

FORMACIÓN CONTINUADA

PARA FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL II

3.2

MEDICAMENTOS ÚTILES EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA TOXICIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA

Gerardo Cajaraville
Instituto Oncológico
de San Sebastian.



- 1. INTRODUCCIÓN**
- 2. TOXICIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA. GENERALIDADES**
- 3. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA TOXICIDAD HEMATOLÓGICA**
 - 3.1. Neutropenia
 - 3.2. Anemia
 - 3.3. Trombocitopenia
- 4. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA TOXICIDAD GASTROINTESTINAL**
 - 4.1. Nauseas y vómitos
 - 4.1.1. *Fisiopatología, manifestaciones y evaluación de la respuesta*
 - 4.1.2. *Factores pronóstico*
 - 4.1.3. *Prevención y tratamiento*
 - 4.2. Mucositis
 - 4.2.1. *Prevención*
 - 4.2.2. *Tratamiento*
 - 4.3. Diarrea
- 5. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA TOXICIDAD CUTÁNEA**
 - 5.1. Alopecia
 - 5.2. Cambios en la pigmentación de la piel
 - 5.3. Síndrome de mano-pie
 - 5.4. Reacciones de hipersensibilidad
 - 5.5. Reacciones de radio y fotosensibilidad
 - 5.6. Extravasación
 - 5.6.1. *Factores de riesgo*
 - 5.6.2. *Prevención. Técnica de administración*
 - 5.6.3. *Tratamiento*
- 6. TOXICIDAD ORGANOESPECÍFICA**
 - 6.1. Nefrotoxicidad
 - 6.2. Urotoxicidad
 - 6.3. Cardiotoxicidad
- 7. TOXICIDADES TARDÍAS**
 - 7.1. Segundas neoplasias
 - 7.2. Efectos sobre la fertilidad y teratogénesis
- 8. BIBLIOGRAFÍA**



1. INTRODUCCIÓN:

Como es sabido, la quimioterapia presenta un margen terapéutico estrecho y se asocia inevitablemente con efectos secundarios de gravedad variable que deben ser prevenidos, monitorizados y tratados.

En muchas ocasiones el objetivo del tratamiento no es curativo sino paliativo. En estos casos, en los que se pretende controlar la sintomatología y/o prolongar la supervivencia, el control de los efectos secundarios del tratamiento y la repercusión del mismo sobre la calidad de vida del paciente adquiere especial relevancia y debe ser objeto de un análisis individualizado de cada caso.

El objetivo de este capítulo es revisar los fármacos utilizados para prevenir o tratar la toxicidad de la quimioterapia. Dada la limitación de espacio, se prestará especial atención a las toxicidades más frecuentes o a aquellas en las que la farmacoterapia juega un papel destacado en la prevención y/o tratamiento. También se mencionarán otros efectos adversos frente a los cuales no existe una prevención adecuada pero que, debido a que revisten una menor gravedad, puede ser conveniente abordados con una información adecuada al paciente.

2. TOXICIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA. GENERALIDADES

Aunque algunas células tumorales presentan características que las

hacen más sensibles a la quimioterapia, no existe ningún citostático que sea capaz de actuar sobre las células neoplásicas sin causar paralelamente una acción tóxica sobre las células del huésped. Esta falta de selectividad es una característica común ligada al propio mecanismo de acción y se manifiesta especialmente sobre los tejidos que presentan una gran renovación celular, como son la médula ósea, la mucosa gastrointestinal y el epitelio cutáneo. Con frecuencia esta toxicidad se desarrolla precozmente tras la administración de la quimioterapia. Adicionalmente, el efecto citotóxico sobre las células del huésped puede dar lugar a la aparición de complicaciones a largo plazo, que se manifiestan meses o años tras finalizar el tratamiento. Entre estos efectos cabe destacar el aumento en la incidencia de segundas neoplasias o el efecto sobre la fertilidad.

Finalmente, algunos citostáticos se asocian con efectos tóxicos organo-específicos, mediados por diferentes mecanismos, que generalmente son dosis dependientes y pueden manifestarse de forma precoz o tardía.

3. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

La mielosupresión o depresión de la médula ósea tiene como consecuencia una reducción en el número de glóbulos blancos, glóbulos rojos y/o plaque-

tas. Es la causa más frecuente de retrasos o reducción de dosis en los tratamientos (toxicidad dosis limitante). Además de los riesgos derivados de la propia mielodepresión (infección, hemorragias), la obligada limitación a la utilización de dosis plenas puede comprometer la respuesta, privando al paciente del beneficio terapéutico esperado.

Las células madre pluripotenciales se diferencian para dar lugar a células progenitoras de la serie linfoide, de las que derivan los linfocitos B y T, y las de la serie mieloide, de las que derivan todas las demás células sanguíneas, incluyendo los granulocitos, los eritrocitos y los trombocitos. La reducción de las células linfoides no es un efecto dosis limitante de la quimioterapia, aunque aumenta la susceptibilidad a infecciones por gérmenes oportunistas. Por el contrario, la trombocitopenia y especialmente la granulocitopenia (o neutropenia) son factores decisivos para la dosificación de la quimioterapia, ya que el aumento del riesgo de hemorragia e infección consecutivos a los mismos pueden poner en grave peligro la vida del paciente.

3.1. Neutropenia

Los granulocitos neutrófilos son células fagocíticas implicadas en la destrucción de las bacterias en el torrente circulatorio y en los tejidos. Son las células hematopoyéticas más sensibles al efecto mielosupresivo de la quimioterapia.

Esto se debe, en parte, a su abundancia (constituyen aproximadamente el 60% de todos los glóbulos blancos), pero especialmente a su corto ciclo vital y gran velocidad de división. Maduran en 9-10 días en la médula ósea y permanecen menos de 1 día en el torrente circulatorio una vez que son liberadas al mismo.

La magnitud de la neutropenia depende de la farmacología de cada citostático y es dosis dependiente. El nadir, o punto de menor concentración de granulocitos, se alcanza generalmente a los 7-14 días tras la administración, aunque con algunos agentes se manifiesta de forma más tardía, y posteriormente la cifra se recupera gradualmente. La duración depende de las características farmacocinéticas de cada citostático. El riesgo de infección es inversamente proporcional al recuento de neutrófilos y se hace manifiesto en pacientes con valores inferiores a 500 neutrófilos/mm³. En pacientes con neutropenia severa, el riesgo de infección es proporcional a la duración de la misma. La aparición de fiebre en un paciente neutropénico (menos de 500 ó 1000 neutrófilos/mm³, según instituciones), cuadro denominado neutropenia febril, constituye una emergencia que requiere monitorización y tratamiento, y obliga a la adopción de medidas en ciclos posteriores orientadas a disminuir el riesgo de aparición de este cuadro. Hasta hace pocos años, esto sólo era posible mediante la reducción de dosis.

En la actualidad se encuentran comercializados el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). A pesar de que el segundo tiene un mayor espectro celular de actuación, no se ha establecido que la deficiencia de macrófagos tenga repercusión clínica, y ambos se utilizan con el mismo fin: disminuir la severidad y duración de la neutropenia.

La American Society of Clinical Oncology (ASCO) ha publicado unas recomendaciones basadas en la evidencia para la utilización de factores estimulantes de colonias (1). En el contexto de las indicaciones relacionadas con la quimioterapia, pueden resumirse en los siguientes puntos:

Uso profiláctico

- Se recomienda la administración en profilaxis primaria (desde el primer ciclo) en aquellos esquemas y/o pacientes en los que se espera una probabilidad de aparición de neutropenia febril superior al 40%. Solamente a partir de esta cifra se considera que el tratamiento es costo-eficaz ya que la disminución de la duración de la hospitalización y el empleo de antibióticos puede suponer un ahorro económico respecto al coste de los factores estimulantes.
- En pacientes con episodios de neutropenia severa en ciclos anteriores, ASCO recomienda la reducción de dosis como primera opción terapéutica, incluso en tumores quimioterables. Esta propuesta se apoya en la ausencia de publicaciones

que demuestren que el mantenimiento de la dosis de la quimioterapia con profilaxis secundaria de factor estimulante redunde en una mejora de la supervivencia global o la supervivencia libre de enfermedad.

- Sin embargo, muchos clínicos utilizan la profilaxis secundaria en pacientes con episodios previos de neutropenia febril o incluso en pacientes con neutropenia severa para mantener la dosis en tumores quimioterables o en quimioterapia adyuvante. Su utilización en el contexto de la enfermedad metastásica es mucho más cuestionable.

Uso terapéutico

- No se recomienda la utilización rutinaria en pacientes con neutropenia febril no complicada como adyuvante al tratamiento antibiótico, ya que aunque los ensayos clínicos han confirmado una disminución de la duración de la neutropenia, este efecto no se acompaña de un beneficio clínico.
- No obstante, puede valorarse la administración en pacientes con alto riesgo o que presentan factores asociados a mal pronóstico. Entre estos se incluyen aquellos casos con neutropenia profunda (<100 neutrófilos/mm³), neumonía, hipotensión, fallo multiorgánico, etc.

Transplante de células progenitoras

- Se recomienda la administración de factores para la movilización de células progenitoras periféricas y tras la reinfusión de las mismas.

- El tratamiento de la neutropenia febril se basa en la administración de antibioterapia de amplio espectro, la monitorización continua, la minimización de las maniobras invasivas y la toma de cultivos para identificar posibles focos infecciosos. El régimen elegido incluye habitualmente una penicilina o cefalosporina de amplio espectro con actividad antipseudomonas y un aminoglucósido. Sin embargo, algunos de los nuevos agentes de amplio espectro parecen ser tan eficaces como las asociaciones mencionadas. Muchos clínicos añaden antibióticos frente a cocos gram positivos multiresistentes o antifúngicos en aquellos pacientes en los que la evolución no es favorable.

Las infusiones de granulocitos no tienen utilidad clínica debido a la corta vida media que presentan estas células.

3.2. Trombocitopenia

Las plaquetas o trombocitos son las células más sensibles a la quimioterapia mielosupresora tras los granulocitos. Presentan un ciclo de vida en el torrente circulatorio de aproximadamente una semana y juegan un papel clave en el proceso de coagulación. Los valores normales se sitúan entre 150.000 y 450.000 plaquetas/mcl. Aunque el tiempo de coagulación aumenta progresivamente por debajo de 100.000 plaquetas/mcl, generalmente no se verifica un

aumento de las hemorragias asociadas a traumatismos o cirugía hasta que la cifra no es inferior a 50.000 plaquetas/mcl. Por debajo de 10.000-15.000 plaquetas existe riesgo de hemorragias espontáneas.

El nadir de las plaquetas suele coincidir con el de los granulocitos y el recuento se recupera en aproximadamente 3-4 semanas. Aunque muchos citostáticos pueden inducir trombocitopenia esta tiende a ser más grave y/o prolongada con carboplatino, mitomicina y nitrosoureas.

El tratamiento de la neutropenia severa se basa en la administración de concentrados de plaquetas. Tradicionalmente, se ha considerado su utilización en pacientes con cifras inferiores a 20.000 plaquetas/mcl aunque datos más recientes sugieren que el valor umbral puede reducirse hasta las 10.000 plaquetas/mcl.

Las transfusiones de plaquetas se obtienen generalmente de un pool de donantes. Por este motivo, el riesgo de transmisión de infecciones aumenta, especialmente si se considera que las plaquetas deben conservarse a temperatura ambiente para que mantengan su actividad agregante. También es mayor el riesgo de reacciones transfusionales. Muchos pacientes se vuelven refractarios a la administración de subsecuentes transfusiones, probablemente debido a un proceso de aloinmunización. Estos pacientes obtienen mejores resultados si se utilizan concentrados de plaquetas de un solo paciente, preferentemente HLA compatible.

La interleukina 11 (oprelvekin) está aprobada por la FDA para reducir la necesidad de transfusiones. Se administra de forma profiláctica iniciándose a las 6-24 horas tras la quimioterapia. Sin embargo, la utilidad de este fármaco, que no está comercializado en nuestro país, es limitada. Su efectividad se sitúa en torno al 30% de los casos, causa retención de fluidos en un alto porcentaje de pacientes (>50%), que se manifiesta con edema, disnea, arritmias, etc y presenta un coste elevado.

3.3. Anemia

Los eritrocitos tienen un ciclo medio de vida de 3 meses en el torrente circulatorio y por este motivo son mucho menos sensibles a la quimioterapia. A pesar de ello, la anemia es frecuente en los pacientes con cáncer, ya que al efecto de la quimioterapia se suman otros factores etiológicos relacionados con la propia enfermedad. Clínicamente da lugar a síntomas de fatiga y debilidad que pueden afectar a la calidad de vida del paciente.

El tratamiento de la anemia se basa en la administración de transfusiones. Estas comparten muchos de los riesgos de las transfusiones de plaquetas.

La eritropoyetina (EPO) está indicada para disminuir la necesidad de transfusiones en pacientes oncológicos con anemia que están siendo tratados con quimioterapia.

La *American Society of Haematology* (ASH) y ASCO han publicado unas recomendaciones para la utilización de EPO (2). En ellas establecen que la administración está justificada en pacientes con hemoglobina ≤

10 g/dl. Aquellos pacientes con valores comprendidos entre 10 y 12 g/dl deben ser objeto de un análisis individualizado. Se recomienda la administración de 150 UI/Kg por vía subcutánea 3 veces por semana durante un mínimo de 4 semanas. Si la respuesta no es adecuada la dosis se eleva a 300 UI/Kg durante 4 semanas más. Si el tratamiento no es efectivo a estas dosis debe suspenderse. Recientemente darbepoetina alfa ha sido aprobada para esta indicación. Se administra a razón de 2,25 mg/Kg una vez por semana o el doble de esta dosis en los pacientes que no responden al tratamiento.

4. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

Las náuseas y vómitos son uno de los efectos secundarios más conocidos y más temidos por los pacientes que reciben un tratamiento de quimioterapia. En general aparecen inmediatamente después de administrar el tratamiento, aunque pueden extenderse durante varios días.

La mucosa gastrointestinal está compuesta por células epiteliales con un índice mitótico alto. Se renueva completamente en aproximadamente 7-14 días, por lo que es altamente sensible al efecto citotóxico de la quimioterapia. El daño resultante se conoce con el nombre de genérico de mucositis y puede aparecer a cualquier nivel del tubo digestivo, aunque las localizaciones más frecuentes son la cavidad oral (estomatitis), el esófago y el intestino, donde se manifiesta en forma de diarrea. A continuación se revisan las

estrategias más importantes para prevenir y tratar las náuseas y vómitos, la mucositis y la diarrea.

4.1. Náuseas y vómitos

Las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia pueden afectar de forma importante a la calidad de vida del paciente oncológico. Entre otros efectos, se ha descrito su contribución al desarrollo de desequilibrios hidroelectrolíticos y metabólicos, depleción de nutrientes, anorexia, lesiones mecánicas, etc. Adicionalmente, el mal control de esta toxicidad puede inducir a determinados pacientes al abandono de tratamientos potencialmente curativos o beneficiosos.

4.1.1. Fisiopatología, manifestaciones y evaluación de la respuesta

El vómito es la consecuencia de una serie de eventos fisiológicos mediados por factores humorales, fibras aferentes y tanto por efectos de inhibición como de excitación de la musculatura visceral, coordinados en última instancia por el centro del vómito, situado en la médula. Este recibe impulsos aferentes de la zona quimiorreceptora del gatillo, la corteza cerebral, el aparato vestibular y el tracto digestivo. Todos los estímulos aferentes recibidos por el centro del vómito están controlados por neurotransmisores (dopamina, acetilcolina, histamina, serotonina y neurokinina) y sus

receptores están distribuidos en el centro del vómito, zona quimiorreceptora del gatillo y tracto digestivo. El mecanismo por el cual la quimioterapia induce los vómitos es sólo parcialmente conocido, pero se sabe que la liberación de serotonina por parte de las células enterocromafines del tubo digestivo juega un papel esencial en la emesis aguda.

La náusea o sensación nauseosa se define como una experiencia desagradable, asociada o no al vómito, que se suele expresar como sensación de malestar epigástrico. A nivel somático se manifiesta como una paralización del peristaltismo gástrico, reflujo de contenido duodenal y otros fenómenos de predominio vagal. Al tratarse de una sensación subjetiva, solamente se puede medir por autoevaluación del propio paciente. Normalmente se utiliza una escala gradual (nada, algo, bastante, mucho), basada en el grado de afectación de su ritmo de vida normal. La medición a través de una escala analógica visual con una longitud conocida solo tiene interés para la comparación de tratamientos.

El vómito consiste en la expulsión del contenido gástrico a través de la boca, mediante un acto reflejo coordinado por el centro del vómito. Normalmente va precedido por la arcada aunque esta no siempre se acompaña del vómito. Denominamos episodios eméticos a la suma de episodios de vómitos y arcadas.

Al hablar de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia debemos dife-

renciar la fase aguda, que comprende las primeras 24 horas, de la fase tardía. Esta diferenciación es importante puesto que se postula que los mecanismos fisiopatológicos son diferentes. Un gran número de citostáticos producen emesis aguda. Los que más frecuentemente se asocian con emesis en la fase tardía son cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, doxorubicina e ifosfamida.

Determinados pacientes pueden sufrir emesis anticipatoria, que consiste en la aparición de náuseas o vómitos antes de que el paciente reciba su siguiente ciclo de quimioterapia. Ya que se trata de un reflejo condicionado, sólo se presenta en pacientes con experiencias previas negativas. La incidencia es mayor en individuos jóvenes y se sitúa entre el 18% y el 57%, siendo más frecuentes las náuseas que los vómitos.

Uno de los mayores problemas actuales son los episodios de emesis refractarios, que se refieren a los que sufren los pacientes que no responden al tratamiento profiláctico ni a las medidas de rescate aplicadas.

La evaluación de la respuesta antiemética está basada en la medida de la sensación nauseosa y el número de episodios eméticos tanto en la fase aguda como tardía. Frecuentemente el número de episodios eméticos se categoriza en respuesta completa (0 episodios eméticos), respuesta mayor (1-2 episodios eméticos) y fallo (más de 2 episodios eméticos). Paralelamente se habla de respuesta completa frente a la sensación nauseosa cuando esta es descrita por el propio paciente como "nada" o "algo". Sin embargo, la metodología aplicada para la evaluación de la emesis varía en función de los diferentes autores.

4.1.2. Factores pronóstico

Existen factores de riesgo conocidos para el desarrollo de náuseas y vómitos post-quimioterapia. La consideración de estos factores adquiere gran relevancia de cara a la interpretación de los resultados de los ensayos clínicos así como para la planificación de la pauta profiláctica óptima ante un paciente concreto. Las variables descritas se pueden agrupar en dependientes del tratamiento de quimioterapia aplicado y dependientes de las características del paciente.

- Dependientes del tratamiento de quimioterapia.

El más importante es la naturaleza de cada citostático, que determina su potencial emetógeno. Las clasificaciones propuestas por diferentes autores no son unánimes. Una de las más aceptadas en la actualidad es la propuesta por Hesketh (3) que categoriza los citostáticos en 5 grupos en función de su potencial emetógeno, en concreto, según la frecuencia estimada de producción de emesis expresada en tanto por ciento cuando no se aplica profilaxis. Esta clasificación ha sido actualizada en un documento elaborado por la ASHP (4). En la tabla 1 se incluye una versión simplificada de esta clasificación.

La dosis administrada es otro factor a considerar y puede "trasladar" un citostático concreto de un grupo a otro. Algunos estudios han evidenciado la influencia de la velocidad de perfusión y del lugar de administración de la quimioterapia, tendiendo a responder peor aquellos pacientes que reciben el tratamiento en hospital de día, y mejor los que lo reciben hospitalizados.

Tabla 1. Ejemplos de clasificación de citostáticos según su potencial emetógeno

Nivel	Frecuencia de emesis	Ejemplos
1	<10%	Bleomicina, busulfan, metotrexato<50mg/m2, vinblastina, vindesina, vincristina, vinorelbina.....
2	10-30%	Taxanos, etoposido, fluorouracilo <1000mg/m2, gemcitabina, mitomicina.....
3	30-60%	Ciclofosfamida<750mg/m2, ifosfamida, doxorubicina 20-60mg/m2, epirubicina<90mg/m2, mitoxantrone.....
4	60-90%	Ciclofosfamida 750-1500mg/m2, CDDP<50mg/m2, carboplatino, procarbazona...
5	>90%	CDDP>50mg/m2, ciclofosfamida>1500mg/m2, dacarbazina, mecloretamina.....

* Dependientes de las características del paciente.

Los pacientes con una historia previa de ingestión de alcohol presentan menor riesgo que los bebedores ocasionales o moderados, mientras que los pacientes jóvenes (menores de 50 años) y de sexo femenino son considerados de mayor riesgo. Otros factores que pueden empeorar la respuesta son el mal estado general, la coexistencia de ansiedad o depresión, la experiencia de náuseas o vómitos en tratamientos de quimioterapia previos y la predisposición individual a la cinetosis.

4.1.3. Prevención y tratamiento

Los principales grupos de medicamentos utilizados para combatir la eme-

sis inducida por quimioterapia se resumen en la tabla 2. El objetivo terapéutico fundamental es la prevención de las distintas formas de emesis tanto en la fase aguda como tardía. La elección del régimen más apropiado se basa fundamentalmente en el potencial emetógeno del esquema que se va a administrar, aunque los factores de riesgo individuales de cada paciente pueden dar lugar a variaciones en las dosis o incluso los agentes elegidos.

- Profilaxis de la emesis aguda:

El tratamiento de elección frente a la quimioterapia alta y moderadamente emetógena (niveles 3, 4 y 5 de Hesketh), es la asociación de un antagonista 5-HT₃ y un corticoide administrados previamente a la quimioterapia.

Diversos autores han demostrado el

Tabla 2. Principales grupos de medicamentos utilizados para combatir la emesis por quimioterapia

Grupo	Elementos
Antagonistas de la serotonina	<ul style="list-style-type: none"> • Ondansetron • Granisetron • Tropisetron
Corticoides	<ul style="list-style-type: none"> • Dexametasona • Metilprednisolona
Neurólépticos antidopaminérgicos	<ul style="list-style-type: none"> • Clorpromacina • Haloperidol
Ortopramidas antidopaminérgicas	<ul style="list-style-type: none"> • Metoclopramida • Cleboprida • Alizaprida
Benzodiazepinas	<ul style="list-style-type: none"> • Lorazepam
Cannabinoides	<ul style="list-style-type: none"> • Nabilone • Tetrahidrocannabinol
Antagonistas neurokinina 1	<ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant

efecto sinérgico de la asociación de los antagonistas 5-HT₃ y los corticoides, tanto frente a las náuseas y vómitos agudos inducidos por quimioterapia altamente (5-7) como moderadamente emetógena (8-10). La protección completa obtenida con esta pauta se sitúa en torno al 70-90%.

A pesar de las diferencias que presentan los 3 antagonistas de la serotonina comercializados en España (ondansetron, granisetron y tropisetron) en cuanto a su estructura química, afinidad a los receptores y parámetros farmacocinéticos, diferentes estudios compa-

rativos han mostrado que estas diferencias tienen poca o nula repercusión en la clínica (11, 12). Estos datos han sido confirmados recientemente por dos meta-análisis (13,14). Los datos disponibles en la actualidad indican que la efectividad antiemética y seguridad de los antagonistas 5HT₃ es casi idéntica, aunque existen menos estudios realizados con tropisetron. Sin embargo, pueden existir diferencias importantes en su coste, especialmente en función de las dosis utilizadas y la vía de administración seleccionada. La vía oral parece ser tan efectiva como la

intravenosa y es considerada de elección por muchos autores dada su ventajosa relación coste-beneficio.

Aunque existe discusión sobre las dosis óptimas, algunos estudios publicados avalan la utilización de ondansetron y granisetron a dosis menores que las recomendadas por los laboratorios que los comercializan (12, 15-17). En el caso de ondansetron, la dosis recomendada inicialmente de 0,15 mg/Kg cada 4 horas x 3 dosis, ha caído en desuso, siendo sustituida por la administración de 8-32 mg en dosis única o bien en dos tomas. La situación de granisetron es especialmente llamativa. La dosis recomendada por el laboratorio que lo comercializa en nuestro país es de 40 mcg/kg, mientras que en EEUU la dosis aprobada es de 10 mcg/Kg. Los estudios comparativos realizados han mostrado una equivalencia entre ambas dosis (15, 16). Un enfoque razonable a la hora de elegir la dosis del antagonista 5-HT₃ puede ser ajustarla al potencial emetógeno de la quimioterapia y a los factores de riesgo presentes en cada paciente.

La dosis óptima del corticoide no está bien establecida. Los 2 estudios que se han realizado para evaluar la dosis óptima arrojan resultados contradictorios. (18, 19). La mayoría de los autores recomiendan administrar el equivalente a 20 mg de dexametasona, aunque es posible que dosis menores también sean efectivas.

Para la profilaxis de la quimioterapia poco emetógena (nivel 2 de Hesketh),

Se recomienda la utilización de un corticoide o un antidopaminérgico. La quimioterapia muy poco emetógena (nivel 1 de Hesketh) no requiere profilaxis

- Profilaxis de la emesis tardía

Los resultados obtenidos frente a la fase tardía son sensiblemente peores que los de la fase aguda. Diversos estudios han mostrado el escaso valor de los 5-HT₃ en el control de la fase tardía de la quimioterapia altamente emetógena (20-22). La fisiopatología de la emesis tardía difiere de la de la fase aguda en que no está mediada por una liberación de serotonina por parte de las células enterocromafines de la mucosa digestiva. Este hecho explica la relativa ineficacia de los 5-HT₃ en esta fase. En la actualidad se admite que la respuesta obtenida durante la fase aguda tiene un importante valor predictivo sobre la respuesta en la fase tardía. Aunque la mayoría de los estudios que ponen de manifiesto este hecho se han realizado con cis-platino, también está presente con quimioterapia moderadamente emetógena (23)

En 1989, Kris (24) demostró que la asociación de dexametasona y metoclopramida ofrecía mejores resultados frente a la emesis tardía que la dexametasona sola o el placebo tras la administración de cisplatino. Durante los últimos años, esta asociación se ha considerado el tratamiento de elección considerando su relativa eficacia, seguridad y bajo coste. Estudios recientes bien diseñados confirman esta recomendación aunque los resultados cuando se sustituye la

metoclopramida por un antagonista 5-HT₃ son semejantes. Ambas pautas pueden diferir en su coste y en los efectos secundarios..

Se han depositado grandes esperanzas en una nueva familia de fármacos, los antagonistas de los receptores I de neurokinina, que cuando se añaden a la combinación del antagonista 5-HT₃ y el corticoide dan lugar a una mejora en el control de los vómitos tanto en la fase aguda como especialmente en la fase tardía (25-26). Los datos disponibles parecen indicar que la efectividad se mantiene durante los ciclos de quimioterapia sucesivos (27). El efecto sobre la mejora en el control de las náuseas no está bien establecido. La incorporación de este nuevo agente ha mostrado un efecto beneficioso en la calidad de vida utilizando el cuestionario FLIE (28). Entre los agentes estudiados, tan sólo aprepitant se encuentra comercializado en algunos países, aunque todavía no está presente en el mercado español. La adición de aprepitant al tratamiento estándar va a suponer un importante aumento del coste, y posiblemente un aumento de los efectos secundarios. Chawla et al han comunicado un incremento en la incidencia de infecciones en los pacientes que recibían aprepitant y postulan que este efecto está mediado por una interacción farmacocinética con los corticoides (30).

Son necesarios más estudios para establecer el papel de los inhibidores de los receptores de neurokinina-1 en la prevención de la emesis inducida por quimioterapia.

La incidencia de náuseas y vómitos tardíos inducidos por quimioterapia moderadamente emetógena es sensiblemente menor que la que se asocia a la quimioterapia alta-

mente emetógena, cuya fisiopatología se ajusta a un modelo bifásico. Por el contrario, la fisiopatología del vómito frente a quimioterapia moderadamente emetógena se ajusta a un modelo monofásico, aunque los primeros síntomas aparecen más tardíamente, especialmente en el caso de la ciclofosfamida y carboplatino (6-24 horas).

El efecto de los corticoides frente a los efectos tardíos de la quimioterapia moderadamente emetógena ha sido menos estudiado. Koo y Ang (30) comprobaron el efecto beneficioso de la dexametasona en la prevención de los efectos tardíos de la ciclofosfamida. Al igual que frente a la quimioterapia altamente emetógena, el valor de los antagonistas 5-HT₃ en la fase tardía de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia moderadamente emetógena no está bien establecido. Kaizer y col (31) encontraron que la administración de ondansetron en la fase tardía mejoraba los resultados si se comparaba con el grupo placebo. Sin embargo, otros estudios muestran una ventaja de los corticoides frente a los 5-HT₃, o bien que el beneficio de añadir un antagonista 5-HT₃ a los corticoides es marginal y no justificable desde una perspectiva clínica y mucho menos económica (32). Recientemente se ha postulado que probablemente no es necesario aplicar ningún tratamiento preventivo en la fase tardía para aquellos pacientes que han obtenido una respuesta completa en la fase aguda, ya que la probabilidad de mantener la respuesta en la fase tardía se sitúa en torno al 90% (33).

- Tratamiento de rescate cuando falla la profilaxis

Esta situación constituye un auténtico problema ya que no se ha realizado ningún ensayo clínico dirigido a aclarar cual es la mejor estrategia. En la práctica clínica se utilizan todos los antieméticos disponibles.

- Profilaxis en pacientes con mal control en ciclos anteriores

Otra dificultad importante se plantea a la hora de diseñar una pauta apropiada para aquellos pacientes en los que la profilaxis estandar aplicada en el ciclo anterior ha fracasado. Algunos datos sugieren que la adición de un antidopaminérgico a la combinación del antagonista 5-HT₃ y el corticoide mejora los resultados en un pequeño porcentaje de pacientes (34).

Recientemente ha resurgido el interés en la utilización de cannabinoides en este campo. En investigaciones realizadas hace muchos años demostraron ser más eficaces que placebo y otros antieméticos convencionales frente a quimioterapia moderadamente emetógena. Sin embargo, no se han estudiado frente a quimioterapia altamente emetógena ni se han comparado con los antagonistas 5-HT₃ y presentan una alta incidencia de efectos secundarios a nivel del SNC. Aunque puede considerarse su utilización en casos refractarios, es necesario definir con más exactitud su papel dentro del arsenal terapéutico.

4.2. Mucositis

Aproximadamente el 40% de los pacientes que reciben quimioterapia

desarrollan mucositis. Se manifiesta inicialmente con eritema, sensación de quemazón y lesiones localizadas que pueden extenderse dando lugar a grandes áreas ulceradas. Los signos y síntomas aparecen a los 5-7 días tras la administración de la quimioterapia y las lesiones se resuelven en 2-3 semanas. Con frecuencia se asocian a dolor, que puede requerir tratamiento con analgésicos, y dificultan la ingesta de alimentos pudiendo requerirse en casos extremos alimentación artificial. La mucositis crea un ambiente favorable para el desarrollo de infecciones, especialmente en pacientes neutropénicos. Por otra parte, ya que la cavidad oral está altamente vascularizada y a la vez, sometida a continuos traumas físicos, es frecuente que los pacientes trombocitopénicos sufran complicaciones hemorrágicas a este nivel. Las complicaciones infecciosas y hemorrágicas tienden a ser algo más tardías, coincidiendo con el nadir hematopoyético.

Los citostáticos que más frecuentemente dan lugar a la aparición de mucositis son los antimetabolitos, los antibióticos antitumorales, los alcaloides de la vinca y la procarbazona, aunque cualquier agente mielosupresor es capaz de producir esta toxicidad. La incidencia para un agente determinado se incrementa al aumentar la dosis y puede variar en función del modo de administración (p.e. la incidencia con fluorouracilo es mayor cuando se administra en perfusión continua que cuando se hace

en forma de bolus intravenoso).

La xerostomía es uno de los efectos secundarios más frecuentes de la radioterapia en los tumores de cabeza y cuello. Tiene su origen en una acción lesiva sobre las glándulas salivares que da lugar a una disminución de la producción de saliva, perdiendo su capacidad tamponante, su acción lubricante y disminuyendo los niveles salivares de Ig A. Todo ello contribuye a la formación de caries. También se asocia a alteraciones del gusto. Algunos pacientes experimentan un sabor amargo o pierden la capacidad de diferenciar los sabores. Dado que los protocolos de quimio-radioterapia concomitantes son cada vez más frecuentes, este efecto puede sumarse a la mucositis.

4.2.1. Prevención

Se han ensayado un amplio número de medicamentos y algunas estrategias no farmacológicas para la prevención de la mucositis, obteniéndose resultados en general limitados, y en ocasiones contradictorios. Entre las intervenciones evaluadas se incluyen enjuagues con soluciones antisépticas (clorhexidina y povidona yodada), antibióticos tópicos, aciclovir, alopurinol, benzidamida, manzanilla, factores estimulantes de granulocitos (CSF-G y CSF-GM), crioterapia, propantelina, enzimas hidrolíticas, sucralfato y amifostina sistémica, entre otras. En una revisión sistemática realizada por la colaboración Cochrane en la que se incluyen 52 ensayos clínicos publicados o comunicados antes de junio de 2002, y que agrupan 3594 pacientes, se concluye que sólo 9 interven-

ciones han mostrado alguna evidencia, aunque en ocasiones poco concluyente, de ser efectivas en la prevención o en la reducción de la gravedad de la mucositis. Los NNTs para prevenir que un paciente experimente mucositis, para una incidencia del 40%, son en general altos (50 para amifostina, 20 para antibióticos tópicos). El factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (CSF-GM) mostró un NNT de 5. Sin embargo, dado el alto coste del tratamiento, así como la publicación posterior a esta revisión de resultados negativos (35), desaconsejan su utilización rutinaria. Entre todas las intervenciones evaluadas, cabe destacar la crioterapia, cuyo NNT fue de 6. Se puede considerar una medida costo-eficaz y es ampliamente utilizada en algunas instituciones. Al igual que la mayoría de las demás intervenciones se ha ensayado preferentemente frente a la mucositis inducida por fluorouracilo y su potencial utilidad frente a otros citostáticos y/o estrategias terapéuticas es desconocida.

La crioterapia consiste en la aplicación de frío en la cavidad oral (con cubitos de hielo, polos, etc) comenzando 5 minutos antes del inicio del tratamiento y continuando hasta 30 minutos después de finalizarlo. Esta maniobra, basada en la disminución de la exposición de las células de la mucosa oral por efecto de la vasoconstricción producida, resulta poco práctica en nuestro medio ya que, a diferencia de los protocolos americanos, el fluorouracilo se administra frecuentemente en perfusión continua. Sin embargo, puede ser útil cuando se administran protocolos en los que el fluorouracilo se aplica en bolus intravenoso, y que siguen siendo

ampliamente utilizados en el contexto de la adyuvancia en cáncer colo-rectal .

La amifostina está aprobada en nuestro país para la prevención de la xerostomía en radioterapia de cabeza y cuello. Sin embargo, debido a que solo reduce la xerostomía en alrededor del 30% de los pacientes, a su alto coste, a la necesidad de ser administrada por vía intravenosa y a la toxicidad asociada, su utilización está poco extendida en la práctica clínica.

4.2.2. Tratamiento

Una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane ha analizado los resultados de las intervenciones para tratar la mucositis oral. La búsqueda incluyó los ensayos controlados cuyos resultados fueron comunicados antes de mayo de 2001. Tan sólo 15 ensayos, que incluían un total de 876 pacientes, cumplieron los criterios de calidad exigidos por los revisores. En las conclusiones establecen que los únicos agentes testados que han mostrado alguna evidencia son los enjuagues con alopurinol y la vitamina E, aunque en opinión de los autores esta es débil y poco fiable (36).

El tratamiento de la mucositis es paliativo y se orienta fundamentalmente al control del dolor, evitar y/o tratar las complicaciones infecciosas y garantizar el aporte nutricional. Las medidas recomendadas se pueden resumir en las siguientes:

- Retirar las dentaduras postizas para prevenir una mayor irritación y daño tisular.
- Realizar la higiene dental con un cepillo suave y evitar los colutorios que contengan alcohol. Para los enjuagues se recomiendan soluciones salinas o de bicarbonato sódico.
- Aplicar anestésicos locales para los casos de dolor localizado (por ejemplo lidocaina al 1-2%), preferentemente en un vehículo viscoso para aumentar la permanencia. La administración se realiza varias veces al día, especialmente antes de las comidas, pero teniendo precaución de que no se elimine el reflejo de la deglución por efecto del anestésico. En muchos servicios de farmacia de nuestro país se preparan fórmulas complejas que incluyen anestésicos locales, protectores de mucosa, antifúngicos, etc.
- En los casos de dolor intenso, se deben administrar analgésicos opioides a intervalos regulares.
- Finalmente, deben adoptarse medidas para asegurar la hidratación y el aporte nutritivo. Si la ingesta oral es posible, se elegirán dietas blandas que no contengan especias u otros irritantes, evitando las temperaturas extremas y los alimentos crudos. Los suplementos dietéticos constituyen una buena alternativa para garantizar el aporte.

En casos extremos se requiere la

administración de nutrición parenteral.

La pilocarpina (salagen®) está indicada en el tratamiento de la xerostomía consecutiva a la radioterapia de tumores de cabeza y cuello. Se administra por vía oral a la dosis de 5 mg tres veces al día. En los pacientes que no hayan respondido tras 4 semanas de manera adecuada y que toleren la dosis de 15 mg diarios, puede considerarse un aumento de la dosis hasta un máximo de 30 mg/24h. Sin embargo, es probable que dosis diarias más elevadas se acompañen de un aumento de los efectos adversos relacionados con las acciones colinérgicas del medicamento (sudoración, rinitis, dolor de cabeza, náuseas y dolores abdominales). El tratamiento deberá suspenderse si no se observa una mejora de la xerostomía tras 2-3 meses de tratamiento.

La utilización de sustitutivos de saliva está ampliamente extendida y puede mejorar el confort de estos pacientes. Existen diversas formulaciones en el mercado, siendo más eficaces las que contienen carboximetilcelulosa o hidroxietilcelulosa que las formuladas con glicerina. Se recomienda la administración antes de las comidas y al acostarse.

Otro aspecto importante a considerar es la prevención de la aparición de caries dentales utilizando pasta dentales y/o colutorios fluorados.

4.3. Diarrea

Como se ha mencionado anteriormente, la quimioterapia puede dañar la mucosa gastrointestinal a cualquier nivel. En la porción inferior del intestino, esta toxicidad se mani-

fiesta frecuentemente en forma de diarrea, cuya intensidad y duración es variable, pudiendo dar lugar a deshidratación y desequilibrio hidroelectrolítico. En pacientes con mielosupresión concomitante se incrementa el riesgo de aparición de colitis pseudomembranosa.

Los citostáticos que más frecuentemente provocan diarrea son el fluorouracilo y el irinotecán.

La incidencia en el primer caso se sitúa en torno al 40% y aumenta cuando se asocia a folinato cálcico. Irinotecan puede inducir diarrea tanto aguda como tardía, a través de mecanismos diferentes. La diarrea aguda, que puede afectar hasta un 50 % de los pacientes, tiene un mecanismo colinérgico y debuta en las primeras 24 horas, frecuentemente durante la administración del medicamento. El comienzo suele venir precedido por otros síntomas colinérgicos, tales como enrojecimiento facial, congestión nasal, lacrimación, miosis, diaforesis y dolores abdominales.

Hasta el 90% de los pacientes experimentan diarrea tardía. El mecanismo no es bien conocido aunque se especula que la alta actividad enzimática carboxilesterasa propia de la mucosa intestinal da lugar a una acumulación del metabolito tóxico SN-38. Aparece coincidiendo con el nadir y tiene una duración media de 3 días, aunque puede prolongarse y, en función de la severidad, provocar deshidratación y desequilibrio hidroelectrolítico. Se da con más frecuencia en los pacientes mayores de 65 años. Cuando se asocia a neutropenia constituye una complicación potencialmente fatal y debe ser tratada como una emergencia..

Aunque cualquier citostático capaz de inducir mucositis puede dar lugar a la aparición de diarrea, cabe destacar, además de los agentes ya mencionados, la interleukina-2 y la citarabina cuando se utilizan a dosis altas.

Prevención y tratamiento

No se conoce ninguna medida eficaz para prevenir la diarrea inducida por citostáticos, con la excepción de la diarrea aguda asociada a irinotecan que se puede prevenir y tratar con 0,25-1 mg de atropina subcutánea. En general, sólo se utiliza profilácticamente en pacientes en los que se ha producido esta toxicidad en el ciclo anterior.

Como es lógico para cualquier otra toxicidad dosis-limitante, en los pacientes con diarrea grave se debe plantear una reducción de la dosis en ciclos subsiguientes.

El tratamiento se basa en el reemplazamiento de fluidos, oral o intravenoso, en función de la gravedad del cuadro, y en la administración de antidiarreicos. El de elección es la loperamida a la dosis inicial de 4 mg, seguida de dosis adicionales de 2 mg tras cada deposición diarreica sin sobrepasar los 16 mg/24 horas. Alternativamente se puede utilizar la pauta de 4 mg/6 horas, con lo que se alcanza la dosis máxima diaria y permite una menor interrupción del sueño.

Cuando la diarrea está producida por irinotecan, se recomienda utilizar un régimen de loperamida a altas dosis, iniciando la administración con 4 mg y continuando con 2 mg cada 2 horas

hasta las 12 horas siguientes al control de la diarrea. Aunque esta pauta sobrepasa la dosis recomendada para loperamida, la tolerancia es buena.

Cuando la administración de dosis correctas de loperamida no es efectiva, se recomienda la administración de octreotido a dosis de 100 mcg por vía subcutánea 2-3 veces al día. El octreotido ejerce una acción antisecretora a nivel intestinal y promueve la absorción de sodio, cloro y agua. En estudios controlados ha demostrado ser más efectivo que loperamida en pacientes con diarrea moderada a grave inducida por fluorouracilo. La dosis óptima no está bien establecida. En un ensayo fase I en el que se administraron dosis entre 50 y 2500 mcg 3 veces al día durante 5 días, se concluyó que la efectividad está relacionada con la dosis, siendo la máxima tolerada de 2000 mcg tres veces al día. La toxicidad dosis-limitante apareció en el límite de 2500 mcg (rash, náuseas e hipoglucemia) (37).

En los pacientes en los que se documenta una colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* se debe instaurar un tratamiento con metronidazol o vancomicina por vía oral.

5. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA TOXICIDAD CUTÁNEA

La toxicidad dermatológica de la quimioterapia es relativamente frecuente y se puede manifestar en formas muy variadas. Puede afectar al pelo, las

uñas, la piel o las mucosas.

En ocasiones es difícil establecer la causalidad de un determinado agente debido al uso concomitante de un elevado número de medicamentos en estos pacientes, así como a eventual concurrencia de otros agentes etiológicos (p.e la radioterapia).

Algunos efectos como la alopecia, los cambios en las uñas o la sequedad de piel, están relacionados con la inhibición de la mitosis de los folículos pilosos, matriz de las uñas o células de la epidermis. Determinados citostáticos pueden dar lugar a cambios en la pigmentación de la piel por su acción sobre los melanocitos o su interacción con la radiación ultravioleta o la radioterapia. También son frecuentes las reacciones cutáneas mediadas por mecanismos de hipersensibilidad. Finalmente se incluye en este apartado en daño tisular ocasionado por la extravasación de fármacos vesicantes.

5.1. Alopecia

La importancia de este efecto reside en el impacto psicológico del mismo, situándose entre los efectos secundarios más temidos, especialmente entre las pacientes del sexo femenino. Los folículos pilosos del cuero cabelludo son especialmente susceptibles a la acción de algunos citostáticos ya que sus células se replican cada 12-24 horas. Otras áreas pilosas del organismo tales como las cejas, las pestañas o el bello púbico son menos susceptibles. La pérdida de pelo suele iniciarse a los 7-10 días del comienzo de la quimioterapia y se hace completamente evidente transcurrido aproximadamente un mes. El grado de alopecia provocado depende de la naturaleza

del medicamento, la dosis y el esquema de administración. En general, es reversible y la regeneración comienza a los 1-2 meses de finalizar el tratamiento, aunque puede producirse modificaciones en el color y/o la textura del cabello.

Los fármacos que más frecuentemente inducen alopecia son la actinomicina D, bleomicina, ciclofosfamida, citarabina, daunorrubicina, docetaxel, doxorubicina, etopósido, fluorouracilo, idarrubicina, ifosfamida, methotrexate, paclitaxel, vinblastina y vindesina.

Entre las medidas propuestas para la prevención está la inducción de una vasoconstricción mediante la aplicación de hielo sobre el cuero cabelludo antes, durante y después del tratamiento. Sin embargo, esta medida resulta incómoda para muchos pacientes y no está exenta de riesgos ya que minimiza la exposición del cuero cabelludo al tratamiento creando un santuario para potenciales células tumorales presentes en esa localización.

En la actualidad se recomiendan las medidas educativas orientadas a minimizar el impacto estético y psicológico, haciendo hincapié en el carácter reversible de la misma y asesorando adecuadamente sobre la conveniencia de realizar un corte de pelo previo, para evitar el impacto de la caída espontánea o traumática de los mechones de pelo, y sobre la utilización de pelucas o gorros, en función de las preferencias personales.

Paralelamente, y con un mecanismo de acción semejante, algunos citostáticos provocan cambios en la coloración de las uñas o sequedad de piel

5.2. Cambios en la pigmentación de la piel

Muchos citostáticos dan lugar a reacciones de hiperpigmentación. Esta puede pre-

sentarse de forma difusa y generalizada, o bien afectando a áreas concretas. El fluorouracilo se asocia frecuentemente con una hiperpigmentación venosa durante la administración, llegando a “dibujarse” sobre la piel el recorrido venoso. La bleomicina puede inducir hiperpigmentación en las áreas de presión.

La hiperpigmentación tiene solamente repercusiones estéticas y su impacto sobre la percepción del paciente debe combatirse con una información adecuada previa al tratamiento.

5.3. Síndrome del mano-pie.

El síndrome mano-pie es conocido también como eritema acral o síndrome eritrodistésico palmo-plantar. Consiste en una reacción eritematosa que afecta a las palmas de las manos y las suelas de los pies que se acompaña de una sensación de hormigueo o de quemazón. Puede resolverse en varios días o evolucionar hacia lesiones bullosas con descamación. Los citostáticos más frecuentemente implicados son citarabina, fluorouracilo, doxorubicina, methotrexate, capecitabina e hidroxiurea.

5.4. Reacciones de hipersensibilidad

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad para la práctica totalidad de los citostáticos. Las nitrosoureas y la dactinomicina constituyen una excepción a lo anterior. En general, se trata de reacciones tipo I, por lo que los sínto-

mas más frecuentes son urticaria, rash, angioedema, broncospasmo e hipotensión. Sin embargo, en muchos casos, estas reacciones pueden estar no mediadas por la unión de IgE a los mastocitos, ya que pueden aparecer en la administración de la primera dosis.

La mayoría de estas reacciones se clasifican como grado I ó II (rash leve transitorio, brocoespasmo leve) y no requieren precauciones especiales. Incluso ante reacciones más severas es posible la administración de ciclos posteriores si el paciente recibe una premedicación adecuada.

Con algunos citostáticos, como los taxanos, las reacciones son tan frecuentes que la premedicación de administra profílicamente desde el primer ciclo. Esta incluye corticoides y antihistamínicos.

También los nuevos anticuerpos monoclonales, debido a que se tratan de anticuerpos monoclonales humanizados, se asocian con una alta incidencia de reacciones de hipersensibilidad, especialmente en la primera administración (80 % para rituximab y 40 % para trastuzumab). En general estas reacciones son leves (escalofríos, fiebre..), aunque en algunos casos puede revestir gravedad, y tienden a disminuir en ciclos subsiguientes.

5.5. Reacciones de radio y fotosensibilidad

Los citostáticos pueden interaccionar con la radioterapia y con la luz ultravioleta.

El descubrimiento de que determinados citostáticos aumentan el efecto de la radioterapia ha dado lugar a que la administración concomitante de ambos tipos de terapia constituya una estrategia terapéutica cada vez más frecuente frente a muchos tumores (ORL, colon y recto, ovario, etc).

Sin embargo, la interacción de los citostáticos con la radiación se asocia también con otros tipos de efectos que no benefician al paciente. Entre ellos cabe destacar el aumento de la toxicidad cutánea en los tratamientos concomitantes, las reacciones de recuerdo a la radioterapia y las reacciones de fotosensibilidad tras la exposición a radiación ultravioleta.

Las reacciones de recuerdo se caracterizan por reacciones cutáneas inflamatorias que debutan con el tratamiento de quimioterapia y que afectan a zonas cutáneas que fueron irradiadas en el pasado (semanas, meses o incluso años). Este efecto han sido descrito con antraciclina, fluorouracilo, metotrexate, etoposido, vinblastina, paclitaxel y dactinomicina, entre otros.

5.6. Extravasación

La extravasación se define como la salida de líquido intravenoso hacia los tejidos adyacentes. Esto puede ser debido a factores intrínsecos o al desplazamiento de la cánula fuera de la vena. Se sospecha que se ha producido una extravasación de citostáticos cuando se observan alguno de los siguientes signos o síntomas:

- Descenso de la velocidad de infusión o ausencia de retorno venoso a través de la

cánula intravenosa.

- El paciente refiere dolor, prurito o quemazón en la zona circundante al acceso venoso

- Aparece un eritema, induración o hinchazón en la zona circundante al acceso venoso, o bien se observa que la piel toma un color pálido, se enfría o calienta. Conviene recordar que:

- Es posible que el paciente no presente ningún síntoma o éstos sean leves. En ocasiones el daño por extravasación no se hace evidente de inmediato sino que pueden transcurrir hasta varias semanas.

- La extravasación puede verificarse en un punto de la vena diferente al de la venopunción, relacionado con extracciones sanguíneas o venopunciones previas en un punto distal de la misma vena.

- La extravasación puede confundirse con ciertas reacciones adversas propias de los citostáticos (flebitis unida a dolor local y vasoespasmo, reacciones de hipersensibilidad, etc).

- En caso de duda es preferible repetir la venopunción ya que la posible molestia para el paciente siempre será menor que la derivada de una extravasación.

El daño producido por una extravasación oscila desde un eritema o induración con dolor hasta una necrosis de la dermis y estructuras subyacentes, con secuelas funcionales si se ven afectados tendones o articulaciones, pudiendo requerirse escisión quirúrgica y/ o injertos. El vaso sanguíneo afectado se vuelve inadecuado para posteriores administraciones intravenosas. Al margen del desarrollo de

la lesión, la extravasación tiene consecuencias negativas para el paciente ya que puede prolongar su estancia en el hospital, retrasar la administración de ciclos sucesivos, aumentar su ansiedad en administraciones posteriores o incluso provocar su negativa a continuar el tratamiento.

5.6.1. Factores de riesgo

Relacionados con el paciente

- Mala integridad venosa, venas de pequeño calibre, o miembros con retorno venoso y/ o linfático comprometido: flebitis, síndrome de vena cava superior, linfedema postmastectomía, cirugía axilar, neoplasia invasiva, varices.....
- Infusiones previas o pacientes que

hayan recibido quimioterapia anteriormente. Si hay lesiones previas por extravasación con venas trombadas o injertos en una extremidad se desaconseja la venopunción en territorio distal.

- Las consecuencias pueden ser más graves si se ven afectadas estructuras tales como tendones o nervios.
- Pacientes incapacitados para la comunicación de los síntomas: niños, pacientes comatosos o bajo anestesia, disminuidos psíquicos, etc.

Relacionados con el medicamento
Aunque no existe un criterio unificado en la bibliografía los citostáticos pueden clasificarse en función de su toxicidad local en (tabla 3):

Tabla 3. Clasificación de los citostáticos según su toxicidad local tras la extravasación

VESICANTES	IRRITANTES	NO IRRITANTES NI VESICANTES
Actinomicina D	Carmustina (BICNU)(*)	L-asparraginasa
Amsacrina	Dacarbacina (DTIC)(*)	Bleomicina
Daunorrubicina	Docetaxel(*)	Ciclofosfamida(*)
Doxorrubicina	Etopósido (VP-16)	Carboplatino (*)
Epirubicina	Mitoxantrone(*)	Cis platino (*)
Estreptozocina	Paclitaxel(*)	Citarabina
Idarrubicina	Tenipósido (VM-26)	5-fluorouracilo(*)
Mecloretamina		Gemcitabina
Mitomicina C		Floxuridina
Vinblastina		Ifosfamida(*)
Vincristina		Irinotecan
Vindesina		Metotrexate
Vinorelbina		Thiotepa (*)
		Topotecan

(*) Clasificación controvertida, determinados autores pueden situarlos en un grupo más agresivo.

- Vesicantes: capaces de provocar necrosis tisular.
- Irritantes: capaces de producir dolor y/o inflamación venosa durante la administración, flebitis, etc.
- No irritantes ni vesicantes.

El efecto, además, puede ser dependiente de la concentración y volumen extravasado.

5.6.2. Prevención de la extravasación. Técnica de administración

- Instruir y alentar al paciente para que refiera cualquier síntoma de extravasación (dolor, escozor, sensación de quemazón, etc.) Durante la administración se debe monitorizar de forma continua la aparición de signos de extravasación (eritema, falta de retorno venoso, hinchazón, formación de ampollas subcutáneas, etc.).
- Selección del lugar de venopunción:
- Evitar, en lo posible, miembros con retorno venoso y/o linfático disminuido (mastectomía, tumor invasivo, etc.), con venas en malas condiciones (flebitis, varices, etc.) o localizaciones distales de venopunciones recientes.
- Evitar en lo posible zonas de flexión y el dorso de la mano (por la proximidad de nervios y tendones)
- Aunque no existe consenso en la bibliografía se recomienda el siguiente orden de preferencia para la venopunción: Antebrazo > muñeca > fosa antecubital.
- La punción se debe iniciar por la parte distal de la vena.
- Una misma persona no debe realizar

más de dos venopunciones al coger la vía.

- Material de venopunción: Siempre que sea posible se evitará el uso de agujas metálicas con aletas (palomitas), prefiriéndose los catéteres cortos de plástico y de diámetro pequeño. (del calibre 21G o 23G). La administración en perfusión continua de fármacos vesicantes debe realizarse siempre a través de una vía central (de acceso percutáneo o a través de un portal implantable subcutáneo). La administración de vesicantes o irritantes mediante bombas de perfusión por vía periférica constituye una maniobra de alto riesgo.

- El catéter debe sujetarse firmemente dejando visible el punto de entrada. Se comunicará al paciente que evite los movimientos bruscos de la extremidad canulada.
- Comprobar la integridad de la vena administrando 5-10 ml de suero fisiológico y el retorno de la sangre antes y periódicamente durante la administración de los citostáticos, aspirando para asegurar la adecuada colocación del acceso venoso. La administración tipo bolus se realizará siempre a través del punto en "Y" de un equipo de perfusión por el que gotea suero fisiológico o glucosado. De esta manera se produce una dilución del citostático a la vez que se administra. Periódicamente se comprobará el retorno venoso retrayendo levemente el émbolo de la jeringa
- Si se administran varios citostáticos, se lavará la vena con 5 ml de suero fisiológico entre cada uno de ellos y al final de la administración antes de extraer

la aguja. El orden de administración será: 1) vesicantes (si hay más de uno el de menor volumen), 2) irritantes, 3) no irritantes ni vesicantes.

5.6.3. Tratamiento de la extravasación

En caso de que se produzca es importante actuar lo más rápidamente posible. Se seguirán los siguientes pasos:

1. Detener la administración, pero sin retirar la vía de administración.
 2. Aspirar 3-5 ml de sangre a través de la vía con objeto de extraer la máxima cantidad de fármaco extravasado.
 3. Retirar la vía de administración.
 4. Solamente en caso de apreciarse ampolla subcutánea, se extraerá su contenido con una aguja de calibre 25G ya que este procedimiento es doloroso e inefectivo.
 5. Localizar el equipo de extravasaciones para consultar las medidas específicas en función del fármaco extravasado.
 6. Infiltrar el antídoto específico, si lo hay, alrededor de la zona afectada realizando varias punciones.
- No existe unanimidad en la utilización de antídotos. El motivo fundamental es que, dada la ausencia de estudios controlados, la mayoría de los datos disponibles provienen de experiencias individuales más o

menos aisladas. Algunos autores prefieren tratar las extravasaciones diluyendo simplemente con solución de cloruro sódico al 0,9%, mientras que otros apoyan la utilización generalizada de antídotos. Con frecuencia, se adoptan posturas intermedias y en este sentido los antídotos específicos más admitidos son:

- Tiosulfato sódico al 3% aplicación de 1 a 3 ml mediante infiltraciones subcutáneas alrededor de la zona afectada. Se empleará para la mecloretamina y cisplatino.
- Hialuronidasa 150 U.I. para los alcaloides de la vinca, etopósido y tenipósido mediante aplicación subcutánea alrededor de la zona afectada.
- Dimetilsulfóxido (DMSO) para las antraciclinas y mitomicina. Aplicación tópica cada 6 horas sobre el área afectada dejando secar al aire, seguido de crema de hidrocortisona y de frío durante 30 minutos en las primeras 24 horas. En los 14 días sucesivos las aplicaciones se harán cada 24 horas.

En España no se encuentran comercializados ninguno de los tres productos, pero se pueden adquirir como fórmulas magistrales. La hialuronidasa y el dimetilsulfóxido se puede conseguir además a través del negociado de Medicamentos Extranjeros sin ser necesario realizar una solicitud a nombre de ningún paciente concreto.

- Hialuronidasa: Hyason® ampollas

de 150 U.I. Laboratorio Organon.

- Dimetilsulfóxido: Rimso-50® solución acuosa al 50%. Laboratorio Pharma Internacional.

7. Elevar la extremidad a la altura del corazón.
8. Aplicar frío durante 15-20 minutos cada 4-6 horas por un periodo de 72 horas excepto con los alcaloides de la vinca, etopósido, tenipósido, cisplatino y taxanos, en los que se aplicará calor seco. Esta última recomendación también ha sido muy cuestionada.
9. No aplicar compresión en la zona afectada.
10. Avisar al médico responsable y al servicio de farmacia.
11. Si es necesario se pautarán analgésicos. Se pueden también administrar corticosteroides (hidrocortisona o dexametasona tópicamente o vía IV) en caso de inflamación aunque su uso también es objeto de controversia.
12. Registrar y documentar el incidente.
13. Hacer el seguimiento de la lesión hasta su resolución.

A efectos prácticos, es muy útil reunir todo el material necesario para tratar la extravasación en un equipo y ubicarlo en todas las áreas donde se lleve a cabo la administración.

6. TOXICIDAD ORGANOESPECÍFICA

Un elevado número de citostáticos son capaces de inducir toxicidad que afecta específicamente a determinados órganos o tejidos. En el presente capítulo nos referiremos exclusivamente a la toxicidad cardíaca, renal

y vesical, ya que existen agentes farmacológicos capaces de prevenirlas o minimizar su gravedad.

6.1. Nefrotoxicidad

Los citostáticos que más frecuentemente se asocian con nefrotoxicidad son cisplatino y metotrexato.

La nefrotoxicidad del cisplatino, al igual que la de otros metales pesados, se manifiesta por necrosis tubular aguda y se detecta clínicamente por uremia, disminución del aclaramiento de creatinina y ocasionalmente hiperuricemia. La insuficiencia renal puede manifestarse tardíamente a las 2 a 6 semanas de la administración. Los factores de riesgo son: insuficiencia renal previa, hipovolemia, deshidratación, asociación a otros fármacos nefrotóxicos, dosis únicas elevadas, aclaramiento de creatinina previo inferior a 75 mL/min y pico sérico > 6 mg/L. La prevención se basa en la hidratación adecuada del paciente y el establecimiento de una diuresis forzada con manitol. El fármaco debe ser administrado en vehículos cuya concentración de cloruro sódico sea igual o superior al 0,33%. Por debajo de esta concentración, se favorece la formación de especies "acu" del cisplatino, responsables de sus efectos nefrotóxicos.

La amifostina está indicada para la reducción de la nefrotoxicidad en pacientes que reciben quimioterapia basada en el cisplatino a dosis mayores que 60mg/m². La dosis oscila entre 740 y 910 mg/m² en función de la dosis de cisplatino. Produce hipotensión y vómitos, por lo que se requiere un

adecuada hidratación y el uso de antieméticos (38,39). La tensión arterial debe ser monitorizada durante su administración.

El metotrexato a dosis altas y/o en pacientes con enfermedad renal preexistente puede producir diferentes grados de necrosis tubular aguda. La nefrotoxicidad se produce por cristalización del fármaco en el túbulo renal. Para prevenir este efecto es importante mantener una hidratación correcta y administrar bicarbonato sódico con el fin de mantener el pH de la orina por encima de 7. Esta alcalinización puede hacerse con bicarbonato sódico vía oral 3 g/3 h, empezando 12 h antes y hasta 48 h después, o bien por vía intravenosa. Esta y otras toxicidades también se previenen iniciando la administración de ácido fólico en las primeras 24-48 h del comienzo de la perfusión del metotrexate. En aquellos pacientes que presentan un aclaramiento de creatinina reducido es importante analizar la reducción de dosis requerida para cada uno de los citostáticos a administrar.

6.2. Urotoxicidad

La ciclofosfamida e ifosfamida pueden inducir la aparición de cistitis hemorrágica por acción tóxica directa de los metabolitos activos del fármaco, especialmente de la acroleína sobre la mucosa de la vejiga. Es más frecuente con la ifosfamida; pero también se presenta con dosis altas de ciclofosfamida

o a dosis bajas durante la administración diaria de forma crónica. Se puede evitar o minimizar con una hiperhidratación (mínimo 2 litros/día) y con la administración concomitante de mesna.

El mesna ejerce su acción protectora formando complejos con la acroleína en las vías urinarias. Se recomienda la utilización de mesna para disminuir la toxicidad urológica (cistitis hemorrágica) inducida por dosis normales de ifosfamida o dosis altas de ciclofosfamida. La dosis debe corresponder a un 60% de la dosis de ifosfamida o a un 60-100% de la dosis de ciclofosfamida y la administración debe mantenerse hasta que los niveles de estos antineoplásicos y/o sus metabolitos activos sean lo suficientemente bajos. Habitualmente se reparte en 3 dosis, una previa y las otras dos tras 4 y 8 h del fin de la perfusión cuando los antineoplásicos se administran en perfusiones de duración corta (1-3 h). Si se administran por vía oral hay que doblar la dosis, ya que su biodisponibilidad es del 50%. Existe un nivel de evidencia insuficiente para establecer las dosis de mesna cuando la ifosfamida supera los 2,5 g/m²/día. En estos casos la administración del uroprotector debería proteger más allá de las 12 h tras la finalización de la perfusión. En el caso de una administración de ifosfamida en perfusiones continuas de 24 horas o más prolongadas, se suele administrar un 60-100% de mesna conjuntamente en el mismo suero, pero teniendo la pre-

caución de continuar con la perfusión de mesna hasta un mínimo de 12-24 h tras el fin de la administración del citotóxico.

6.3. Cardiotoxicidad

Las antraciclinas, especialmente la doxorubicina y daunorrubicina, son los antineoplásicos más frecuentemente implicados en la producción de cardiotoxicidad. Se manifiesta inicialmente en forma de hipertensión arterial y/o cambios en el electrocardiograma, que pueden presentar carácter transitorio o evolucionar hacia una miocardiopatía con clínica de insuficiencia cardíaca. La cardiotoxicidad es dosis-dependiente (40). La incidencia de miocardiopatía clínica tras la administración de doxorubicina se sitúa en torno al 1-2% para una dosis acumulada de 450 mg/m², un 7% para 550 mg/m² y 30% para 700 mg/m² (41). El riesgo aumenta en caso de irradiación simultánea de la pared torácica o del mediastino, la existencia de una cardiopatía previa o la administración concomitante de otros citostáticos cardiotoxicos (fluorouracilo, ciclofosfamida, metotrexate). Se considera que dosis superiores a 550 mg/m² se asocian con un riesgo de cardiotoxicidad clínicamente inaceptable. Incluso a dosis acumuladas menores, el tratamiento debe suspenderse ante la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva o la disminución de la fracción de eyección ventricular por debajo del 50% del valor inicial.

La cardiotoxicidad por doxorubicina puede ser prevenida con la administración simultánea de dexrazoxona. Se acción se basa en la formación de complejos con los

iones hierro en la célula miocárdica, de modo que no puedan unirse a las antraciclinas, disminuyendo por este mecanismo la producción de radicales libres responsables de la peroxidación de los lípidos de membrana (42). Se ha comprobado que su administración a partir del séptimo ciclo en pacientes con cáncer de mama metastásico reduce el riesgo de cardiotoxicidad de manera significativa (43). Se aconseja iniciar la administración en pacientes que han recibido una dosis acumulada igual o superior a 300 mg/m² y que pueden seguir beneficiándose del tratamiento (44). A partir de los 550 mg/m² no hay garantías de una protección adecuada. El uso de dexrazoxano no está recomendado en el contexto de la quimioterapia adyuvante o en los linfomas. La dosis corresponde a 10-20 veces la de la doxorubicina, es decir, unos 500-1000 mg/m². También puede utilizarse en el tratamiento con doxorubicina frente a otros tumores diferentes al de mama, aunque debe valorarse el riesgo de que se pueda favorecer el crecimiento tumoral. Existe una evidencia insuficiente para la utilización de dexrazoxano en enfermedades malignas pediátricas, en regímenes con epirubicina, en tratamientos con antraciclinas empleadas a dosis altas o en pacientes con factores de riesgo cardíacos o enfermedad cardíaca subyacente. Los pacientes que reciben dexrazoxano deben seguir siendo monitorizados para prevenir la toxicidad cardíaca.

La cardiotoxicidad del 5-fluorouracilo está asociada a un efecto tóxico del fluoroacetaldehído, producto de su degradación, sobre el miocardio. Su incidencia se sitúa en torno al

3%, y se manifiesta en forma de isquemia miocárdica, arritmia ventricular e insuficiencia ventricular izquierda. No depende de la dosis acumulada ni de la forma de administración (45). La toxicidad cardíaca de la ciclofosfamida es dosis-dependiente (>1 g/m² en una dosis) y aparece en un 2% de los pacientes. La ifosfamida a dosis altas también puede producir una insuficiencia cardíaca reversible. El metotrexato se ha asociado a insuficiencia cardíaca a dosis > 160 mg/m², o cuando es administrado conjuntamente con antraciclina.

7. TOXICIDADES TARDIAS

7.1. Segundas neoplasias

A medida que la quimioterapia ha conseguido la curación o la prolongación de la vida en determinados tumores se ha podido evidenciar un aumento de la incidencia de segundos tumores en los pacientes tratados, especialmente de leucemia mielógena aguda. Los agentes citostáticos que más frecuentemente se asocian con un incremento de segundas neoplasias son los agentes alquilantes y los inhibidores de la topoisomerasa tipo II.

7.2. Efectos sobre la fertilidad.

Los efectos de la quimioterapia sobre la fertilidad pueden tener un gran impacto en la calidad de vida de los

pacientes jóvenes que sobreviven a tumores quimioterables, ya que condicionan la posibilidad de tener descendencia. El impacto de la quimioterapia sobre la función gonadal depende del sexo y la edad del paciente en el momento del tratamiento, así como del tipo de agente y las dosis administradas.

En el hombre se ve afectada la producción de espermatozoides, debido a su gran velocidad de proliferación. Este efecto puede ser temporal o permanente, y no depende de la edad. Los agentes que más frecuentemente se asocian con azoospermia son los agentes alquilantes y el cisplatino. La quimioterapia no afecta a la producción de andrógenos.

En contraste con la producción de espermatozoides, que es un proceso continuo, todos los ovocitos están presentes en los folículos en el momento del nacimiento. La quimioterapia induce amenorrea temporal o permanente en función del número de folículos que sean afectados. Ya que éste disminuye con la edad, la posibilidad de que la amenorrea sea permanente aumenta con la edad.

Se debe proponer la criopreservación del semen a aquellos pacientes jóvenes del sexo masculino con tumores quimioterables que vayan a recibir quimioterapia que puede afectar a la espermatogénesis (p.e. en cáncer de testículo, linfoma de Hodgkin, etc) y deseen preservar la fertilidad. No se dispone de ninguna acción preventiva con eficacia contrastada para preservar la fertilidad femenina.

- Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD et al; American Society of Clinical Oncology. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol*. 2000 18:3558-85.
- Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, Seidenfeld J, Bennett CL et al.; American Society of Clinical Oncology. American Society of Hematology. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol*. 2002 20:4083-107.
- Heskett PH, Kris MG, Grumberg SM, et al. Proposal for Classifying the Acute Emetogenicidad of Cancer Chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15:103-109
- ASHP Therapeutic Guidelines on the Pharmacologic Management of Nausea and Vomiting in Adult and Pediatric Patients Receiving Chemotherapy or Radiation Therapy or Undergoing Surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 1999 15;56:729-64
- Heron JF, Goedhals L, Jordaan JP, Cunningham J and Cedar E on behalf of the Granisetron Study Group. Oral Granisetron Alone and in Combination with Dexamethasone: A Double-Blind Randomised Comparison Against High-dose Metoclopramide plus Dexamethasone in Prevention of Cisplatin-Induced emesis. *Ann Oncol* 1994; 5: 579-84.
- García del Muro X, Vadell C, Perez Manga G, Bover I, Rifá J et al. Randomised Double-Blind Study Comparing Tropisetron Alone and in Combination with Dexamethasone in the Prevention of Acute and Delayed Cisplatin-Induced Emesis. *Eur J Cancer* 1998; 34: 193-5.
- Hesketh PJ, Harvey WH, Harker WG, Beck TM, Ryan T et al. A Randomized, Double-Blind Comparison of Intravenous Ondansetron Alone and in Combination with Intravenous Dexamethasone in the Prevention of High-Dose Cisplatin-Induced Emesis. *J Clin Oncol* 1994; 12:596-600.
- The Italian Group for Antiemetic Research.

Dexamethasone, Granisetron, or both for the Prevention of Nausea and Vomiting During Chemotherapy for Cancer.
N Engl J Med. 1995; 332: 1-5.

9. Kirchner V, Aapro M, Terrey JP and Alberto P. A Double-blind Crossover Study Comparing Prophylactic Intravenous Granisetron Alone or in Combination with Dexamethasone as Antiemetic Treatment in Controlling Nausea and Vomiting Associated with Chemotherapy. *Eur J Cancer*. 1997; 33: 1605-10

10. Italian Group for Antiemetic Research. Persistence of Efficacy of Three Antiemetic Regimens and Prognostic Factors in Patients Undergoing Moderately Emetogenic Chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2417-26.

11. Navari R, Gandara D, Hesketh P et al. Comparative Clinical Trial of Granisetron and Ondansetron in the Prophylaxis of Cisplatin-Induced Emesis. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1242

12. Ruff P, Paska W, Goedhals L, Pouillart P, Riviere A, Vorobiof D, Bloch B, Jones A, Martin C, Brunet R, et al. Ondansetron compared with granisetron in the prophylaxis of cisplatin-induced acute emesis: a multicentre double-blind, randomised, parallel-group study. The Ondansetron and Granisetron Emesis Study Group. *Oncology* 1994;51:113-8

13. Mendarte L, Aguas Compaired M, M Martínez Bernabe E, Odena Estrade E, Rodríguez Palomar G. Meta-analysis of granisetron versus ondansetron: efficacy and safety in the prevention of acute emesis induced by high dose cisplatin containing schedules. *Med Clin (Barc)* 2000;115:456-0

14. Del Giglio A, Soares HP, Caparroz C, Castro PC. Granisetron is equivalent to ondansetron for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer* 2000;89:2301-8

15. Navari RM, Kaplan HG, Gralla RJ, Grunberg SM, Palmer R, Fitts D. Efficacy and Safety of Granisetron, a Selective 5-Hydroxytryptamine-3 Receptor Antagonist, in the Prevention of Nausea and Vomiting Induced by High-Dose Cisplatin. *J Clin Oncol* 1994; 12:2204-10

16. Perez EA, Hesketh P, Sandback J, Reeves S, Chawla M et al. Comparison of Single-Dose Oral Ondansetron in the Prevention of Nausea and Vomiting Induced by

Moderately Emetogenic Chemotherapy: A Multicenter, Double-Blind, Randomized Parallel Study.

J Clin Oncol 1998; 16: 754-60

17. Pectasides D, Mylonakis A, Varthalitis J, Kostopoulou M, Constantinou A, Papazachariou K, et al.

Comparison of Two Different Doses of Ondansetron plus Dexamethasone in the Prophylaxis of Cisplatin-Induced Emesis.

Oncology 1997;54:1-6.

18. Munsted K, Muller H, Blaut-Eckmeyer E, Stenger K, Zygmunt M, Vahrson H.

Role of Dexamethasone Dosage in Combination with 5-HT3 Antagonists for Prophylaxis of Acute Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting.

Br J Cancer 1999; 79: 637-9.

19. Italian Group for Antiemetic Research. Double-blind, dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis.

J Clin Oncol 1998 16:2937-42

20. Navari RM, Madajewicz S, Anderson N, Tchekmedyan NS, Whaley W, Garewal H et al.

Oral Ondansetron for the Control of Cisplatin-Induced Delayed Emesis: A Large, Double-Blind, Randomized Comparative Trial of Ondansetron Versus Placebo.

J Clin Oncol 1995; 13:2408-16.

21. Matsui K, Fukuoka M, Takada M, Kusunoki Y, Yana T, Tamura K et al.

Randomized Trial for the Prevention of Delayed Emesis in Patients Receiving High-Dose Cisplatin.

Br J Cancer 1996; 73:217-22.

22. Gandara DH, Harvey Wh, Monaghan GG, Perez EA, Stokes C, Bryson JC et al.

The Delayed Emesis Syndrome From Cisplatin: Phase III Evaluation of Ondansetron Versus Placebo.

Sem Oncol 1992; 19(4 suppl 10):67-71

23. Italian Group for Antiemetic Research. Delayed Emesis Induced by Moderately Emetogenic Chemotherapy: Do we Need to Treat all Patients.

Ann Oncol 1997; 8: 561-7.

24. Kris Mg, Gralla RJ, Tyson Lb, Clark RA, Cirrincione C and Groshen S.

Controlling Delayed Vomiting: Double-Blind, Randomized Trial Comparing Placebo, Dexamethasone Alone, and Metoclopramide Plus Dexamethasone in Patients Receiving Cisplatin.

J Clin Oncol 1989; 7:108-14.

25. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F et al.

The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the

prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin—the Aprepitant Protocol 052 Study Group.

J Clin Oncol. 2003 21:4112-9.

26. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, Eldridge K et al.

Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America.

Cancer 2003 97:3090-8.

27. de Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, Carides AD, Carides G, Elmer M, Schmidt C, Evans JK, Horgan KJ.

Addition of the oral NK1 antagonist aprepitant to standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting during multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy.

J Clin Oncol. 2003 15;21: 4105-11.

28. Martin AR, Carides AD, Pearson JD, Horgan K, Elmer M, Schmidt C, Cai B, Chawla SP, Grunberg SM.

Functional relevance of antiemetic control. Experience using the FLIE questionnaire in a randomised study of the NK-1 antagonist aprepitant.

Eur J Cancer. 2003;39: 1395-401

29. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, Hesketh PJ, Rittenberg C, Elmer ME et al.

Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Cancer.

2003 1;97:2290-300

30. Koo WH and Ang PT.

Role of Maintenance Oral Dexamethasone in Prophylaxis of Delayed Emesis Caused by Moderately Emetogenic Chemotherapy.

Ann Oncol 1996; 7 : 71

31. Kaizer L, Warr D, Hoskins P, Latreille J, Lofters W et al. Effect on Schedule and Maintenance on the Antiemetic Efficacy of Ondansetron Combined with Dexamethasone in Acute and Delayed Nausea and Emesis in Patients Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy: A Phase III Trial by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group.

J Clin Oncol 1994; 12: 1050-57

32. Pater JL, Lofters WS, Zee B, Dempsey E, Walde D et al.

The Role of the 5-HT3 Antagonists Ondansetron and Dolasetron in the Control of Delayed Onset Nausea and Vomiting in Patients Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy.

Ann Oncol 1997; 8 : 181-5

33. The Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy.

N Engl J Med. 2000;342:1554-9.

34. Lebeau B, Depierre A, Giovannini M, Riviere A, Kaluzinski L, Votan B, Hedouin M, d'Allens H.

The efficacy of a combination of ondansetron, methylprednisolone and metopimazine in patients previously uncontrolled with a dual antiemetic treatment in cisplatin-based chemotherapy. The French Ondansetron Study Group.

Ann Oncol 1997 8:887-92

35. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB.

Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment.

Cochrane Database Syst Rev. 2003;(3):CD000978.

36. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB.

Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment.

Cochrane Database Syst Rev. 2002;(1):CD001973

37. Wadler S, Haynes H, Wiernik PH.

Phase I trial of the somatostatin analog octreotide acetate in the treatment of fluoropyrimidine-induced diarrhea.

J Clin Oncol. 1995 13:222-6.

38. Schuchter LM.

Guidelines for the administration of amifostine.

Semin Oncol 1996; 23: 40-43.

39. Bukowski RM.

Amifostine (Ethyol): dosing, administration and patient management guidelines.

Eur J Cancer 1996; 32: 46-9.

40. Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A, et al.

IRCF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer.

J Clin Oncol 1992; 10: 117-27.

41. Von Hoff DD, Layard MW, Basal P, et al.

Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. Ann Intern Med 1979; 91: 710-12.

42. Herman E, Ardalan B, Bier C, Waravdekar V, Krop S.

Reduction of daunorubicin lethality and myocardial cellular alteration by pretreatment with ICRF 187 in syrian golden hamsters.

Cancer Treat Rep 1979; 63: 89-92

43. Swain S, Whaley FS, Gerber MC, et al.

Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicine-containing chemotherapy.

J Clin Oncol 1997; 15: 1333-40.

44. Schuchter LM.

Current role of protective agents in cancer treatment.

Oncology 1996; 11: 505-16.

45. Schober C, Papagoerogou E, Harsyuch A, et al.

Cardiotoxicity of 5-fluorouracil in combination with folinic acid in patients with gastrointestinal cancer.

Cancer 1993; 72: 2244.