vigente.

La selección del medicamento que será financiado para dar cumplimiento a la solicitud de cobertura es de responsabilidad del Ministerio de Salud, de acuerdo a lo registrado y autorizado por el ISP.

**¿DÓNDE PUEDO CONSEGUIR MÁS INFORMACIÓN?**

En caso de requerir mayor información sobre el procedimiento financiado, puede consultar la página Web del Ministerio de Salud <https://www.minsal.cl/leyricarte/>

**DERECHO A NO CONSENTIR O RETIRAR EL CONSENTIMIENTO**

Usted puede no consentir la realización del referido tratamiento y además, en cualquier momento y sin expresión de causa o explicación, puede revocar este consentimiento, lo que de ninguna manera provocará un trato discriminatorio por parte del personal clínico.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo \_\_\_\_\_ RUT \_\_\_\_\_

- a. Tomo conocimiento que el acto médico **tratamiento con imatinib en personas con tumores del estroma gastrointestinal no resecables o metastásicos** se realiza con cobertura financiera de la Ley 20.850 “Ley Ricarte Soto”.
- b. He sido adecuadamente y oportunamente informado/a respecto a mi enfermedad, las medidas diagnósticas y terapéuticas necesarias, así como las posibles consecuencias de la no realización de las mismas.
- c. Se me han hecho saber las razones que motivan el tratamiento planteado, los probables riesgos, complicaciones y resultados que del mismo pueden surgir.
- d. Dejo constancia que he comprendido las explicaciones que se me han dado en un lenguaje claro y sencillo, permitiéndome el médico informante, hacer todas las consultas y observaciones que estimé necesarias y aclarándome las dudas que le he planteado.
- e. He entendido la importancia de cumplir el tratamiento y que deberé continuar en control médico realizándome análisis periódicamente de acuerdo a lo que me indique el médico tratante.
- f. He sido instruido sobre mi DERECHO a consultar cualquier duda referente al presente tratamiento y de retirarme de él si yo así lo determino.

**Por lo tanto, mediante el presente, consiento libre y voluntariamente someterme a tratamiento con imatinib en personas con tumores del estroma gastrointestinal no resecables o metastásicos:**

SI  NO

Sección beneficiario (a) o Tutor legal:	
Tengo la autorización legal para autorizar el tratamiento con imatinib en personas con tumores del estroma gastrointestinal no resecables o metastásicos. Estoy al tanto de las implicancias, riesgos, beneficios y limitaciones del tratamiento y el impacto que puede tener en el beneficiario(a) y su familia.	
Nombre:	
Relación con el Beneficiario(a):	
Fecha	/ /
	Firma

**Médico Tratante: He explicado la información que se encuentra en este consentimiento, informando al beneficiario(a) o a su tutor(a) legal.**

Nombre \_\_\_\_\_ Especialidad \_\_\_\_\_  
 Fecha \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

## **ANEXO 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO**

### **TRATAMIENTO CON SUNITINIB EN PERSONAS CON TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL NO RESECABLES O METASTÁSICOS**

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre del beneficiario: \_\_\_\_\_ C.I.: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Domicilio: \_\_\_\_\_ Tel.: \_\_\_\_\_

Nombre del Médico: \_\_\_\_\_ C.I.: \_\_\_\_\_

#### **¿QUÉ SON LOS TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL?**

Son un grupo de neoplasias que representa menos del 1% de los tumores primarios del tracto gastrointestinal. Se localizan preferentemente en el estómago y el intestino delgado, aunque pueden desarrollarse en cualquier lugar del aparato digestivo e incluso fuera de él.

#### **COBERTURA FINANCIERA DEL “TRATAMIENTO CON SUNITINIB EN PERSONAS CON TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL NO RESECABLES O METASTÁSICOS”**

Tomo conocimiento que el acto médico tratamiento con sunitinib en personas con tumores del estroma gastrointestinal no resecables o metastásicos se realiza con cobertura financiera de la Ley 20.850 (en adelante Ley Ricarte Soto)

La Ley Ricarte Soto es un Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo, creado por el decreto Ley 20.850 del 01 de Junio de 2015, cuya misión es otorgar cobertura financiera a todos los usuarios de las Instituciones Previsionales de Salud, el Fondo Nacional de Salud y las instituciones de salud previsional de las Fuerzas Armadas y las de Orden y Seguridad Pública.

#### **RIESGOS DEL TRATAMIENTO**

##### **Riesgos y efectos secundarios del tratamiento propuesto.**

En el transcurso del tratamiento con sunitinib pueden presentarse, según la literatura médica, los siguientes efectos adversos: debilidad, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, acidez, gas, hemorroides, dolor, irritación o sensación de ardor en los labios, la lengua, la boca o la garganta, boca seca, cambio en el sabor de las cosas, pérdida de apetito, cambios en el peso, pérdida del cabello, uñas o cabello frágiles, habla lenta, temblores, períodos menstruales intensos, irregulares o que no se presentan, depresión, dificultad para conciliar el sueño o para mantenerse dormido, agrietamiento o ampollas en la piel en las palmas de las manos y en las plantas de los pies, dolor muscular, de las

articulaciones, sangrado de nariz frecuente, sangrado de las encías, molestia inusual en las ambientes fríos. Otros eventos adversos podrían ser sangrado o moretones inusuales, heces negras, sanguinolentas y alquitranadas, sangre en la orina, vómito que es de color rojo brillante o que se ve como café molido, tos con sangre, dolor de estómago, inflamación o sensibilidad, dolor de cabeza, fiebre, inflamación, sensibilidad, calor o enrojecimiento de una pierna, hinchazón de los pies o tobillos, ritmo cardíaco rápido, irregular o fuerte, mareos o desmayos, reducción en la concentración o actividad, confusión, depresión, nerviosismo, convulsiones, cambios en la vista, dolor o presión en el pecho, cansancio extremo, dificultad para respirar, dolor al respirar profundamente, aumento de peso sin explicación, inflamación de los ojos, el rostro, los labios, la lengua o la garganta, sarpullido, urticaria, ampollas o descamación de la piel o dentro de la boca, dificultad para tragar o respirar.

**Riesgos personalizados.**

Asimismo pueden existir riesgos que estén relacionados con las circunstancias personales del beneficiario(a), estado previo de salud, edad, o cualquier otra situación particular y que en su caso pueden ser los siguientes:

---

---

---

---

**LEY RICARTE SOTO**

He sido informado que la Ley Ricarte Soto tiene como única obligación respecto a mí el financiamiento del medicamento referido y cumplirá con ello de acuerdo a lo establecido en el protocolo de atención correspondiente al Decreto vigente.

La selección del medicamento que será financiado para dar cumplimiento a la solicitud de cobertura es de responsabilidad del Ministerio de Salud, de acuerdo a lo registrado y autorizado por el ISP.

**¿DÓNDE PUEDO CONSEGUIR MÁS INFORMACIÓN?**

En caso de requerir mayor información sobre el procedimiento financiado, puede consultar la página Web del Ministerio de Salud <https://www.minsal.cl/leyricarte/>

**DERECHO A NO CONSENTIR O RETIRAR EL CONSENTIMIENTO**

Usted puede no consentir la realización del referido tratamiento y además, en cualquier momento y sin expresión de causa o explicación, puede revocar este consentimiento, lo que de ninguna manera provocará un trato discriminatorio por parte del personal clínico.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo \_\_\_\_\_ RUT \_\_\_\_\_

- a. Tomo conocimiento que el acto médico **tratamiento con sunitinib en personas con tumores del estroma gastrointestinal no resecables o metastásicos** se realiza con cobertura financiera de la Ley 20.850 “Ley Ricarte Soto”.
- b. He sido adecuadamente y oportunamente informado/a respecto a mi enfermedad, las medidas diagnósticas y terapéuticas necesarias, así como las posibles consecuencias de la no realización de las mismas.
- c. Se me han hecho saber las razones que motivan el tratamiento planteado, los probables riesgos, complicaciones y resultados que del mismo pueden surgir.
- d. Dejo constancia que he comprendido las explicaciones que se me han dado en un lenguaje claro y sencillo, permitiéndome el médico informante, hacer todas las consultas y observaciones que estimé necesarias y aclarándome las dudas que le he planteado.
- e. He entendido la importancia de cumplir el tratamiento y que deberé continuar en control médico realizándome análisis periódicamente de acuerdo a lo que me indique el médico tratante.
- f. He sido instruido sobre mi DERECHO a consultar cualquier duda referente al presente tratamiento y de retirarme de él si yo así lo determino.

**Por lo tanto, mediante el presente, consiento libre y voluntariamente someterme a tratamiento con sunitinib en personas con tumores del estroma gastrointestinal no resecables o metastásicos:**

SI  NO

Sección beneficiario (a) o Tutor legal:	
Tengo la autorización legal para autorizar el tratamiento con sunitinib en personas con tumores del estroma gastrointestinal no resecables o metastásicos. Estoy al tanto de las implicancias, riesgos, beneficios y limitaciones del tratamiento y el impacto que puede tener en el beneficiario(a) y su familia.	
Nombre:	
Relación con el Beneficiario(a):	
Fecha	/ /
	Firma

**Médico Tratante: He explicado la información que se encuentra en este consentimiento, informando al beneficiario(a) o a su tutor(a) legal.**

Nombre \_\_\_\_\_ Especialidad \_\_\_\_\_  
 Fecha / / Firma \_\_\_\_\_

## GRUPO ELABORADOR

**Segunda Edición. Junio 2019**

**Primera Edición. Enero 2019**

### Grupo Elaborador

Marcelo Garrido	Médico Cirujano. Especialista en Oncología. Hospital Clínico Universidad Católica Christus UC.
Bettina Müller	Médico Cirujano. Especialista en Oncología. Jefa Centro de Responsabilidad Oncología Médica Instituto Nacional del Cáncer.
Matías Libuy	Médico Cirujano. Consultor externo. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud.

### Grupo Revisor. Segunda Edición. Junio 2019.

Pamela Burdiles	Matrona Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud
Francisco Araya	Cirujano Dentista Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud
Natalia Celedón	Fonoaudióloga Oficina de Coordinación Ley 20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud
Joan Cornejo	Matrona Oficina de Coordinación Ley 20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud

### Grupo Revisor. Primera Edición. Enero 2019.

Dino Sepúlveda	Médico Jefe Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud.
Pamela Burdiles	Matrona. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud.

Caroline Labbé	Enfermera Oficina de Coordinación Ley 20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.
Natalia Celedón	Fonoaudióloga Oficina de Coordinación Ley 20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.
Paloma Herrera	Kinesióloga Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud.
Sergio Poblete	Ingeniero Comercial Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud.
Esteban Vergara	Enfermero Departamento GES, Redes Complejas y Líneas Programáticas. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Ministerio de Salud.
Patricia Gamboa	Químico Farmacéutico Departamento GES, Redes Complejas y Líneas Programáticas. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Ministerio de Salud.
M. Consuelo Celedón	Químico Farmacéutico. Jefe Subdepartamento de Tratamientos de Alto Costo. División de Comercialización. Fondo Nacional de Salud.
Sebastián Jorquera	Ingeniero Civil Industrial Departamento de Proyectos Tecnológicos Fondo Nacional de Salud.

---



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Poveda A, García Del Muro X, López-Guerrero JA, Cubedo R, Martínez V, Romero I, et al. GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Treat Rev.* abril de 2017;55:107-19.
2. Bórquez M P, Neveu C R. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST), un particular tipo de neoplasia. *Rev Médica Chile.* julio de 2008;136(7):921-9.
3. Gómez Senent S, Gómez Raposo C, Segura Cabral JM. [Clinical and therapeutical management of gastrointestinal stromal tumours (GIST)]. *Med Clin (Barc).* 4 de noviembre de 2006;127(17):660-8.
4. Chiang N-J, Chen L-T, Tsai C-R, Chang JS. The epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in Taiwan, 1998–2008: a nation-wide cancer registry-based study. *BMC Cancer.* 18 de febrero de 2014;14:102.
5. Maki RG, Blay J-Y, Demetri GD, Fletcher JA, Joensuu H, Martín-Broto J, et al. Key Issues in the Clinical Management of Gastrointestinal Stromal Tumors: An Expert Discussion. *The Oncologist.* julio de 2015;20(7):823-30.
6. Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, Casparie M, Herings RMC, Hogendoorn PCW. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* diciembre de 2005;41(18):2868-72.
7. Pappo AS, Janeway KA. Pediatric gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin North Am.* febrero de 2009;23(1):15-34, vii.
8. Kim K-M, Kang DW, Moon WS, Park JB, Park CK, Sohn JH, et al. Gastrointestinal stromal tumors in Koreans: it's incidence and the clinical, pathologic and immunohistochemical findings. *J Korean Med Sci.* diciembre de 2005;20(6):977-84.
9. Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol.* enero de 2006;30(1):90-6.
10. Overview | Regorafenib for previously treated unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours | Guidance | NICE [Internet]. [citado 28 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta488>
11. Zhang L, Smyrk TC, Young WF, Stratakis CA, Carney JA. Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically, and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases. *Am J Surg Pathol.* enero de 2010;34(1):53-64.
12. Pasini B, McWhinney SR, Bei T, Matyakhina L, Stergiopoulos S, Muchow M, et al. Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD. *Eur J Hum Genet EJHG.* enero de 2008;16(1):79-88.
13. Demetri GD. Identification and treatment of chemoresistant inoperable or metastatic GIST: experience with the selective tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (STI571). *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* septiembre de 2002;38 Suppl 5:S52-59.

14. Bond M, Hoyle M, Moxham T, Napier M, Anderson R. Sunitinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumours: a critique of the submission from Pfizer. *Health Technol Assess Winch Engl*. septiembre de 2009;13 Suppl 2:69-74.
15. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*. mayo de 2002;33(5):459-65.
16. Essat M, Cooper K. Imatinib as adjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumors: a systematic review. *Int J Cancer*. 1 de mayo de 2011;128(9):2202-14.
17. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de mayo de 2007;25(13):1753-9.
18. Choi H, Charnsangavej C, de Castro Faria S, Tamm EP, Benjamin RS, Johnson MM, et al. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol*. diciembre de 2004;183(6):1619-28.
19. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T, Decosterd LA. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood*. 24 de febrero de 2011;117(8):e75-87.
20. Bilbao-Meseguer I, Jose BS, Lopez-Gimenez LR, Gil MA, Serrano L, Castaño M, et al. Drug interactions with sunitinib. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. febrero de 2015;21(1):52-66.