

14. Oncología

G. CAJARAVILLE

M. J. CARRERAS

J. MASSÓ

M. J. TAMÉS

1 BASES FISIOLÓGICAS

Una neoplasia es “una masa anormal de tejido cuyo crecimiento es excesivo y está descoordinado con el del resto de tejidos normales del organismo, y que persiste de la misma manera excesiva una vez que ha cesado el estímulo que lo ha originado”. La diferenciación entre neoplasias benignas y malignas o cánceres se basa en criterios histológicos y biológicos. Estas diferencias sin embargo no son absolutas siendo la capacidad de invasión de los tejidos circundantes al tumor y la posibilidad de producción de metástasis las que mejor las diferencian.

Las células cancerosas presentan cuatro características esenciales:

- Clonalidad: cada tumor maligno se origina en una única célula que prolifera y da lugar a un clon de células malignas.
- Autonomía: El crecimiento y desarrollo de la célula cancerosa no es regulado de forma correcta por los moduladores hormonales y bioquímicos normales.
- Anaplasia: las células tumorales tienen una pérdi-

da de diferenciación celular. En líneas generales, cuanto mayor sea el grado de anaplasia de un tumor mayor será su potencial metastásico y más intensa su diseminación.

- Metástasis: la célula cancerosa tiene capacidad de difundir (invadir otros tejidos) a distancia de su lugar de origen.

En la etiología del cáncer se encuentran una serie de factores tanto de tipo exógeno como endógeno que hoy en día se encuentran ya plenamente contrastados. Entre los de tipo exógeno destacan: el tabaco, el alcohol, la dieta, las radiaciones, factores ocupacionales asociados a determinadas sustancias (asbesto, arsénico, cuero, níquel, etc.), algunos fármacos y determinados virus. Los factores endógenos se encuentran ligados a determinadas alteraciones genéticas reconociéndose hoy en día, como principales implicados los oncogenes dominantes y los genes supresores de tumores o antioncogenes.

Existe una gran variedad de cánceres diferentes y la terminología que se emplea deriva de las células o tejidos donde se originan. Los que nacen en el te-

jido mesenquimatoso se denominan genéricamente sarcomas y los que se producen en los epitelios, carcinomas. Dentro de estos últimos distinguimos los adenocarcinomas, cuyas células presentan un patrón de crecimiento glandular y, los carcinomas epidermoides o escamosos que contienen células escamosas. Añadiendo el nombre del órgano donde se ha originado el proceso habremos definido perfectamente la entidad: adenocarcinoma de mama, osteosarcoma, carcinoma epidermoide de esófago, etc.

La posibilidad de curación de los tumores malignos depende de numerosas variables, siendo la más importante el grado de extensión o estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. La capacidad de difusión tumoral se produce tanto a nivel local (invaden), como a distancia (metastatizan). Esta diseminación se produce por tres vías fundamentales: por invasión directa de tejidos adyacentes, por vía linfática a ganglios linfáticos locorreionales y por vía hematogena a otros órganos a distancia. Estas tres vías son la base para el sistema de estadiaje conocido por las siglas TNM, donde T representa el tamaño del tumor primario, N (del inglés Node) la presencia de metástasis en ganglios linfáticos locorreionales y M la existencia de metástasis a distancia. Estos símbolos se cuantifican para el tumor primario, de menor a mayor tamaño tumoral, como T1, T2, T3 y T4; para la afectación ganglionar creciente como N0, N1, N2 y N3 y para la ausencia o presencia de metástasis como M0 y M1. Basados en estos datos se han desarrollado dos sistemas paralelos de estadios clínicos, el de la UICC (Unión Internacional contra el Cáncer) y el de la AJC (American Joint Committee for Cancer Staging and End Result Reporting), usados indistintamente por las diferentes escuelas.

2 EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios epidemiológicos de las enfermedades neoplásicas permiten no sólo determinar la incidencia y mortalidad de cada tipo de cáncer sino también su distribución y las causas o factores de riesgo para cada uno de ellos. Los datos suelen recogerse a través de los registros de tumores que cubren zonas geográficas concretas extrapolándose o no al resto de un país o países. Se expresan en tasas por 100.000 habitantes y año.

Actualmente el cáncer es un problema sanitario de primer orden en los países desarrollados, constituyendo la segunda causa de mortalidad después de las enfermedades cardiovasculares. La incidencia actual en los países desarrollados se sitúa alrededor de 300 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año. Refiriéndonos a España, aunque la incidencia y la mortalidad están por debajo de las cifras medias de los estados miembros de la Unión Europea, en 1990 se diagnosticaron más de 113.000 cánceres y más de 76.000 personas murieron de esta enfermedad. En los hombres los cánceres más frecuentes fueron: pulmón (21% de los nuevos casos), intestino grueso (12%), vejiga (10%), próstata (8%) y ORL (7%). En mujeres los más frecuentes fueron: mama (26%), intestino grueso (14%), estómago (6%) y ginecológicos (útero 7%, cuello de útero 5%, ovario 4%).

3 MODALIDADES DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

3.1. Objetivos del tratamiento

La estrategia terapéutica a plantear es distinta dependiendo del objetivo perseguido, que puede ser^(1,2):

- Curación (terapia curativa): la consecución de un estado libre clínica y patológicamente de enfermedad es el objetivo primario del tratamiento del cáncer.
- Paliación de síntomas y/o prolongación de la supervivencia, manteniendo el estado funcional del paciente y su calidad de vida (terapia paliativa).
- Uso experimental en ensayos clínicos en fase I, determinando la dosis segura de una nueva estrategia en humanos.

3.2. Modalidades del tratamiento

El tipo de terapia más apropiada se determina en función de los objetivos planteados con el tratamiento, del tipo de tumor y su extensión, y de condiciones del paciente como su estado funcional, edad y patología concomitante. Las principales modalidades terapéuticas utilizadas solas o en combinación en el tratamiento del cáncer son la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia (incluyendo la hormonoterapia, el papel de la cual se discute en el

apartado 5) y la terapia inmunológica (o modificadora de la respuesta biológica, que se trata en el apartado 4.7).

La cirugía y la radioterapia constituyen generalmente estrategias mucho más efectivas que la terapia farmacológica en el tratamiento de tumores localizados, y en cambio presentan escaso valor en el tratamiento de la enfermedad diseminada.

3.2.1. Papel de la cirugía

La cirugía constituye el tratamiento más antiguo del cáncer. Su principal utilización es como método curativo en tumores sólidos confinados a la zona anatómica de origen (tumor localizado). La cirugía puede tener funciones diagnósticas (ejemplo: obtención de muestras tisulares para el análisis histológico), preventivas por extirpación de lesiones premalignas (ejemplo: colectomía en la poliposis familiar) y terapéuticas. El papel terapéutico de la cirugía se puede separar en seis áreas (pudiendo en cada una de ellas ser necesaria la interacción con otras modalidades de tratamiento)⁽³⁾:

- Tratamiento quirúrgico definitivo para el cáncer primario, selección de una terapia local apropiada e integración de la cirugía con otras modalidades de tratamiento adyuvante.
- Cirugía de reducción de masa en enfermedad residual (ejemplos: linfoma de Burkitt, cáncer de ovario).
- Resección quirúrgica de la enfermedad metastásica con intención curativa (ejemplos: metástasis pulmonares en pacientes con sarcoma, hepáticas en el cáncer colorrectal, cerebrales en el melanoma maligno).
- Cirugía para el tratamiento de urgencias oncológicas (ejemplo: descompresión del cáncer que invade el sistema nervioso central).
- Cirugía paliativa, para aliviar los síntomas (ejemplo: desobstrucción intestinal).
- Cirugía reconstructiva y rehabilitadora (ejemplos: reconstrucción mamaria, colostomía, urostomía).

3.2.2. Papel de la radioterapia

La radioterapia se fundamenta en el efecto biológico producido por las radiaciones ionizantes. Dependiendo de la localización de la fuente radioactiva respecto al paciente, la técnica radioterápica

puede ser radioterapia externa o teleterapia (la fuente radioactiva, bien sea mediante unidades de telecobaltoterapia o mediante aceleradores lineales, está alejada del paciente), braquiterapia (el isótopo radioactivo se ubica en contacto directo con el tejido a tratar –braquiterapia intersticial–, o dentro de una cavidad orgánica –braquiterapia endocavitaria–) y metabólica (el isótopo radioactivo se administra por vía intravenosa u oral, y tras distribuirse por el organismo es captado preferentemente por órganos con tropismo por el mismo). La radioterapia se utiliza como tratamiento exclusivo en aproximadamente el 30% de los cánceres, siendo mayoritariamente aplicada en asociación a otras terapias en alguna de las fases de la enfermedad⁽⁴⁾.

Según su finalidad la radioterapia puede ser curativa, complementaria o paliativa. La radiocurabilidad depende del tamaño y localización del tumor, del tipo de tumor y de la radiosensibilidad del mismo. Al igual que la cirugía, la radioterapia curativa se limita generalmente a tumores localizados sin diseminación. La radioterapia complementaria se administra asociada a cirugía y/o quimioterapia. La radioterapia paliativa no pretende curar sino mejorar puntualmente alguna situación en la que está comprometida la calidad de vida del paciente (ejemplo: alivio del dolor causado por metástasis óseas, tratamiento de la compresión medular o del síndrome de vena cava superior).

3.2.3. Papel de la quimioterapia

La quimioterapia tiene un papel limitado en el tratamiento primario del cáncer localizado, siendo la base del tratamiento de los tumores diseminados, en los cuales la cirugía y la radioterapia tienen escaso valor. El tratamiento del cáncer diseminado incluye varias situaciones clínicas⁽¹⁾:

- Cánceres que, por su naturaleza, se consideran de amplia diseminación en el momento del diagnóstico. Aquí se incluyen la mayoría de neoplasias hematológicas, como leucemias, y algunos linfomas. En estos casos la quimioterapia se utiliza como tratamiento primario y con intención curativa o de prolongar la supervivencia.
- Cánceres con diseminación metastásica clínicamente evidente. La quimioterapia es sólo muy raramente curativa en el tratamiento de tumores sólidos metastásicos. Se administra con el objetivo de

- prolongar la vida o de paliar síntomas. Los tumores en los cuales se reconoce que la quimioterapia puede prolongar la vida se listan en la Tabla 1.
- Cánceres que, si bien parecen localizados, pueden haber desarrollado micrometástasis clínicamente indetectables. En ellos la terapia sistémica se da en un intento de erradicar estas micrometástasis e incrementar el porcentaje de curación tras la cirugía o la radioterapia (terapia adyuvante, descrita en el apartado 4.1).

Finalmente, si bien la ventaja principal de la quimioterapia respecto la cirugía y la radioterapia es su capacidad de llegar a la mayoría de células corporales, en algunas ocasiones se administra en regiones corporales concretas (ver administración regional en el apartado 4.5) para tratar la enfermedad localizada o en los denominados santuarios (áreas corporales como el sistema nervioso central o los testículos, en donde la mayoría de antineoplásicos no penetran bien, pudiendo en ellas hallarse protegidas las células tumorales de los efectos de los quimioterápicos sistémicos).

4 QUIMIOTERAPIA

4.1. Tipos de quimioterapia

Existen tres formas de empleo de la quimioterapia⁽⁶⁾:

- Quimioterapia de inducción: es la utilizada como tratamiento primario a pacientes que presentan enfermedad avanzada y para los cuales no hay tratamiento alternativo.
- Quimioterapia adyuvante: administración de un tratamiento sistémico (con agentes antineoplásicos, hormonales o biológicos) después de que el tumor primario ha sido tratado mediante un método local, bien cirugía o radioterapia (Tabla 1). También puede administrarse cuando el tumor primario se ha eliminado mediante antineoplásicos, como ocurre en el tratamiento de las leucemias agudas: en esta patología una vez se ha eliminado la evidencia clínica de la enfermedad con un tratamiento antineoplásico agresivo (inducción), la terapia postremisión incluye las terapias de consolidación y mantenimiento.
- Quimioterapia neoadyuvante o primaria: indica el uso de quimioterapia como tratamiento inicial de pacientes que presentan un tumor localizado para el cual existe la alternativa de un tratamiento local, pero que no es totalmente efectivo.

4.2. Evaluación de la respuesta

Se han utilizado diferentes clasificaciones para evaluar la respuesta de un tipo específico de tumor o de un paciente frente a un régimen quimioterápico.

Los criterios de la OMS internacionalmente aceptados de valoración de la respuesta de una enfermedad medible, determinada sobre las masas tumorales (uni o bidimensionalmente, y calculando la suma de todas las masas medibles) son:

- Remisión completa (RC): desaparición de toda evidencia clínica del tumor, en dos observaciones separadas al menos cuatro semanas.
- Remisión parcial (RP): reducción de al menos un 50% en todas las masas, sin progresión en ninguna o aparición de otras nuevas, al menos durante cuatro o más semanas.
- Enfermedad estable (EE) o No cambio (NC): reducción menor del 50% o crecimiento inferior al 25% de cualquiera de las masas medibles.
- Progresión de la enfermedad (PE): crecimiento del 25% o más de cualquiera de las masas medibles o aparición de nuevas lesiones.

Para algunos tumores concretos existen distintas clasificaciones que valoran la respuesta de acuerdo a sus características de crecimiento.

4.3. Medidas de comparación entre grupos de pacientes

La eficacia global de un antineoplásico o de un esquema quimioterápico en un grupo de pacientes y que permite ser comparada entre grupos de pacientes se mide por los siguientes parámetros⁽⁷⁾:

Supervivencia:

- Supervivencia global: periodo de tiempo desde el inicio del tratamiento hasta el éxitus para la enfermedad avanzada.
- Supervivencia libre de enfermedad (SLE) o intervalo libre de enfermedad: periodo de

Tabla 1. Clasificación de los tumores en función de su respuesta a la QT
(adaptado de Balmer et al.)

Possible curación inducida por QT	Tumores en los que hay respuesta a la QT en estadios avanzados pero no-curación
Leucemias agudas Linfoma de Hodgkin Cáncer de testículo Cáncer microcítico de pulmón Neuroblastoma Tumor de Wilms Sarcoma de Ewing Coriocarcinoma Linfomas de grado intermedio Linfoma linfoblástico Linfoma de Burkitt	Leucemias crónicas Cáncer de vejiga Cáncer de mama Cáncer de endometrio y cervical Mieloma múltiple Linfomas de bajo grado Cáncer de cabeza y cuello Glioblastoma multiforme Sarcoma de partes blandas Cáncer gástrico Cáncer colorrectal
Possible curación inducida por QT adyuvante o neoadyuvante	Tumores que presentan pobre respuesta a la QT en estadios avanzados
Cáncer de mama Cáncer colorrectal Sarcoma osteogénico Sarcoma de partes blandas Cáncer de cabeza y cuello	Sarcoma osteogénico Cáncer de páncreas Cáncer de células renales Cáncer de tiroides Cáncer no microcítico de pulmón Melanoma

Abreviaturas: QT, quimioterapia

tiempo sin que aparezca recaída desde el tratamiento de inicio, habitualmente utilizado en terapia adyuvante.

- Supervivencia libre de progresión (SLP): en los pacientes que han alcanzado una mezcla de respuestas parciales y completas, en enfermedad avanzada.

Duración de la respuesta

Periodo de tiempo desde la primera respuesta documentada hasta la recaída o progresión. Para pacientes que consiguen una RC, la duración de respuesta es equivalente a la SLE.

Toxicidad asociada al tratamiento

En todo protocolo en oncología es sistemática, más que en el resto de especialidades médicas, la recogida prospectiva de la toxicidad, mediante escalas de valoración homogénea. Ello ha permitido no sólo establecer la eficacia de los diferentes tra-

tamientos, sino también el poder comparar los resultados de los distintos centros o grupos de trabajo. Las escalas más utilizadas son las de la OMS⁽⁶⁾, la *Common Toxicity Criteria* (CTC) del *National Cancer Institute* (NCI) americano⁽⁷⁾, y para la evaluación específica de la neurotoxicidad la escala del M.D.Anderson⁽⁸⁾, clasificando todas ellas la toxicidad en 5 grados (0, 1, 2, 3, 4) de menor a mayor. Previamente hay que recoger la situación basal del enfermo (*performance status*) con el objeto de poder comparar pacientes con similares características, mediante escalas de valoración de funcionalidad como la de Karnofsky, que gradúa, de mejor a peor, del 100% a 0%, y del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), que lo hace del 0 al 4.

Impacto sobre calidad de vida⁽⁹⁾

La calidad de vida es una forma de valoración de la respuesta adicional, especialmente en neoplasias de tratamiento poco eficaz, en donde los

objetivos de la terapia son la prolongación de la supervivencia y la paliación de los síntomas. La complejidad inherente al concepto de calidad de vida es debida a su subjetividad, su multidimensionalidad y su carácter dinámico. Ello dificulta su valoración rigurosa, validación científica y cuantificación numérica. Se han desarrollado multitud de escalas aplicadas por observadores externos y cuestionarios autoaplicados por los pacientes como instrumentos de medida, que miden parámetros de capacidad funcional, bienestar psicológico, apoyo social, dolor, satisfacción y generales del estado de salud. Entre estos sistemas de evaluación se hallan, entre otros, la EORTC-QLQ (*Quality of Life Questionnaire*) o el FLIC (*Functional Living Index Cancer*). En el caso del tratamiento adyuvante, en donde se plantea la confrontación entre un periodo inicial sin enfermedad detectable pero con toxicidad dependiendo del tratamiento y un riesgo de recidiva, se ha propuesto una escala específica denominada TWIST (*Time Without Symptoms or Toxicity*). Otro instrumento específico para la toma de decisiones en condiciones de incertidumbre lo constituye la medición de utilidades mediante QALY (*Quality Adjusted Life Years*).

4.4. Los protocolos de quimioterapia.

Ensayos clínicos y uso compasivo

4.4.1. Protocolos de quimioterapia

La secuencia ordenada de las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas, basada en evidencia científica y materializada en un documento denominado protocolo clínico o guía para la práctica clínica (*clinical guidelines*)⁽¹⁰⁾, constituye una forma de trabajo considerada actualmente imprescindible en oncología. Además de disminuir la variabilidad en la práctica médica y la utilización de intervenciones inapropiadas por su toxicidad o efectividad no bien establecidas, han permitido la posibilidad de trabajar de forma cooperativa entre diferentes instituciones nacionales e internacionales.

De los grupos cooperativos de trabajo en la investigación clínica del cáncer destacan en el ámbito internacional la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), y a escala nacional el PHETEMA (estudia el tratamiento de las hemopatías malignas), el Grupo Tratamiento de Tumores Di-

gestivos (TTD), el ONCOPAZ, el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECp), el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM), el PSAMOMA, el Grupo GERMINAL, el Grupo Cooperativo para el Estudio del Cáncer Renal y Melanoma, el Grupo Oncológico del Norte (GON), el Grupo SOLTI (Solid Tumor Intensification) y el Grupo Andaluz de Trasplante en Tumores Sólidos⁽¹¹⁾.

El protocolo de investigación debe definir de forma cuidadosa los objetivos finales primarios y homogeneizar la evaluación de la respuesta y la recogida de toxicidad según criterios o escalas comunes (descritos en los apartados 4.2 y 4.3).

4.4.2. Ensayo clínico en oncología

Con el uso de la quimioterapia se han alcanzado éxitos muy importantes en el tratamiento de algunos tipos de tumores, pero la elevada toxicidad de los fármacos disponibles y la resistencia natural o adquirida de los tumores a la acción de los mismos, enfrenta al oncólogo clínico a la necesidad de adquirir nuevos agentes menos tóxicos y que sean más efectivos sobre los tumores refractarios a la quimioterapia actual. En oncología, como en otras áreas de la actividad médica, el ensayo clínico, siempre que sea correctamente diseñado (según se cita en las recientes editoriales de 12 de las más prestigiosas revistas médicas)^(12,13), constituye el único mecanismo para obtener respuestas a cuestiones clínicas con el menor sesgo posible.

El Physician's Data Query (PDQ) es una base de datos del National Cancer Institute (NCI) que se actualiza mensualmente y proporciona información, entre otros aspectos, sobre los ensayos clínicos que se están realizando en oncología en Estados Unidos, Canadá y Europa⁽¹⁴⁾.

Las fases de un ensayo clínico en oncología son⁽¹⁵⁾:

Fase I

Un principio terapéutico que sería inaceptable en otras áreas de la medicina y que es considerado básico en oncología es aceptar que la dosis activa de un fármaco antineoplásico es cercana a la que produce efectos tóxicos, de forma que cuando un paciente tolera un fármaco se incrementa su dosis, esperando que aunque se genere algo de toxicidad pueda también incrementarse la actividad antitumoral. Debido a este estrecho margen terapéutico, los ensayos clínicos en fase I con fárma-

cos antineoplásicos difieren de los de otros fármacos en que los pacientes no son voluntarios sanos, sino pacientes con cualquier tipo de tumor avanzado refractario a tratamientos convencionales. Los objetivos principales de estos estudios son caracterizar la farmacología, la farmacocinética, la farmacodinamia, evaluar la toxicidad aguda, establecer la máxima dosis tolerada (MDT) o mayor dosis que producirá un efecto tóxico tolerable y la toxicidad limitante de dosis (TLD)⁽¹⁶⁾. La dosis inicial es habitualmente una décima parte de la DL10 (dosis del fármaco que es letal en el 10% de los animales según los estudios toxicológicos preclínicos). Si la dosis inicial es bien tolerada, se incrementa la dosis según un modelo de escalada de dosis (tradicionalmente el método de Fibonacci modificado)⁽¹⁶⁾, y más recientemente modelos de escalada de la exposición sistémica del fármaco según criterios farmacológicos⁽¹⁵⁾. La dosis que se utilizará en los estudios en fase II será aquella dosis (o la inferior) con la que la proporción de pacientes que alcanza la DLT es superior al límite predefinido en el ensayo.

Fase II

Intentan determinar la actividad antitumoral y además evaluar con más exactitud el perfil de toxicidad del fármaco en un grupo de pacientes relativamente homogéneo afectos de un tipo específico de neoplasia⁽¹⁶⁾. Es controvertido decidir qué neoplasias deben ser sometidas al ensayo en fase II en primera o segunda línea, especialmente en el grupo de pacientes con tumores frente a los que se dispone de tratamientos activos que, a pesar de no curar la enfermedad, producen regresiones y aumentan la supervivencia (cáncer de mama metastásico y microcítico de pulmón): se ha demostrado que el uso de un fármaco en fase II como agente de primera línea no afecta negativamente la supervivencia⁽¹⁶⁾. Habitualmente el ensayo en fase II es no comparativo.

Fase III

Tienen como objetivo final definir el papel de un fármaco antineoplásico en el régimen de tratamiento de un tipo concreto de cáncer. En este tipo de ensayos se estudian la actividad terapéutica y la toxicidad del fármaco experimental respecto a

los del tratamiento estándar. Incluyen un elevado número de pacientes, que son estratificados según factores pronósticos conocidos en grupos comparables, y posteriormente aleatorizados para recibir uno de los tratamientos (experimental o control). Los objetivos analizados son el impacto del fármaco sobre la supervivencia (supervivencia global, supervivencia libre de progresión), tasas de respuesta, duración de la respuesta, toxicidad y calidad de vida. La respuesta también puede ser medida en términos de “beneficio clínico” (ej.: gemcitabina en el cáncer pancreático)⁽¹⁷⁾.

Fase IV

Estos ensayos clínicos son estudios postcomercialización que se realizan una vez el fármaco antineoplásico se utiliza en la práctica clínica. Suelen tratarse de grandes estudios multicéntricos que estudian el uso de un fármaco para una indicación específica. Los objetivos se dirigen a definir nuevas indicaciones, nuevos esquemas de dosificación e información adicional sobre seguridad a largo término y reacciones adversas potenciales que pudieran no haber sido documentadas en los ensayos clínicos en fases previas realizados con un número limitado de pacientes⁽¹⁸⁾.

4.4.3. Uso compasivo en oncología

La utilización como uso compasivo en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico, según las directrices establecidas en el artículo 23 del Real Decreto 561/1993⁽¹⁹⁾, de productos en fase de investigación clínica o de especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, adquiere especial importancia en el campo de la oncología. El porcentaje de pacientes que no presentan respuesta, han recaído tras terapias convencionales o en los que dicha terapia ha presentado una toxicidad intolerable o está contraindicada por patología de base, obliga a apurar todas las posibilidades terapéuticas y, por otro lado, podemos constatar actualmente una intensa investigación realizada con antineoplásicos, esquemas nuevos de antineoplásicos en combinación y nuevas estrategias terapéuticas en esta área de la medicina, así como una gran rapidez de acceso a información sobre nuevas líneas. En este contexto se multiplican los planteamientos de uso de terapias experimentales potencialmente efectivas en pacientes con cáncer^(20,21).

El seguimiento de los antineoplásicos en uso compasivo supone un incremento del tiempo de atención farmacéutica en la monitorización del plan terapéutico del paciente oncológico⁽²²⁾. Se constata en el entorno sanitario la gran dificultad que implica la aplicación del uso compasivo en la práctica clínica oncológica, por diferentes aspectos, entre los cuales⁽¹¹⁾:

- a) La falta de actualización de las indicaciones aprobadas de los antineoplásicos registrados antes del Real Decreto mencionado.
- b) La creciente presión asistencial, las exigencias y la rápida evolución de la práctica clínica en oncología, que se enfrentan a la lentitud de la burocracia para la aprobación de nuevas indicaciones mediante ensayos clínicos.

4.5. Técnicas especiales de administración: perfusión continua, administración regional

La vía más apropiada de administración depende de varios factores relacionados con el fármaco, el tumor y el paciente (biodisponibilidad, farmacocinética, estabilidad en solución, pH del fármaco, localización del tumor, presencia o ausencia de metástasis, condiciones generales del paciente, disponibilidad de acceso vascular)⁽²³⁾.

La vía de administración sistémica de antineoplásicos se desarrolló para el tratamiento de la enfermedad diseminada. Las vías más frecuentes son la oral (ejemplos: metotrexato, busulfán, melfalán, etopósido, ciclofosfamida, idarrubicina) e intravenosa (rápida, perfusión intermitente, perfusión continua, discutida esta última en el apartado 4.5.1). Menos frecuentes son la subcutánea y la intramuscular (citostáticos no vesicantes, como la asparaginasa, bleomicina, citarabina, metotrexato).

4.5.1. Perfusión intravenosa continua

La administración de citostáticos en perfusión intravenosa continua es una nueva modalidad terapéutica de administración desarrollada en un intento de optimización de la administración intravenosa de agentes quimioterápicos, ya que permite mantener niveles plasmáticos más prolongados que se traducen, en algunos casos, en un aumento de la eficacia antitumoral⁽²⁴⁾ (fluorouracilo, citarabina) y disminución de

la toxicidad (mielosupresión por fluorouracilo, emesis por cisplatino, cardiotoxicidad por doxorubicina, toxicidad pulmonar por bleomicina)⁽²⁵⁾.

Los requisitos determinantes para la selección de perfusión intravenosa continua^(24,25) dependen de las características farmacocinéticas y toxicológicas del fármaco antineoplásico y del perfil citocinético de la población celular tumoral (semivida de eliminación corta, acción cicloespecífica, toxicidad relacionada con el pico sérico máximo alcanzado como factor limitante de dosis).

Entre los inconvenientes potenciales se cita la selección de clones resistentes de células tumorales por exposición mantenida a bajas concentraciones de fármaco.

La quimioterapia domiciliar mediante la administración de fármacos antineoplásicos en infusión continua en régimen domiciliario ha sido posible gracias al desarrollo de sistemas de acceso permanente percutáneos o de implantación subcutánea y de bombas portátiles, lo cual permite obtener una relación coste-beneficio en algunos casos favorable⁽²⁴⁾.

4.5.2. Administración regional

La administración local y regional utiliza técnicas de liberación del antineoplásico en una determinada localización tumoral o en una región corporal específica. Con esta mayor selectividad en la distribución del fármaco se pretende conseguir:

- a) Una exposición de las células tumorales a un nivel de concentración y tiempo superior al obtenido por vía sistémica.
- b) Una menor distribución y toxicidad sistémicas.

En general se requieren técnicas complejas, no están exentas de toxicidad y los resultados de eficacia son variables. Si bien se han documentado algunos resultados prometedores en el control locorregional del tumor, quedan por establecer cuestiones importantes sobre su seguridad y eficacia respecto la supervivencia antes de generalizarlas como una modalidad de administración terapéutica estándar.

– Vía intraarterial: administración del fármaco a través de la arteria que nutre el tumor. Requiere la canalización de la arteria y la colocación de un catéter. Se aplica fundamentalmente en el tratamiento del carcinoma hepático (cisplatino, mitoxantrona,

Tabla 2. Ejemplos de administración de quimioterapia localizada o regional intracavitaria (adaptado de Balmer et al.)

Tipo de administración	Tipo de cáncer	Citostático	Región corporal
Intratecal	Leucemia, linfoma, mama, pulmón, otros (implicación meníngea)	Metotrexato, citarabina	Sistema nervioso central (espacio subaracnoideo)
Intraperitoneal	Ovario, tumores gastrointestinales, mesoteliomas	Cisplatino, fluorouracilo	Cavidad peritoneal
Intrapleural	Linfoma, mama, otros (efusiones pleurales malignas)	Bleomicina, tiotepa	Pleura
Intravesical	Cáncer superficial de vejiga	Mitomicina, tiotepa, doxorubicina, inmunoterapia con BCG	Vejiga urinaria
Intraarterial	Melanoma	Cisplatino, dacarbazina	Perfusión miembro aislado (pierna, brazo)
	Hepatoma, metástasis hepáticas	Floxuridina, fluorouracilo	Arteria hepática
Tópica	Piel (escamoso, basal)	Fluorouracilo	Lesiones cutáneas

Abreviaturas: BCG, bacilo Calmette-Guérin

carboplatino), de las metástasis hepáticas de origen colorrectal (fluorouracilo, floxuridina, mitomicina) y en la perfusión de miembro aislado en sarcomas o melanomas limitados a una extremidad (cisplatino, melfalán, tiotepa, dactinomicina).

– Vía intracavitaria: administración del fármaco en cavidades orgánicas en donde se localiza el tumor. En la Tabla 2 se incluyen las principales modalidades de administración.

4.6. Intensificación de dosis

A pesar de los avances en el tratamiento quimioterápico de tumores malignos y de la aparición de nuevos fármacos, un gran número de tumores continúa siendo quimiorresistente. Una de las formas de reversión de la quimiorresistencia *in vitro* es la utilización de dosis más altas. La quimioterapia intensiva o a altas dosis (QAD), basada en la administración de dosis muy elevadas, más allá de las

que pueden tolerarse sin tratamiento de apoyo, ha representado una de las nuevas modalidades terapéuticas del cáncer en algunos tumores. Sin embargo no se ha podido demostrar su superioridad con suficiente grado de evidencia científica, excepto en algunos tumores (leucemia, linfoma, mieloma)⁽²⁰⁾. Actualmente se están desarrollando numerosos estudios clínicos en enfermedades hematológicas y en tumores sólidos para aclarar el papel definitivo de la QAD.

4.6.1. Relación dosis/respuesta

La importancia de la dosis en clínica humana se ha comprobado para el caso de algunos tumores quimiosensibles. En ellos, la probabilidad de curación disminuye con dosis por debajo de la estándar. Del mismo modo, se puede pensar que aumentos de dosis conllevarían más respuestas y, por tanto, mayor probabilidad de curación. Esto está

Tabla 3. Indicaciones de la quimioterapia a altas dosis (adaptado de Espinosa E et al.)

Tipo de tumor	Indicación
Leucemia mieloblástica aguda	1ª RC / 1ª recaída
Leucemia linfoblástica aguda	1ª RC
Leucemia mieloide crónica	Primer año de evolución
Leucemia linfoblástica crónica	Ensayos clínicos
Síndromes mielodisplásicos	Ensayos clínicos
Linfomas de bajo grado	Ensayos clínicos
Linfomas de alto grado	1ª recaída si es quimiosensible / 1ª RC o 1ª línea si alto riesgo (?)
Enfermedad de Hodgkin	1ª recaída si es quimiosensible
Mieloma	Requiere selección cuidadosa
Neuroblastoma	Estadio IV en 1ª RC
Cáncer de mama	Enfermedad localmente avanzada: ensayos Enfermedad metastásica: muy dudoso Enfermedad alto riesgo de recaída: ensayos
Otros tumores sólidos (testículo, ovario, microcítico de pulmón, glioblastoma multiforme, sarcomas)	Resultados controvertidos: ensayos

Abreviaturas: RC, remisión completa.

bastante claro en las leucemias agudas, linfomas de alto grado y los mielomas. En otros tumores no hematológicos como el de testículo, mama, ovario y microcítico de pulmón existe una relación dosis-respuesta y varios estudios prospectivos demuestran que dosis subóptimas generan resultados inferiores, pero pocos estudios que examinen dosis altas frente a dosis estándar han mostrado una diferencia significativa en los resultados, de modo que el empleo de la QAD está aquí mucho más debatido, puesto que la respuesta no implica curación⁽²⁷⁾. Por otro lado esta relación teórica entre dosis y respuesta no es aplicable a los tumores que no responden a las dosis habituales ni a las altas por ser poco quimiosensibles (carcinoma no microcítico de pulmón, melanoma, carcinoma renal y la mayoría de tumores digestivos). En estos casos los pacientes deben recibir las dosis estándar pero carecen de sentido mayores incrementos de dosis.

En el análisis comparativo del impacto de diferentes dosificaciones en los programas de tratamiento quimioterápico, Hryniuk define el concepto de intensidad de dosis (ID) como la

cantidad de fármaco administrada por unidad de tiempo ($\text{mg}/\text{m}^2/\text{semana}$) independientemente del esquema y/o vía de administración⁽²⁸⁾. Intensidad relativa de dosis es el cociente entre la cantidad de un fármaco administrado en una unidad de tiempo y la cantidad arbitraria del fármaco en dosis estándar, o bien en el caso de regímenes combinados, se define como la fracción decimal de la proporción entre la intensidad de dosis media de todos los fármacos del régimen analizado comparado con el régimen estándar⁽²⁹⁾.

4.6.2. Indicaciones de la QAD

El uso de QAD ha demostrado ser una maniobra terapéutica eficaz para algunas neoplasias hematológicas como la leucemia mieloblástica aguda (LMA) en primera remisión, la recaída en el linfoma no Hodgkin (LNH) agresivo y el mieloma múltiple (MM). En cambio no ha sido concluyente para ningún estadio de tumores sólidos y no se ha establecido en ellos como tratamiento estándar fuera del contexto de ensayos clínicos⁽²⁷⁾. Si bien pacientes seleccionados de cáncer de mama metastásico

Tabla 4. Antineoplásicos empleados en quimioterapia a altas dosis (adaptado de Espinosa E et al.)

Antineoplásico	Dosis convencionales (mg/m ²)*	Dosis altas (mg/m ²)*	Toxicidad limitante (no hematológica)
Alquilantes			TODOS: toxicidad segura hematológica, y toxicidades posibles neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar, fracaso renal, atrofia gonadal, convulsiones, o encefalopatía, teratogénesis, carcinogénesis.
Ciclofosfamida	600-1.000	5.000-7.000	Náuseas/vómitos, SIADH,
Ifosfamida	5.000-12.000	8.000-16.000	cistitis hemorrágica, cardiaca, neumonitis, Cistitis hemorrágica, SNC, renal y hepática
Tiotepa	15-60	700-1.200	Mucositis, SNC y enfermedad venooclusiva hepática.
Carmustina	200	400-800	Enfermedad venooclusiva hepática, pulmonar, SNC, renal y cardiaca
Busulfán	2-4 (mg/kg)	16 (mg/kg)	Mucositis, anorexia, hepática
Melfalán	10-40	120-200	Gastrointestinal
Mitoxantrona	12-16	60	Gastrointestinal, cardiaca.
Idarrubicina	36-40	45	Esofagitis
Antimetabolitos			
Citarabina	700-1.400	18.000-36.000	Gastrointestinal, neurológica, pulmonar, conjuntivitis
Análogos platino			
Carboplatino	300-500	800-1.600	Mucositis, diarrea, neurotoxicidad, hepatitis
Cisplatino	25-150	150-160	Renal, neurológica
Otros			
Etopósido	300-500	1200-3000	Mucositis
Paclitaxel	175-225		Hipersensibilidad, mucositis, neuropatía

* Dosis totales.

pueden beneficiarse de la QAD, su aplicación en la práctica asistencial aún está en fase investigacional. La Tabla 3 resume algunos de los tumores en que más se ha empleado.

4.6.3. Antineoplásicos y esquemas quimioterápicos utilizados en QAD

La selección de fármacos a utilizar en regímenes de intensificación se debe realizar en función de la efectividad del agente contra el tumor, la curva dosis-respuesta para dicho agente en modelos experi-

mentales y clínicos, la mielosupresión como principal forma de toxicidad dosis-limitante, la ausencia de toxicidad no hematológica que limite el incremento de dosis, la presencia de toxicidad no aditiva cuando se utiliza en combinación y la ausencia de resistencia cruzada con otros agentes de la combinación. Los agentes utilizados con más frecuencia, sus dosis en QAD y sus principales toxicidades limitantes de la dosis (además de la hematológica) se muestran en la Tabla 4⁽²⁰⁾.

Respecto a los esquemas quimioterápicos más utilizados en intensificación, en leucemias se usa clá-

sicamente la ciclofosfamida a altas dosis (60 mg/kg/día x 2 días) acompañada de radiación corporal total, y entre los esquemas con 2 fármacos su utiliza el busulfán (0,8-1 mg/kg/6 h x 4 días) junto con ciclofosfamida (50 mg/kg/d x 4 días). En linfomas se han utilizado esquemas con 3 o 4 fármacos, como el CBV (ciclofosfamida + BCNU = carmustina + VP-16 = etopósido) o el BEAC (BCNU = carmustina + etopósido + ara - C = citarabina + ciclofosfamida). En mieloma múltiple el melfalán junto con radiación corporal total. Y en tumores sólidos se han utilizado, entre otros, en cáncer de mama el esquema CTC o STAMP V (ciclofosfamida + tiotepa + carboplatino) y el CCB (ciclofosfamida + cisplatino + BCNU=carmustina)⁽²⁶⁾.

4.6.4. Estrategias de soporte para superar la toxicidad de la QAD

La principal limitación de la QAD es la toxicidad dosis limitante, que puede ser manipulada mediante diferentes estrategias de citoprotección, dirigidas a reducir al máximo el daño sobre tejidos normales preservando la eficacia antitumoral. Se habla de protección cuando el fármaco se administra al mismo tiempo que el antineoplásico y de rescate cuando se hace un tiempo después.

4.6.4.1. Técnicas de rescate hematopoyético

Las técnicas de rescate hematológico se utilizan cuando la toxicidad dosis limitante es a nivel hematopoyético.

– Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)⁽³⁰⁾:

La fuente anatómica de células madre progenitoras puede ser la médula ósea (TPH-MO), el cordón umbilical o la sangre periférica (TPH-SP). En este último caso se requiere la manipulación farmacológica del donante para conseguir movilizar las células progenitoras desde la médula ósea a sangre periférica. Según la fuente inmunológica de progenitores hematopoyéticos el trasplante puede ser autólogo (células progenitoras del propio paciente), singénico (de un gemelo univitelino) o alogénico (de un donante compatible respecto el gen del complejo mayor de histocompatibilidad MHC).

Las indicaciones o patologías en las que se justifica un TPH en oncohematología constituyen un área de intensa controversia, existiendo una investigación clínica con numerosos protocolos experi-

mentales al respecto.

– Factores estimulantes de colonias hematopoyéticas (FCH)^(31,32).

El tratamiento de soporte hematológico con FCH ha constituido uno de los principales avances en la terapéutica oncohematológica de los últimos años. Los FCH son una familia de citoquinas que regulan la proliferación, diferenciación y viabilidad de las células de la sangre y de sus precursores en la médula ósea. Se ha demostrado la existencia de más de 20 citoquinas diferentes que actúan sobre el sistema hematopoyético, y se han caracterizado y producido gracias a la tecnología del ADN recombinante. En el contexto de superar la toxicidad medular de la quimioterapia se ha estudiado su uso para posibilitar el mantenimiento de la intensidad de dosis tras quimioterapia mielosupresora a dosis estándar, también como parte del tratamiento de soporte mediante TPH tras tratamiento de intensificación, y como soporte tras QAD, indicación esta última no autorizada. En la Tabla 5 se recogen las indicaciones de los 3 FCH autorizados en nuestro país.

4.6.4.2. Agentes de rescate farmacológico

La prevención de otros tipos de toxicidades es posible mediante distintos agentes de rescate farmacológico⁽³³⁾: la amifostina en la protección frente a la xerostomía aguda y tardía de la radioterapia en cáncer de cabeza y cuello y en la reducción del riesgo de infección relacionado con neutropenia tras la administración de ciclofosfamida + cisplatino en cáncer de ovario avanzado, el dexrazosano para la reducción de miocardiopatía asociada a doxorubicina en cáncer de mama metastásico, el leucovorín para la protección de células normales frente a las tumorales tras el tratamiento con metotrexato a altas dosis, el mesna en la prevención de cistitis hemorrágica inducida por ifosfamida y altas dosis de ciclofosfamida. Este grupo de fármacos, denominados genéricamente quimioprotectores, son tratados más ampliamente en el apartado 6.10.

4.7. Nuevas estrategias: terapia biológica

Terapia biológica, bioterapia, modificación de la respuesta biológica o inmunoterapia son distintos términos utilizados para denominar las aproximaciones

Tabla 5. Características y aplicaciones de los FCH autorizados en España en el tratamiento de enfermedades neoplásicas

FCH	Denominación genérica (origen)	Actividad hematopoyética	Indicaciones autorizadas en el tratamiento del cáncer
Eritropoyetina (EPO)	Epoetin	Eritrocitos	Anemia asociada al cáncer/QT
Factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF)	Filgastrim (E. coli) Lenogastrim (Células ováricas de hamster chino)	Neutrófilos	Reducción del período de neutropenia y la incidencia de neutropenia febril tras QT citotóxica convencional* (filgastrim, lenogastrim, molgramostim) Ídem tras QT mieloablativa seguida de soporte con auto-TPH de MO (TAMO) (filgastrim, lenogastrim, molgramostim)
Factor estimulante de colonias granulocíticas-macrofágicas (GM-CSF)	Sargramostim** (S. cerevisiae) Molgramostim (E. coli)	Neutrófilos Eosinófilos Monocitos	Movilización de PH, solos o después de QT movilizadora, para acelerar la recuperación hematopoyética mediante la reinfusión de los PH tras QT en altas dosis (auto-TPH de SP = TASPE) (filgastrim y lenogastrim)

Abreviaturas: FCH, factor de crecimiento hematopoyético; QT, quimioterapia; TPH, trasplante de progenitores hematopoyéticos; MO, médula ósea; SP, sangre periférica; G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*; GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*; PH, progenitores hematopoyéticos.

* Indicación autorizada para el filgastrim y lenogastrim en los pacientes con enfermedades malignas, con la excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos; para el molgamostrim se recomienda utilizar con precaución en pacientes con procesos malignos mieloides, sopesándose el beneficio de una reducción del período neutropénico frente al riesgo teórico de crecimiento tumoral asociado a una estimulación con citoquinas.

** No comercializado en nuestro país.

terapéuticas anticancerosas que pretenden modificar o potenciar las defensas naturales y respuesta inmune del paciente frente al tumor. La terapia biológica ha surgido como cuarta modalidad terapéutica del cáncer impulsada gracias al conocimiento de la biología tumoral y de las diferencias en el control de proliferación y diferenciación de las células neoplásicas y las células normales. El desarrollo de la biotecnología y de la terapia génica, que han originado moléculas o mecanismos activos en procesos biológicos, ha contribuido al avance de esta nueva estrategia terapéutica.

4.7.1. Citoquinas

Las citoquinas son proteínas solubles producidas por células mononucleares del sistema inmune (habitualmente los linfocitos o los monocitos) con ac-

ciones reguladoras sobre otras células del sistema inmune o células diana implicadas en reacciones inmunes. Se conocen actualmente más de 20 citoquinas, algunas de las cuales han sido disponibles gracias a la tecnología del ADN recombinante y han tenido aplicación clínica en el tratamiento del cáncer, como los interferones (IFN-a, IFN-b, IFN-g), las interleukinas (IL-2), el factor de necrosis tumoral y los factores estimuladores de colonias. En la Tabla 6 se muestran algunas de ellas, con sus principales indicaciones, aprobadas o investigacionales⁽³⁴⁾.

4.7.2. Anticuerpos monoclonales

La terapia con anticuerpos monoclonales, considerada una forma de inmunoterapia pasiva, tiene como objetivo dirigir selectivamente el tratamiento

Tabla 6. Algunas citoquinas utilizadas en el tratamiento del cáncer (adaptado de Fischer et al.)

Citoquina	Indicación
Factores de crecimiento de colonias (G-CSF, GM-CSF)	Ver tabla 5
Factor de necrosis tumoral (TNF)	Sarcoma de Kaposi, melanoma.
Interferón-a	Leucemia células peludas, sarcoma de Kaposi, melanoma, condiloma acuminado, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, linfoma no Hodgkin de bajo grado, linfoma de células T, carcinoma de células renales.
Interferón-b	Sarcoma de Kaposi, carcinoma de células renales, melanoma, linfoma de células T.
Interferón-g	Cáncer de ovario, melanoma.
Interleucina-2 (aldesleucina)	Carcinoma de células renales, melanoma, sarcoma de Kaposi, linfoma no-Hodgkin.
Interleucina-4	Melanoma, sarcoma.

Tabla 7. Anticuerpos monoclonales aprobados en España para el tratamiento del cáncer.

	Rituximab	Trastuzumab
Estructura	Anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano.	Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante.
Mecanismo de acción	Bloqueo específico antígeno de superficie CD20 de los linfocitos B.	Bloqueo específico receptor factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2).
Indicaciones aprobadas	Tratamiento linfoma no Hodgkin.	Tratamiento cáncer de mama metastásico con sobreexpresión del receptor HER-2.
Administración y posología	375 mg/m ² /semana x 4 dosis, administrado en perfusión intravenosa.	Dosis inicial de carga de 4 mg/kg en perfusión intravenosa, seguida de dosis de 2 mg/kg en perfusión intravenosa semanal.
Perfil de seguridad y efectos adversos	– buena tolerancia. – los efectos adversos más frecuentemente descritos son los relacionados con la perfusión intravenosa.	– efectos adversos asociados a la administración intravenosa. – cardiotoxicidad, riesgo elevado en regímenes terapéuticos asociados a antraciclinas.

antitumoral hacia antígenos presentes específicamente en las células tumorales, evitando así la exposición de las células no tumorales al agente citotóxico y no presentan por tanto la toxicidad y el

estrecho margen terapéutico de la mayoría de los fármacos quimioterápicos convencionales.

Los anticuerpos monoclonales pueden utilizarse como agentes terapéuticos únicos o asociados a

otros agentes antitumorales para aumentar la eficacia antitumoral y minimizar la toxicidad a nivel de las células no neoplásicas. Existen actualmente dos anticuerpos monoclonales aprobados para el tratamiento del cáncer, rituximab y trastuzumab (Tabla 7)^(35,36), y otros muchos están en fase de investigación clínica (cetuximab en cáncer de cabeza y cuello, bevacizumab en carcinoma renal, cáncer colorrectal y cáncer de mama, 3F8 en neuroblastoma de alto riesgo, HuG1-M195 en leucemia mieloide aguda, alemtuzumab –Campath-1H– en leucemia linfocítica crónica)⁽¹⁴⁾.

Debido a su especificidad antigénica, pueden utilizarse con tres finalidades terapéuticas:

- estimulación de la respuesta inmune del huésped frente a las células tumorales.
- interferencia del crecimiento y diferenciación de las células tumorales mediante bloqueo de factores de crecimiento y sus receptores.
- formación de inmunocombinados con mayor actividad antitumoral mediante la unión a agentes citotóxicos, radioisótopos o toxinas; esta estrategia se discute en el siguiente apartado.

4.7.3. Inmunocombinados

Otra estrategia terapéutica para optimizar el tratamiento antineoplásico consiste en combinar las moléculas de anticuerpos monoclonales con sustancias que incrementen la eficacia citotóxica frente a las células tumorales, como fármacos citotóxicos (gentuzumab ozogamicina en la leucemia mieloide aguda y el síndrome mielodisplásico), radioisótopos (tositumomab I 131 en el linfoma no Hodgkin, ibritumomab Y 90 tiuxetan también en el linfoma no Hodgkin) o toxinas de plantas (ricina) o bacterianas (toxina de la difteria, exotoxina A de *Pseudomonas aeruginosa*) (ej.: LMB-2 es una inmunotoxina recombinante formada por la combinación de un anticuerpo monoclonal y la toxina de *Pseudomonas aeruginosa* modificada por tecnología recombinante utilizada en neoplasias malignas hematológicas)⁽¹⁴⁾.

4.7.4. Estrategias terapéuticas sobre oncogenes

Los oncogenes constituyen una de las dianas biológicas en el tratamiento del cáncer. Los oncogenes

codifican proteínas clave en la regulación del crecimiento y la diferenciación celular, tales como factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento o proteína cinasas que intervienen en la transducción de señales. En la actualidad se están investigando varios agentes que actúan a nivel de los factores implicados en las vías de transducción de señales para restablecer la regulación normal del ciclo celular^(14,37,38):

- Inhibidores de tirosina cinasas (los receptores de factores de crecimiento que se localizan en la superficie celular suelen ser receptores con actividad tirosina cinasa), como el Sti-571 o imatinib en el tumor estromal gastrointestinal metastásico o en la leucemia mieloide crónica, el SU5416 en neoplasias hematológicas avanzadas, el ZD1839 en el cáncer renal metastásico o en el cáncer de pulmón.
- Inhibidores de la vía de activación del oncogen ras (las proteínas Ras son GTPasas implicadas en la transducción de señales intracelulares), como los inhibidores de la farnesiltransferasa, que inhiben la farnesilación del precursor inactivo de la proteína Ras.

4.7.5. Terapia antiangiogénica

La angiogénesis consiste en el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura preexistente. Los estudios a nivel experimental y en humanos han demostrado que la angiogénesis está implicada en el desarrollo, crecimiento y metastatización de los tumores. Así, se requiere la neovascularización para la progresión de un estadio premaligno a un cáncer invasivo, para facilitar la diseminación sistémica de las células tumorales y para el crecimiento y desarrollo de micrometástasis avasculares.

En la actualidad, las aplicaciones clínicas de la angiogénesis en investigación se fundamentan en dos aspectos⁽³⁹⁾:

- cuantificación de la angiogénesis con fines diagnósticos y pronósticos.
- inhibición de la angiogénesis para frenar el crecimiento tumoral. Algunos de los agentes antiangiogénicos objeto de ensayos clínicos son la talidomida, la escualamina, la endostatina, el SU5416, el SU6668, el marimastat, el neovastat, el BMS-275291 o el EMD 121974⁽⁴⁰⁾.

4.7.6. Terapia génica

En el avance de los conocimientos de las bases biológicas y bioquímicas que subyacen en la etiopatología del cáncer ha quedado establecida la consideración de que las alteraciones genéticas parecen desempeñar un papel esencial en la oncogénesis. El cáncer es el resultado de una mutación o una pérdida de material genético dentro de las células, por lo que la terapia génica puede constituir una buena modalidad terapéutica para corregir defectos genéticos o para conferir nuevas propiedades genéticas a las células⁽⁴¹⁾.

La utilidad clínica de la terapia génica es fuertemente dependiente de los avances en la tecnología de los vectores de transferencia génica y del desarrollo de la seguridad, eficiencia y flexibilidad de los sistemas de transporte actuales de genes y del mantenimiento de la expresión del gen de interés.

Actualmente constituye una modalidad terapéutica en desarrollo y con gran futuro potencial. Las diferentes estrategias aplicadas en los ensayos clínicos realizados en la terapia génica del cáncer son⁽⁴²⁾:

4.7.6.1. Modificación genética de la respuesta inmune

Inmunización activa

Modificación de las células tumorales con genes que aumentan la inmunogenicidad tumoral: inmunización del paciente con células tumorales modificadas por la introducción de genes de citoquinas (IL-2, GM-CSF) o moléculas coestimuladoras (molécula B-7), mediante transferencia *ex vivo* o *in vivo*.

Inmunización con antígenos codificados por genes del tumor: vacunas tumorales recombinantes.

Modificación genética de las células inmunes efectoras

Aumento de la supervivencia de las células inmunes: transducción de linfocitos específicos del tumor con el gen de la IL-2 o con el gen de su receptor para aumentar su supervivencia *in vivo*.

Aumento del reconocimiento tumoral: utilización de genes de nuevos receptores para permitir a los linfocitos reconocer nuevas dianas en las células tumorales.

Aumento de la eficacia antitumoral de las células inmunes: transducción de los linfocitos que infiltran el tumor con el gen del factor de necrosis tumoral (TNF) para obtener concentraciones elevadas de esta citoquina en el lugar del tumor, evitando su toxicidad

sistémica.

4.7.6.2. Modificación de tumores con genes que tienen efectos antitumorales directos

- Genes supresores de tumores: sustitución de genes supresores de tumores mutados o delecionados para disminuir el crecimiento tumoral. Los genes supresores de tumores regulan el crecimiento celular y su mutación o deleción puede producir un fenotipo maligno.
- Oligodesoxinucleótidos antisentido y ribozimas: permiten disminuir o bloquear la expresión de los productos de oncogenes activados.
- Genes suicidas: transferencia de genes que producen sustancias tóxicas para la célula porque aumentan la sensibilidad a ciertos fármacos, como el gen HSV-TK, que codifica la timidina cinasa del virus herpes simple. Pueden utilizarse promotores específicos tumorales para disminuir la toxicidad sistémica.
- Genes con efecto antiangiogénico: transferencia de genes que codifican factores inhibidores de la angiogénesis, como la angiostatina o la endostatina.

4.7.6.3. Introducción de genes en células madre hematopoyéticas para disminuir la toxicidad de la quimioterapia

- Genes de resistencia a fármacos: transducción de células de la médula ósea con genes de resistencia a múltiples fármacos (gen MDR) para disminuir la toxicidad del tratamiento quimioterápico subyacente.

En la actualidad, existen varios ensayos clínicos en curso que evalúan la eficacia y seguridad de la terapia génica para el tratamiento del cáncer. En la base de datos de ensayos clínicos del NCI (14) se citan 76 ensayos clínicos ya cerrados en el tratamiento del cáncer con terapia génica (2 de los cuales en fase III), y 14 actualmente en curso (10 de los cuales en fase I, 1 en fase I/II, 2 en fase II y 1 en fase III). En la Tabla 8 se citan los ensayos clínicos actuales con terapia génica en fases II y III según dicha fuente. En nuestro país se han autorizado desde 1994, según datos de la agencia española del medicamento, 9 ensayos clínicos de terapia génica en el tratamiento del cáncer. Todos ellos investigan la eficacia y/o seguridad de un producto de terapia génica administrado por vía intratumoral: uno, ya cerrado, en

Tabla 8. Ensayos clínicos en curso con terapia génica en fases II o III en el tratamiento del cáncer (adaptado del NCI)

Terapia génica en investigación	Mecanismo de acción	Indicación	Fases de investigación clínica
Leuvectin (VCL-1102)	Transferencia gen IL-2 en las células tumorales	Cáncer de próstata localmente recurrente	Fases I y II
		Neoadyuvancia en cáncer de próstata en estadio II o III	Fase II
Ad5CMV-p53	Transfección gen p53	Cáncer cavidad oral o orofaríngea en estadio III o IV	Fase II
Allovectin-7	Transferencia gen HLA-B7	Melanoma metastásico	Fase III en asociación a QT
Ensayos clínicos en fases II o III recientemente cerrados			
Oligonucleótido Antisentido G3139	Inhibición expresión del gen <i>bcl-2</i>	Cáncer colorrectal recurrente o metastásico	Fases I y II
SCH 58500(rAd/p53)	Transfección gen p53	Cáncer de ovario epitelial en estadio III, cáncer peritoneal primario	Fases II y III en asociación a QT

Abreviaturas: QT, quimioterapia.

tumores cerebrales malignos, cuatro (de ellos únicamente uno ya cerrado) en carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, uno en carcinoma colorrectal avanzado, uno en cáncer de páncreas, uno en hepatocarcinoma y uno en carcinomas digestivos avanzados.

4.7.7. Vacunas tumorales

Una de las estrategias biológicas terapéuticas para el tratamiento del cáncer consiste en el desarrollo de vacunas que permitan aumentar la inmunogenicidad tumoral. Las vacunas tumorales en investigación no tienen como objetivo la prevención, sino el tratamiento del cáncer ya establecido. Así, el objetivo principal de una vacuna tumoral es estimular al sistema inmunitario del paciente para atacar y destruir las células tumorales (principalmente induciendo respuestas inmunes antitumorales de los linfocitos T que sean específicas de un antígeno o epitopo antigénico). Las vacunas tumorales pueden estar formadas por células tumorales enteras o por antígenos tumorales específicos⁽⁴⁵⁾.

A pesar de que todavía no se dispone de ninguna vacuna tumoral autorizada para el tratamiento del cáncer, se están desarrollando varios ensayos clínicos, describiéndose en la Tabla 9 algunos de los ensayos clínicos actuales en fase III según la base de datos del NCI.

5 HORMONOTERAPIA

La introducción de la hormonoterapia en el tratamiento del cáncer se basa en la observación clínica de que determinados tumores presentan un crecimiento hormonodependiente y de que su desarrollo puede ser frenado mediante manipulaciones hormonales. El creciente interés en la misma se basa en que:

- Constituye una modalidad de tratamiento sistémico con menor toxicidad que la quimioterapia.
- Es posible determinar receptores hormonales en tejido tumoral, y por tanto seleccionar los pacien-

Tabla 9. Vacunas tumorales en investigación clínica en fase III (adaptado del NCI).

Vacuna tumoral	Indicación
Theratope	Cáncer de mama metastásico
APC8015	Adenocarcinoma de próstata metastásico hormono-refractario
CancerVax	Melanoma en estadios III y IV
Antígeno gp100	Melanoma cutáneo metastásico

- tes candidatos a esta modalidad de tratamiento.
- En los últimos años se han desarrollado nuevos compuestos hormonales más activos y con un perfil de toxicidad más favorable que los anteriores.
 - Los pacientes que responden a un tipo de tratamiento hormonal, probablemente responderán a sucesivas maniobras hormonales secuenciales. Este hecho ha sido comprobado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama.

Las principales limitaciones de la hormonoterapia son:

- Constituye una modalidad de tratamiento paliativa. Incluso los tumores sensibles poseen células refractarias por lo que no es posible alcanzar la curación completa.
- La respuesta al tratamiento suele ser tardía y frecuentemente va precedida por una fase de exacerbación. Ambos aspectos deben ser considerados a la hora de valorar la respuesta, y constituyen un serio inconveniente en aquellos pacientes en los que la situación clínica demanda una acción rápida.

En función del mecanismo de acción se pueden diferenciar las siguientes modalidades:

- Hormonoterapia supresiva o ablativa. Consiste en la extirpación quirúrgica de los órganos productores de hormonas o la anulación de su función con radioterapia. En la actualidad solamente la castración tiene alguna utilidad en el tratamiento del cáncer de mama en mujeres premenopáusicas y en el cáncer de próstata.
- Hormonoterapia inhibitoria. Consiste en la administración de fármacos que bloquean la producción hormonal. Constituyen una modalidad de castración química alternativa a la ablativa.
- Hormonoterapia competitiva. Consiste en la ad-

ministración de fármacos que compiten con la hormona natural en la unión a los receptores celulares.

- Hormonoterapia aditiva. La administración de estrógenos ha dejado de utilizarse debido a que se dispone de fármacos pertenecientes a los grupos anteriores, que son, al menos tan activos como los estrógenos, pero mucho menos tóxicos. Dentro de este grupo sólo mantienen su interés los corticoides, que juegan un papel en el tratamiento de los linfomas en asociación con la quimioterapia, y especialmente los progestágenos.

Los principales medicamentos utilizados se resumen en la Tabla 10

Los 3 tejidos hormonodependientes por excelencia son la mama, el endometrio y el tejido prostático. La hormonoterapia tiene su principal indicación en los tumores que tienen su origen en estos tejidos. Tal y como se relaciona en la Tabla 10, la hormonoterapia puede formar parte del tratamiento de otros tipos de tumores, por ejemplo el octreotido en los tumores endocrinos gastro-enteropancreáticos o el mitotane en los tumores de glándulas suprarrenales.

5.1. Hormonoterapia del cáncer de mama

En la mama la hormonas estimuladoras del crecimiento son los estrógenos, mientras que los progestágenos tienen una acción madurativa y diferenciadora. La fuente estrogénica fundamental en la mujer premenopáusica se encuentra en los ovarios pero después de la menopausia la síntesis de estradiol tiene su origen en la aromatización de los andrógenos en tejidos periféricos. Dado que el efecto supresor estrogénico puede obtenerse actuando a diferentes niveles, las modalidades de tra-

Tabla 10. Tipos de hormonoterapia y principales indicaciones clínicas

Hormonoterapia ablativa	
Modalidad	Principales indicaciones
Castración	<ul style="list-style-type: none"> – Mama en mujeres premenopáusicas – Próstata
Hormonoterapia inhibitoria	
Modalidad	Principales indicaciones
Análogos de la LHRH <ul style="list-style-type: none"> – Goserelina – Triptorelina – Leuprorelina – Buserelina 	<ul style="list-style-type: none"> – Mama en mujeres premenopáusicas – Próstata
Análogos de la somatostatina <ul style="list-style-type: none"> – Octreótida 	<ul style="list-style-type: none"> – Tumores endocrinos gastroenteropancreáticos
Inhibidores de la aromatasa <ul style="list-style-type: none"> – Aminoglutetimida – Formestano – Anastrozol – Letrozol – Exemestano 	<ul style="list-style-type: none"> – Mama en mujeres postmenopáusicas
Inhibidores de la síntesis de corticoides <ul style="list-style-type: none"> – Mitotano 	<ul style="list-style-type: none"> – Carcinoma de corteza suprarrenal funcionante
Hormonoterapia competitiva	
Modalidad	Principales indicaciones
Antiestrógenos <ul style="list-style-type: none"> – Tamoxifeno – Toremifeno – Fulvestrant (no comercializado) 	<ul style="list-style-type: none"> – Mama
Antiandrógenos <ul style="list-style-type: none"> – Ciproterona – Flutamida – Bicalutamida 	<ul style="list-style-type: none"> – Próstata
Hormonoterapia aditiva	
Modalidad	Principales indicaciones
Progestágenos <ul style="list-style-type: none"> – Medroxiprogesterona – Megestrol 	<ul style="list-style-type: none"> – Mama – Endometrio

tamiento hormonal más importantes frente al cáncer de mama son las siguientes:

- Bloqueo de la síntesis estrogénica de los ovarios en pacientes premenopáusicas:
 - Ooforectomía o castración quirúrgica (o radioterápica)
 - Castración química con análogos de la LHRH: De los 4 análogos comercializados en España solamente la goserelina tiene la aprobación para cáncer de mama. La LHRH es secretada en el hipotálamo y estimula la producción de LH en la hipófisis anterior. A su vez la LH estimula la producción de estrógenos por los ovarios. La administración continuada de análogos de la LHRH da lugar a un aumento transitorio de LH seguido de una disminución por refractariedad hipofisaria. Como consecuencia de este efecto de agotamiento paradójico de la respuesta hipofisaria, se bloquea la producción ovárica de estrógenos.
- Bloqueo del efecto estrogénico por inhibición competitiva frente a los receptores hormonales celulares tanto en mujeres pre como postmenopáusicas
 - Antiestrógenos: tamoxifeno, toremifeno.
- Bloqueo de la síntesis estrogénica por inhibición del sistema enzimático de síntesis de estradiol (aromatasa) a partir de andrógenos en los tejidos periféricos, en pacientes postmenopáusicas.
 - Inhibidores de la aromatasa: anastrozol, letrozol, exemestano.
- Administración de progestágenos: megestrol, medroxiprogesterona.

Presentan un mecanismo de acción múltiple. Por una parte tras la unión con sus receptores celulares dan lugar a una disminución los receptores estrogénicos. Por otra, disminuyen la producción hipofisaria de gonadotropinas con la consiguiente disminución de la producción de estrógenos a nivel de los ovarios.

La hormonoterapia está indicada en:

- El tratamiento de la enfermedad metastásica.
- El tratamiento adyuvante tras el tratamiento quirúrgico en estadios iniciales.
- El tratamiento neoadyuvante previo al tratamiento local.
- Se está evaluando su papel preventivo en mujeres con alto riesgo de padecer un cáncer de mama.

5.1.1. Tratamiento en la enfermedad avanzada

El carcinoma de mama en fase metastásica es considerado una enfermedad incurable, siendo la supervivencia media desde la manifestación de las metástasis de aproximadamente 2-3 años, con un rango que se extiende desde pacientes que viven pocos meses a las que sobreviven muchos años. Dado el carácter paliativo del tratamiento es importante seleccionar, entre las opciones disponibles, la que sea menos tóxica y afecte en menor medida a la calidad de vida de la paciente. La hormonoterapia aventaja en este sentido a la quimioterapia y será de elección en aquellos casos en los que los receptores de estrógenos y/o progesterona son positivos, en los que la probabilidad de respuesta es superior al 50%, salvo que exista compromiso vital (afectación severa de órganos vitales, tumores muy agresivos de crecimiento rápido, etc.), o que por otros motivos se requiera una reducción rápida del crecimiento tumoral, ya que la rapidez de acción es una característica favorable de la quimioterapia frente a la hormonoterapia. Una vez establecida la indicación de hormonoterapia, las opciones se resumen en la Tabla 11.

El tamoxifeno constituye el tratamiento de elección. Está suficientemente testado en estudios que incluyen miles de pacientes y su actividad global se sitúa en torno al 32% (rango 16%-52%). Es un fármaco muy bien tolerado. Los efectos adversos más frecuentes son los sofocos y otros síntomas menopáusicos. El tamoxifeno no es un antiestrógeno puro ya que aunque presenta este efecto sobre el tejido mamario, se comporta como un agonista parcial estrogénico sobre el tejido óseo y los lípidos séricos y el útero, lo que le confiere un efecto protector sobre la osteoporosis y los eventos cardiovasculares pero también da lugar a un mayor riesgo de hiperplasia y cáncer de endometrio. En el contexto de la enfermedad metastásica estos efectos no son relevantes.

El toremifeno es un análogo con menor actividad agonista. En los estudios comparativos ha mostrado una efectividad y toxicidad comparables a tamoxifeno⁽⁴⁴⁾. Aunque se ha postulado una menor acción agonista sobre el endometrio, el beneficio clínico derivado no está firmemente establecido, debido a la limitada experiencia de uso en comparación con tamoxifeno.

En mujeres premenopáusicas la castración quirúrgica (ooforectomía) o química con los análogos de

Tabla 11. Líneas de tratamiento con hormonoterapia en el cáncer de mama

	Premenopáusicas	Postmenopáusicas
Primera línea	Antiestrógenos o castración	Antiestrógenos
Segunda línea	Castración o antiestrógenos	Inhibidores de la aromataasa
Tercera línea	Progestágenos	Progestágenos

la LHRH constituye una alternativa con efectividad semejante al tamoxifeno. Recientemente se ha comunicado que la combinación de análogos de la LHRH y tamoxifeno mejoran los resultados en comparación con cualquiera de los 2 tratamientos administrados aisladamente⁽⁴⁵⁾, pero estos resultados deben ser confirmados antes de recomendar la utilización rutinaria del tratamiento combinado.

Los inhibidores de la aromataasa están aprobados para su utilización en pacientes postmenopáusicas. Los 3 agentes disponibles (anastrozol, letrozol y exemestano) se administran por vía oral en toma única diaria. Han desplazado a los progestágenos en la segunda línea de tratamiento por su mayor eficacia y menor toxicidad⁽⁴⁶⁾. Recientemente se han comparado frente a tamoxifeno en primera línea con resultados favorables en cuanto a porcentaje de respuesta, tiempo hasta la progresión y/o efectos secundarios, aunque hasta el momento no se han objetivado diferencias en la supervivencia, en parte por el diseño cruzado de muchos estudios^(47,50). Es previsible que en un futuro próximo constituyan una alternativa al tamoxifeno en el tratamiento de primera línea, aunque su coste es incomparablemente alto. Los progestágenos han quedado relegados a la tercera línea de tratamiento.

5.1.2. Tratamiento adyuvante y neoadyuvante

En 1998, el Early Breast Cancer Trialists Group publicó los resultados de un metaanálisis en el que se analizan 55 ensayos que incluyen 33.000 pacientes⁽⁵¹⁾, cuyas conclusiones reflejan el estado actual del tratamiento adyuvante y se pueden resumir en las siguientes:

- El tamoxifeno es el tratamiento adyuvante individual más eficaz en mujeres con receptores hormonales positivos. La pauta recomendada es de 20 mg

diarios durante 5 años.

- La reducción anual del riesgo de recurrencia es del 50% y la reducción anual del riesgo relativo de mortalidad es del 28%. Estas cifras son independientes del estado ganglionar y la edad.
- La adición de quimioterapia al tamoxifeno reduce el riesgo de recaída y muerte, siendo el efecto aditivo tanto mayor cuanto menor es la edad de la paciente.
- El tamoxifeno reduce el riesgo de aparición de un cáncer de mama contralateral (riesgo relativo 0,5) y aumenta el riesgo de desarrollar un cáncer de endometrio (riesgo relativo 2,58), por lo que se aconseja vigilancia ginecológica, o al menos una rápida actuación ante cualquier síntoma relacionado.

En las mujeres premenopáusicas es posible aplicar la ooforectomía con una finalidad adyuvante.

En la actualidad se está investigando el papel de los inhibidores de la aromataasa en la adyuvancia. Los resultados del ensayo ATAC, recientemente comunicados⁽⁵²⁾, y que incluyen más de 9000 mujeres, en el que se ha comparado tamoxifeno frente a anastrozol o una combinación de ambos, han mostrado una disminución del número de eventos (muerte, recurrencia, cáncer contralateral) a favor de anastrozol frente a tamoxifeno o la combinación de ambos agentes. Antes de que estos resultados se trasladen a la clínica debe ser confirmados en estudios posteriores.

El papel de la hormonoterapia neoadyuvante administrada antes del tratamiento local es limitado debido a la característica lentitud de la respuesta, pero puede tener un papel en pacientes seleccionadas, especialmente cuando no es aconsejable un tratamiento con quimioterapia.

5.1.3. Prevención

Se han identificado una serie de factores de riesgo para el desarrollo de un cáncer de mama, tales

como la menarquia precoz, tener 2 familiares de primer grado con diagnóstico de cáncer de mama, historia de hiperplasia atípica o carcinoma lobulillar in situ, edad avanzada, etc.

Se han realizado 3 ensayos clínicos controlados para evaluar el papel preventivo de la administración de tamoxifeno durante 5 años⁽⁵³⁻⁵⁵⁾. En uno de ellos el tamoxifeno redujo la incidencia de tumores de mama en un 50%, mientras que en los otros 2 no se encontraron diferencias. Esta discrepancia puede deberse, al menos en parte, a los diferentes criterios aplicados en la selección de pacientes. En el ensayo con resultados positivos los pacientes tenían un riesgo proyectado a 5 años de desarrollar un cáncer de mama superior a 1,66% según el modelo desarrollado por Gail⁽⁵⁶⁾. Dado que el tamoxifeno puede asociarse con un mayor riesgo de aparición de cáncer de endometrio y complicaciones tromboembólicas, la decisión de administrar tamoxifeno preventivo debe basarse en un estudio individual de cada caso, y en la opinión de la paciente.

5.2. Hormonoterapia del cáncer de próstata

En la próstata las hormonas estimuladoras del crecimiento son los andrógenos, que son sintetizados mayormente en los testículos como respuesta a la acción de la LH hipofisaria.

La hormonoterapia está indicada en el cáncer de próstata avanzado con fines paliativos. El objetivo es bloquear la síntesis de andrógenos a nivel testicular mediante la castración quirúrgica (orquiectomía) o farmacológica con análogos de la LHRH. No existen diferencias en la efectividad de ambos métodos, ni entre los 4 análogos de la LHRH comercializados en España (goserelina, triptorelina, busarelina y leuprorelina). La elección debe basarse en el coste (que favorece a la orquiectomía) y en la opinión del paciente.

El inicio del tratamiento con análogos de la LHRH se acompaña de una fase de hipersecreción de andrógenos que puede dar lugar a un empeoramiento temporal de los síntomas. Por este motivo, hasta que se estabiliza el efecto es necesario asociar un antiandrógeno (ciproterona, flutamida o bicalutamida), ya que estos compiten con los andrógenos a nivel de los receptores celulares prostáticos.

Teniendo en cuenta que una parte de los andrógenos circulantes no son de origen testicular sino que se sintetizan en los tejidos periféricos a par-

tir de precursores, se ha postulado que la utilización simultánea de la castración y los antiandrógenos, que da lugar al llamado “bloqueo androgénico completo” pueden mejorar los resultados, y constituye una práctica habitual en nuestro país. Sin embargo, esta actitud es cuestionable. En una revisión sistemática dentro de la Colaboración Cochrane⁽⁵⁷⁾ se concluye que la adición de antiandrógenos a la orquiectomía o análogos de la LHRH, produce un modesto incremento en la supervivencia a los 5 años (diferencia de riesgo de 0,048) pero se asocia con un aumento de los efectos adversos y una disminución de la calidad de vida.

5.3 Hormonoterapia del cáncer de endometrio

El interés de la hormonoterapia en los tumores endometriales es menor que en los de mama y próstata. Los progestágenos (megestrol y medroxi-progesterona) están indicados en el tratamiento de la enfermedad metastásica (estadio IV) en el que se alcanza un índice de respuestas entre el 15 y el 30%. Estas respuestas se asocian con un aumento de la supervivencia. También pueden utilizarse en pacientes con enfermedad localmente avanzada (estadio III), cuando no es posible el tratamiento quirúrgico ni radioterápico.

6 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS DE LA QUIMIOTERAPIA

Cuando se realiza un tratamiento de quimioterapia antineoplásica el objetivo ideal es disponer de una acción selectiva y tóxica sobre las células tumorales y, de este modo, alcanzar una remisión completa. Desgraciadamente siempre se obtiene determinado grado de toxicidad, especialmente sobre aquellos tejidos sanos cuyas células tienen una multiplicación rápida como es el caso de la médula ósea, epitelio del tracto gastrointestinal, folículos pilosos y órganos linfoides. Por esta razón, esta toxicidad se convierte en uno de los factores limitantes de la utilización de esta terapéutica antineoplásica.

6.1. Monitorización de la toxicidad

La evaluación y seguimiento de la toxicidad se debe realizar prospectivamente de acuerdo a

Tabla 12. Ejemplos habituales de toxicidad de acuerdo a la escala de criterios comunes de toxicidad del National Cancer Institut americano (N = valor normal o basal, NP = nutrición parenteral).

Toxicidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Leucocitos (x10 ³ /ml)	□ 4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	< 1,0
Plaquetas (x10 ³ /ml)	rango normal	75,0-normal	50,0-74,9	25,0-49,9	< 25,0
Náuseas	ninguna	capaz de ingerir lo suficiente	puede comer, pero poco	ingesta casi nula	no ingesta
Vómitos	ninguno	1 episodio en 24 h	2-5 episodios en 24 h	6-10 episodios en 24 h	> 10 episodios en 24 h o requiere NP
Diarrea	ninguna	2-3 deposiciones adicionales/día	4-6 deposiciones adicionales/día, o nocturnas o retortijones moderados	7-9 deposiciones adicionales/día, o incontinencia o retortijones severos	<10 deposiciones adicionales/día, o sangre en heces, o necesita NP
Estomatitis	ninguna	úlceras con dolor, eritema, o dolor garganta ligero	eritema doloroso, edema o úlceras, pero puede comer sólidos	eritema doloroso, edema o úlceras, pero no puede comer sólidos	requiere NP o enteral
Bilirrubina total (N = 1 (mg/dl))	rango normal	----	< 1,5 x N	1,5-3,0 x N	>3,0 x N
Creatinina	rango normal	< 1,5 x N	1,5-3,0 x N	3,1-6,0 x N	> 6,0 x N
Función cardiaca	sin cambios	asintomático, fracción de eyección Ø <20% del valor basal	asintomático, fracción de eyección Ø >20% del valor basal	insuficiencia cardiaca ligera, responde al tratamiento	insuficiencia cardiaca severa o refractaria
Extravasación	ninguna	dolor	dolor e hinchazón con inflamación o flebitis	ulceración	requiere cirugía plástica

la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o los criterios comunes de toxicidad (CTC) del National Cancer Institut (NCI) americano, clasificados ambos en función de los órganos y sistemas afectados. En estas escalas se utiliza una numeración de 0 a 4 para indicar el grado de afectación. Un grado 5 correspondería la

muerte relacionada con la reacción adversa (Tabla 12):

0 = normal, sin efectos secundarios;

1 = efecto adverso ligero;

2 = efecto adverso moderado;

3 = efecto adverso grave y no deseado;

4 = efecto adverso muy grave o incapacitante.

6.2. Toxicidad hematológica

La toxicidad en la médula ósea es el efecto secundario más importante que producen los antineoplásicos, siendo el factor limitante de dosis para la mayoría de ellos, si bien existen algunas excepciones (estreptozotocina y bleomicina). El momento en que se manifiesta en relación a la administración, su gravedad y duración dependen tanto del citostático como de la dosis empleada.

Esta toxicidad afecta mucho más frecuentemente a leucocitos y plaquetas que a eritrocitos. Por esta razón, las consecuencias inmediatas son la susceptibilidad a las infecciones y a las hemorragias, así como la aparición de anemia. Las dos primeras constituyen, especialmente la primera, la principal causa de mortalidad de estos pacientes.

La aparición en estos últimos años de los factores de crecimiento hemopoético (G-CSF y GM-CSF) ha contribuido considerablemente a la prevención y tratamiento de la leucopenia, ya que aceleran la recuperación de los neutrófilos y/o macrófagos, disminuyendo el riesgo de infección, acortando la duración de la aplasia medular y la hospitalización, y permiten aumentar la intensidad de dosis de la quimioterapia⁽⁵⁸⁾.

Actualmente, estos factores están indicados en Oncología en la reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de la neutropenia febril en pacientes con enfermedades malignas tratados con quimioterapia citotóxica convencional y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablatoivo seguido de trasplante de médula ósea o de sus precursores y que se considere presenten un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada. También está indicado en la movilización de células progenitoras de sangre periférica autóloga, utilizado sólo o después de la quimioterapia mielosupresora, para acelerar la recuperación hematopoyética mediante la infusión de dichas células, tras el tratamiento de supresión o ablación de la médula ósea.

En la cuarta edición de las recomendaciones de la American Society of Clinical Oncology para la utilización de factores estimulantes, recomienda su uso en profilaxis primaria cuando el riesgo de neutropenia febril es superior al 40%, pero respecto a la profilaxis secundaria establece que la reducción de dosis es la opción inicial en pacientes con neutropenia febril excepto en pacientes con tumores quimiocurables.

En el caso de la trombocitopenia, las transfusiones de plaquetas pueden provocar reacciones alérgicas o una aloimmunización, lo que limita su eficacia. La trombopoyetina (MGDF) ha demostrado ser un estimulador potente de la producción plaquetar frente a la asociación paclitaxel-carboplatino^(59,60); pero su uso, así como el de otras citoquinas, no ha alcanzado todavía la práctica clínica rutinaria.

La aparición de anemia postquimioterapia ha sido significativamente retrasada por la utilización de la eritropoyetina, especialmente en pacientes tratados con cisplatino^(61,62) con dosis preventivas de 100-200 U/kg tres días por semana por vía subcutánea. Su elevado coste debe ser valorado teniendo en cuenta el coste de almacenamiento de la sangre y sus derivados, la reducción del riesgo de infecciones relacionadas con las transfusiones y por la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

6.3 Toxicidad gastrointestinal

La toxicidad gastrointestinal es, junto con la hematológica, la más común y puede manifestarse de varias formas. La emesis es un efecto de aparición inmediata y es tratada en el siguiente apartado. La mucosa del tracto gastrointestinal, por tratarse de un tejido en continua proliferación, es muy sensible a la acción de la quimioterapia. La toxicidad resultante se denomina mucositis o estomatitis. Se manifiesta de forma más retardada y suele afectar con mayor incidencia a la mucosa oral, aunque puede extenderse a otras áreas del tubo digestivo. Se presenta con más frecuencia en aquellos pacientes sometidos a dosis elevadas de quimioterapia o a ciclos de tratamiento prolongados. Se manifiesta con una sensación de quemazón inicial, que puede evolucionar a úlceras en 2-3 días. Además, en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, la radioterapia puede dañar irreversiblemente las glándulas salivares, la mucosa oral, músculos y huesos ocasionando xerostomía, enfermedades dentales y osteoradionecrosis.

Casi todas las familias de citostáticos pueden producir mucositis. A nivel individual hay que destacar especialmente doxorubicina, etopósido, 5-fluorouracilo (sobre todo cuando se administra en infusión continua), metotrexato y vinblastina.

Las consideraciones del cuidado de la boca son de importancia vital en la prevención de la mucositis. Si, a pesar de ello, se instaura la mucositis, las medidas a seguir son:

Tabla 13. Terapias para la prevención y tratamiento de la mucositis.*

Lidocaína	Factores de crecimiento
Clorhexidina	Glutamina
Bencidamina	Inmunoglobulinas
Nistatina	Láser
Especies vegetales (cocimiento de llantén, manzanilla)	Mesalazina
Crioterapia	Pentoxifilina
Sucralfato	Propantelina
Alopurinol	Prostaglandina E ₂
Antibióticos no absorbibles (tobramicina, anfotericina B, polimixina E)	Vitamina E
Capsaicina	Fórmulas magistrales:
Corticosteroides	– Lidocaína viscosa
	– Cocimiento de llantén
	– Saliva artificial
	– Asociar principios activos

* adaptado de Alonso P et al.

- Enjuagues con suero fisiológico, bicarbonato sódico o ambos. Higiene de la boca antes y después de las comidas.
- Evitar el agua oxigenada, ya que impide la granulación del tejido y su curación.
- Evitar alcohol, glicerina, limón y dentríficos abrasivos.
- Evitar alimentos secos, pegajosos, ácidos, picantes y comidas calientes.
- Ingerir una dieta blanda e incrementar el aporte de líquidos.
- Evitar el alcohol y el tabaco.

Si la mucositis oral se asocia con una candidiasis orofaríngea las consideraciones a tener en cuenta son:

- Higiene de la cavidad oral antes de ingerir el antifúngico. Evitar que bicarbonato o clorhexidina coincidan con los antimicóticos (riesgo de interacciones).
- Quitar las prótesis dentales antes de aplicar la medicación tópica.
- Desinfectar tanto la dentadura como la cavidad bucal.

En algunos pacientes se observa la denominada mucositis intestinal. Tal es el caso de 5-fluorouracilo administrado en perfusión continua (sus derivados orales tienen menor incidencia de este efecto adverso) y la quimioterapia a dosis altas en el tratamiento de tumores sólidos. El 5-fluorouracilo presenta todo tipo de toxicidades a nivel gastrointestinal, tales como estomatitis, úlceras, esofagitis y diarrea, siendo todas ellas

frecuentes, llegando a ser la toxicidad limitante de la dosis.

Aunque se han empleado numerosos fármacos tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la mucositis (Tabla 13), no existen resultados concluyentes sobre la efectividad de los mismos. Las disoluciones que contienen un anestésico local como la lidocaína al 1-2% suelen proporcionar buenos resultados, siempre que se tenga la precaución de no efectuar gargarismos, ya que pueden producir problemas de deglución⁽⁶⁵⁾. El sucralfato se muestra más eficaz en la prevención de la mucositis que en el tratamiento una vez instaurada⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾. La crioterapia también es útil en la profilaxis de la mucositis inducida por 5-fluorouracilo⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾ y melfalán⁽⁷⁰⁾, y, además, es una técnica sencilla, económica y bien tolerada⁽⁷¹⁾.

Ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que la propantelina es un buen protector de la cavidad oral frente a las dosis elevadas de etopósido, pero, en cambio, puede aumentar el riesgo de aparición de cistitis hemorrágica^(72,73).

Una vez instaurada la mucositis la efectividad de los tratamientos es muy inferior a la profilaxis. Se han obtenido resultados satisfactorios en el empleo de rayos láser en pacientes sometidos a dosis altas de quimioterapia seguidas de trasplante de médula ósea^(74,75), nistatina en la candidiasis^(76,77) y bencidamina para aliviar el dolor⁽⁷⁸⁾. Los resultados poco satisfactorios obtenidos con alopurinol y vitamina E pueden estar relacionados con el diseño inadecuado de los estudios y el reducido número de pacientes incluidos.

En nuestros hospitales se utilizan una variedad de fórmulas magistrales para estos fines, siendo las más conocidas, por su efecto paliativo, las que contienen cocimiento de llantén o lidocaína.

A nivel experimental se ha estudiado incluso la eficacia de los factores de crecimiento (más recientemente el factor estimulador de los queratinocitos) por su acción sobre la proliferación de la mucosa, pero todavía desconocemos la relación coste-beneficio.

Otro tipo de toxicidad gastrointestinal importante, ya que es un factor limitante de la dosis, es la diarrea producida por el irinotecán. Un 87% de pacientes padecen diarrea con este fármaco, siendo grave en un 30% (grados 3 y 4 de la CTC). Se trata de una diarrea de inicio rápido (antes de 24 h) y de naturaleza colinérgica, por lo que requiere premedicación con 0,25-1,0 mg de atropina IV. La diarrea de inicio retardado (>24 h) se trata con loperamida 4 mg seguidos de 2 mg cada 2 h hasta que el paciente está libre de diarrea un mínimo de 12 h.

6.4. 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. Además, la magnitud del efecto que experimentan determinados pacientes puede inducirles al abandono de tratamientos potencialmente curativos o beneficiosos.

6.4.1. 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. Éste 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 y serotonina) 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.

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 sólo tiene interés para la comparación de tratamientos.

El vómito es 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 ésta 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 diferenciar 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 y doxorubicina.

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.

Tabla 14. Ejemplos de clasificación de citostáticos según su potencial emetógeno

Nivel	Frecuencia de emesis	Ejemplos
1	<10%	Alcaloides de la Vinca, MTX<50mg/m ² , bleomicina, busulfán.....
2	10-30%	Taxanos, etoposido, 5-FU<1.000 mg/m ² , gemcitabina, mitomicina.....
3	30-60%	Ciclofosfamida<750 mg/m ² , ifosfamida, doxorubicina 20-60mg/m ² , epirubicina<90 mg/m ² , mitoxantrone.....
4	60-90%	Ciclofosfamida 750-1.500 mg/m ² , CDDP<50 mg/m ² , carboplatino, procarbazona...
5	>90%	CDDP>50 mg/m ² , ciclofosfamida>1.500 mg/m ² , dacarbazina, mecloretamina.....

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 ésta es descrita por el propio paciente como “nada” o “algo”.

6.4.2. 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⁽⁷⁹⁾, 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⁽⁸⁰⁾. En la Tabla 14 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.

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.

6.4.3. Prevención y tratamiento

Los principales grupos de medicamentos utilizados para combatir la emesis inducida por quimioterapia se resumen en la Tabla 15. 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.

Tabla 15. Principales grupos de medicamentos utilizados para combatir la emesis por quimioterapia

Grupo	Ejemplos
Antagonista de la serotonina	– Ondansetron – Granisetron – Tropisetron
Corticoides	– Dexametasona – Metilprednisolona
Neurolépticos antidopaminérgicos	– Clorpromazina – Haloperidol
Ortopramidas antidopaminérgicas	– Metoclopramida – Cleboprida – Alizaprida
Benzodiazepinas	– Lorazepam
Cannabinoides	– Nabilone – Tetrahidrocannabinol

Profilaxis de la emesis aguda

La comercialización de los antagonistas de los receptores 5-HT₃ de la serotonina a principios de los 90 ha representado un enorme impacto positivo en el control de la emesis aguda. Los fármacos más utilizados previamente, en especial la metoclopramida a dosis altas y diversos neurolépticos con actividad antidopaminérgica, se han visto desplazados progresivamente por este grupo de medicamentos, cuya efectividad y perfil de toxicidad son incomparablemente ventajosos.

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 efecto sinérgico de la asociación de los antagonistas 5-HT₃ y los corticoides, tanto frente las náuseas y vómitos agudos inducidos por quimioterapia altamente⁽⁸¹⁻⁸³⁾ como moderadamente emetógena⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾. Esta asociación es considerada el tratamiento de elección en la fase aguda. 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 (ondansetrón, granisetron y tropisetron)

en cuanto a su estructura química, afinidad a los receptores y parámetros farmacocinéticos, diferentes estudios comparativos han mostrado que estas diferencias tienen poca o nula repercusión en la clínica^(87, 88). Estos datos han sido confirmados recientemente por 2 meta-análisis^(89,90). 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 ondansetrón y granisetron a dosis menores que las recomendadas por los laboratorios que los comercializan^(88, 91-93). En el caso de ondansetrón, 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 EE.UU. la dosis aprobada es de 10 mcg/kg. Los estudios comparativos realizados han mostrado una equivalencia entre ambas dosis^(91,92). 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.^(94,95) 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⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾. 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⁽⁹⁹⁾.

En 1989, Kris⁽¹⁰⁰⁾ demostró que la asociación de dexametasona y metoclopramida ofrecía mejores resultados frente a la emesis tardía que la dexametasona sólo 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 una 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 neurocinina, que cuando se añaden a la combinación del antagonista 5-HT₃ y el corticoide dan lugar a una mejora sustancial de la emesis tardía⁽¹⁰¹⁻¹⁰⁴⁾.

La incidencia de náuseas y vómitos tardíos inducidos por quimioterapia moderadamente emetógena es sensiblemente menor que la que se asocia a la quimioterapia altamente 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 tardiamente, 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⁽¹⁰⁵⁾ 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⁽¹⁰⁶⁾ 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⁽¹⁰⁷⁾, o bien que el beneficio de añadir un 5-HT₃ a los corticoides es marginal y no justificable desde una perspectiva clínica y mucho menos económica⁽¹⁰⁸⁾. 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%⁽¹⁰⁸⁾.

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⁽¹⁰⁹⁾.

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.

6.5. Prevención y tratamiento de la extravasación

La extravasación se define como la salida de líquido intravenoso hacia los tejidos adyacentes, ya sea debido a factores intrínsecos del propio vaso o al desplazamiento de la cánula fuera de la vena. Sospechamos de su existencia cuando en el punto de acceso venoso concurren los siguientes signos y síntomas: dolor, prurito o quemazón, enrojecimiento o palidez de la piel, hinchazón y piel fría o caliente. Otros indicios pueden ser el descenso de la velocidad de infusión o la ausencia de retorno venoso a través de la cánula⁽¹¹⁰⁾. A veces pueden ocurrir extravasaciones a distancia debidas a extracciones sanguíneas o cateterizaciones previas y recientes en el mismo vaso en un lugar diferente al de administración del citostático⁽¹¹¹⁾. También puede observarse extravasación en el lugar de una extravasación previa, al administrar el citostático en un sitio diferente (fenómeno de recuerdo)⁽¹¹²⁾. Hay que tener en cuenta al diagnosticarla que la extravasación puede confundirse con otras reacciones adversas en el punto de inyección (flebitis unida a dolor y vasoespasmo, hipersensibilidad, etc.)⁽¹¹³⁾.

Los citostáticos, atendiendo a su acción agresiva sobre los tejidos, se clasifican en: vesicantes (frecuentemente asociados a necrosis), irritantes (irritación local) y no agresivos.

Para disminuir el riesgo de extravasación lo más importante es una correcta prevención y controlar sus factores de riesgo. Debemos tener en cuenta los siguientes aspectos^(114,115):

- La administración debe ser efectuada por personal especializado.
- Utilizar catéteres periféricos de diámetro pequeño y evitar el uso de agujas con aletas. Emplear catéteres centrales si infusión continua o acceso venoso difícil.
- Elección correcta del lugar de venopunción.
- Antes y durante la infusión debe comprobarse la presencia de retorno venoso.
- El orden de administración, por falta de consenso, será elegido por cada centro.
- Lavar la vena antes y después de la administración de cada dosis de citostático.
- Utilizar bombas de perfusión sólo en administración central; no emplearlas al administrar vesicantes o irritantes por vía periférica.
- Observar frecuentemente la vía durante la administración.
- El paciente debe comunicar al médico y/o enfermera todo síntoma anómalo que aparezca durante la administración.

Los factores de riesgo de extravasación son ^(110,116):

- Pacientes con el sistema venoso debilitado.
- Pacientes con presión venosa elevada.
- Pacientes con dificultad de comunicación.
- Punciones en el dorso de la mano o cercanas a las zonas de flexión.
- Punciones con agujas de acero.
- Administración en infusión continua.

Los dos puntos clave que deben considerarse a la hora de enfrentarse a la extravasación de citostáticos son la rapidez de actuación y la idoneidad de las medidas aplicadas. El tratamiento de la extravasación comienza con la aplicación de las medidas iniciales, continúa con el tratamiento físico (frío o calor) y farmacológico (antídoto correspondiente, si existe y es eficaz) y las medidas generales. Para su simplificación se puede observar su conjunto en la Figura 1.

El dimetilsulfóxido, empleado como antídoto de la mayoría de citostáticos antraciclínicos, es un agente reductor que neutraliza a estos citostáticos oxidantes e incrementa la permeabilidad facilitando su desaparición del lugar de la extravasación.

La disponibilidad de un botiquín y de un protocolo de actuación en su interior son necesarios para ofrecer una respuesta inmediata y correcta ante una extravasación. Idealmente estos botiquines deben estar ubicados en los controles de enfermería donde se administren antineoplásicos y en el Servicio de Farmacia debe existir un lugar para su reposición. También debe contener la hoja de registro con el objeto de recoger los incidentes producidos, así como los resultados obtenidos tras aplicar las medidas protocolizadas^(114,117).

En el momento actual, la disponibilidad de una página “web” para el registro nacional de las extravasaciones nos permitirá conocer en mejor grado la magnitud de este problema y el buen funcionamiento de nuestro protocolo.

6.6 Cardiotoxicidad

Las antraciclínicas en general, y la doxorubicina y daunorubicina en particular, son los antineoplásicos más frecuentemente implicados en la producción de cardiotoxicidad. Se ha postulado que este efecto está mediado por la producción de radicales libres que inducen la formación de complejos hierro-antraciclínicas. Los signos precoces son las anomalías en el electrocardiograma e hipotensión arterial durante su administración intravenosa. Estos cambios pueden ser transitorios y no obligan a suspender el tratamiento en un 2 a 30% de pacientes, pero también pueden evolucionar hacia una miocardiopatía con clínica de insuficiencia cardíaca.

La cardiotoxicidad es dosis-dependiente⁽¹¹⁸⁾. Por ejemplo, para la doxorubicina, la incidencia de miocardiopatía clínica es de 1-2% para una dosis acumulada de 450 mg/m², un 7% para 550 mg/m² y 30% para 700 mg/m²⁽¹¹⁹⁾. Estas cifras de toxicidad pueden aumentar en caso de irradiación simultánea de la pared torácica o del mediastino, la existencia de una cardiopatía previa o la administración concomitante de citostáticos cardiotoxícos (fluorouracilo, ciclofosfamida, metotrexato). Se considera que a partir de los 550 mg/m² en adultos existe un riesgo de cardiotoxicidad clínicamente no aceptable. La aparición de insuficiencia cardíaca congestiva o la disminución de la

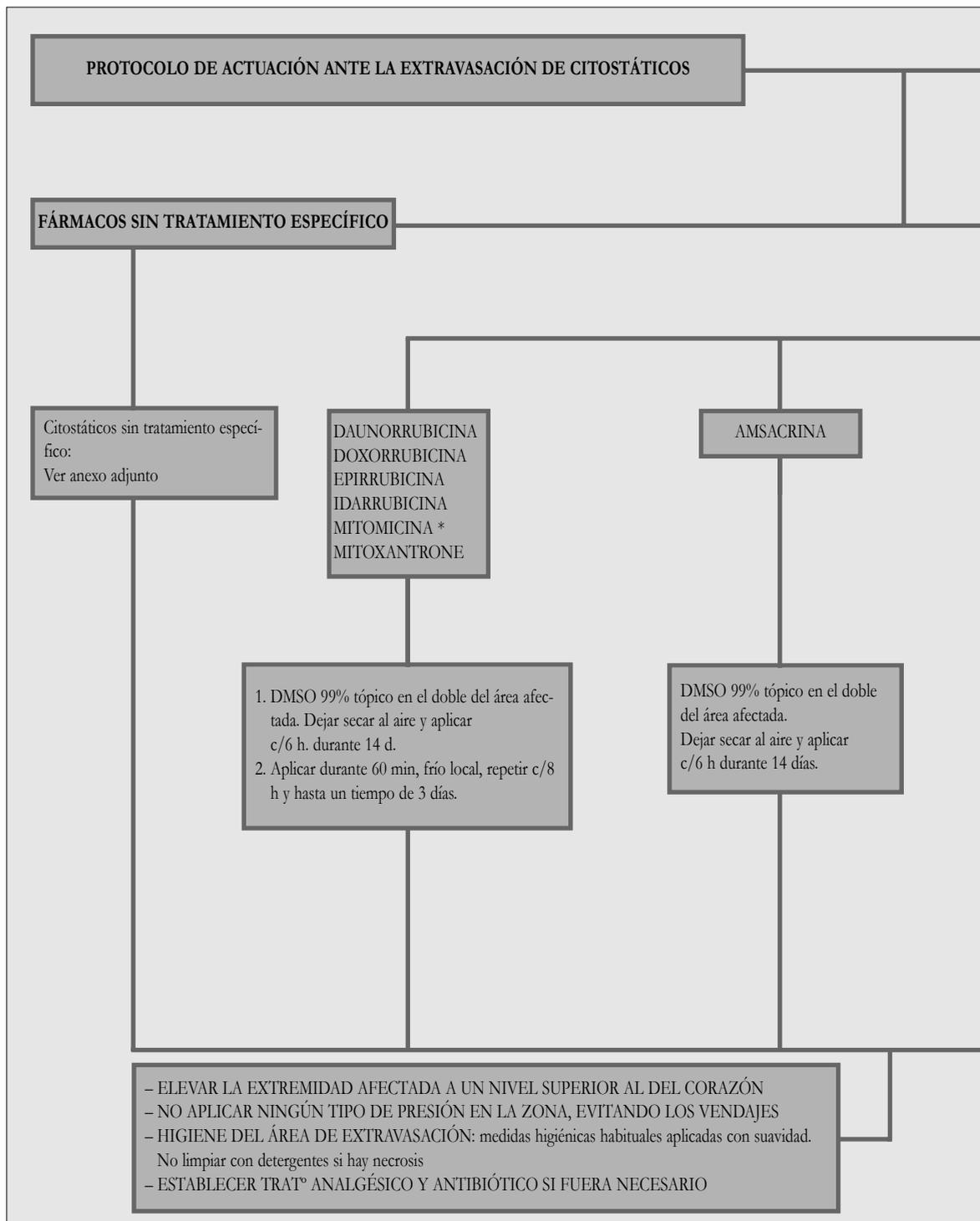
fracción de eyección ventricular por debajo del 50% del valor inicial, requieren la suspensión del tratamiento

Con el objeto de minimizar el riesgo de cardiotoxicidad se han planteado diferentes alternativas:

- Tener en cuenta parámetros o aspectos farmacocinéticos que contribuyen a una mayor cardiotoxicidad. Por ejemplo, al asociar paclitaxel a doxorubicina en el cáncer de mama metastásico, disminuye la eliminación hepática del doxorubicinol (metabolito principal de la doxorubicina). En este caso la dosis acumulada de doxorubicina no debería superar los 360 mg/m² y ser administrada un mínimo de 16 horas antes del paclitaxel (vida media de doxorubicina y de doxorubicinol)⁽¹²⁰⁾. Otra alternativa es reemplazar doxorubicina por epirubicina, ya que el metabolito principal de esta última es menos cardiotoxíco⁽¹²¹⁾.
- Modificar la dosis o el modo de administración de las antraciclínicas. Su toxicidad está ligada a la cm_{ax}; por ello, la administración de doxorubicina en perfusión continua de 72 horas disminuye la incidencia de miocardiopatías⁽¹²²⁾. La encapsulación de doxorubicina en liposomas también disminuye la cardiotoxicidad, si bien también se ha descrito insuficiencia ventricular con dosis acumuladas importantes de estos nuevos productos (también se recomienda un límite de 550 mg/m² para estos productos)⁽¹²³⁾.
- Administrar simultáneamente cardioprotectores como el dexrazoxano (ver apartado de quimioprotectores, más adelante) o inhibidores de las enzimas de conversión de la angiotensina (ramipril, enalapril).
- Modular la dosis de la antraciclina. Por ejemplo, reducir la dosis en función de la bilirrubina sérica y de las transaminasas en caso de insuficiencia hepatocelular. En estos casos sería preferible la epirubicina a la doxorubicina por vida media, aclaramiento y farmacocinética.
- Utilizar nuevos análogos menos cardiotoxícos como la idarrubicina oral⁽¹²⁴⁾, la epirubicina, o la mitoxantrona IV. Estos agentes permiten alcanzar dosis acumuladas más elevadas en relación a sus dosis terapéuticas.

Además de las antraciclínicas existen otros antineoplásicos que presentan 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 si-

Figura 1. Tratamiento de la extravasación.



*Evitar la fotoexposición en caso de extravasación con estos fármacos.

**La aplicación del trat^o farmacológico con o sin trat^o físico puede repetirse, si procede a las 12 y 24 horas según la evolución.

**Medidas
iniciales**

- 1) Parar la infusión del fármaco citostático.
- 2) Retirar el equipo de infusión, pero no la vía o catéter venoso.
- 3) Aspirar a través de la vía venosa de 5-10 ml sangre para extraer la máxima cantidad posible de fármaco extravasado.
- 4) Retirar la vía o catéter venoso

FÁRMACOS CON TRATAMIENTO ESPECÍFICO

VINBLASTINA **
VINCRISTINA **
VINDESINA **
VINORELBINA **

1. Administrar 150 TRU (en 3 ml de S.F.) de Hyason® vía sc., en 6 punciones de 0,5 mL, alrededor de la zona afectada.
2. Aplicar calor seco moderado durante 30 min, tras aplicar Hyason®

CISPLATINO
CLORMETINA
DACARBAZINA *

1. Administrar Tiosulfato Na. 1/6 M, 2 ml/mg, de fármaco extravasado, vía sc., en varias punciones alrededor de la zona afectada.

Casos especiales:

CISPLATINO -> aplicar sólo si concentración > 0,4 mg/ml o volumen extravasado > 20 ml DTIC -> aplicar sólo si persisten signos de extravasación o progresión de la lesión a las 12 y 24 h.

ETOPÓSIDO **
IFOSFAMIDA
TENIPÓSIDO **

1. Administrar 150 TRU (en 3 ml de S.F.) de Hyason® vía sc, en 6 punciones de 0,5 ml, alrededor de la zona afectada.

Casos especiales:

IFOSFAMIDA aplicar sólo si persisten signos de extravasación o progresión de la lesión a las 12 y 24 h.

túa 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⁽¹²⁵⁾. Su prevención consiste en su detección precoz con la ecografía cardíaca y tener en cuenta las enfermedades coronarias previas.

La toxicidad cardíaca de la ciclofosfamida es dosis-dependiente (>1 g/m² en una dosis) y aparece en un 2% de los pacientes. Su prevención consiste en conocer los factores de riesgo: edad, cardiotoxicidad o insuficiencia cardíaca previas y creatinina elevada. La ifosfamida a dosis altas también puede producir una insuficiencia cardíaca reversible⁽¹²⁶⁾.

El metotrexato también se ha asociado a insuficiencia cardíaca a dosis > 160 mg/m², o cuando es administrado conjuntamente con antraciclínicas.

6.7. Nefrotoxicidad y urotoxicidad

Los principales fármacos implicados son cisplatino y metotrexato, a nivel del túbulo renal, y ciclofosfamida e ifosfamida, a nivel de la vejiga urinaria.

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 evolucionar en 2 a 6 semanas tras su administración. Los factores de riesgo son: insuficiencia renal previa, hipovolemia (insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico y carcinosis peritoneal), deshidratación, asociación a otros fármacos nefrotóxicos (AINE, ifosfamida, ciclosporina, IL-6), dosis únicas elevadas, aclaramiento de creatinina previo < 75 ml/min, pico sérico > 6 mg/l y administración en un solo día (en comparación con 5 días).

La prevención se basa en hidratar correctamente al paciente y establecer una diuresis forzada con manitol. El fármaco debe ser administrado con sueros que contengan concentraciones de NaCl del 0,33% al 3%. Ello se debe a que la estabilidad del cisplatino parece estar relacionada con la concentración de iones cloruro. Éstos, a bajas concentraciones ($< 0,33\%$), favorecen la formación de especies "acu" del cisplatino, responsables de sus efectos nefrotóxicos. Otras alternativas para prevenir esta toxicidad consisten en emplear análogos menos nefrotóxicos, como el carboplatino, ya que puede dosificarse en función de su aclaramiento de creatinina empleando la fórmula de Calvert, o bien otros de-

rivados de platino, el cisplatino encapsulado en liposomas (L-NDDP)⁽¹²⁷⁾ o el empleo de quimioprotectores tales como tiosulfato sódico, amifostina o glutatión⁽¹²⁸⁾ (ver más adelante). Todas estas alternativas, a excepción de la amifostina, son mayoritariamente experimentales y, su mayoría, objeto de ensayos clínicos.

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, dosis altas, según el protocolo correspondiente, en las primeras 24-48 h del comienzo de la perfusión del metotrexato. Otra alternativa experimental es la administración de carboxipeptidasa-G2, que hidroliza rápidamente el metotrexato a metabolitos no tóxicos y disminuye la nefrotoxicidad inducida por las dosis altas de metotrexato⁽¹²⁹⁾.

En general, la mejor forma de prevenir la nefrotoxicidad por citostáticos es ajustar correctamente las dosis (Tabla 16).

La ciclofosfamida e ifosfamida pueden producir cistitis hemorrágica, que puede manifestarse desde hematuria microscópica hasta una hemorragia franca. Es bacteriológicamente estéril, y se debe a una acción tóxica directa de los metabolitos activos del fármaco, especialmente de la acroleína (metabolito tóxico de las oxazofosforinas), sobre la mucosa de la vejiga. Es más frecuente con la ifosfamida; pero también se presenta con la ciclofosfamida a dosis muy altas (trasplante de precursores hemopoyéticos) o en dosis bajas durante la administración diaria de forma crónica. Se puede evitar o minimizar con una hiperhidratación (mínimo 2 litros/día) o con la ayuda de un quimioprotector, el mesna (ver más adelante el apartado de quimioprotectores), con el objeto de disminuir la concentración en orina de los metabolitos tóxicos, o el tiempo de exposición a los mismos.

6.8. Hepatotoxicidad

En el hígado tiene lugar el metabolismo de la mayoría de fármacos antineoplásicos. Muchos de ellos son hepatotóxicos (p. e.: asparaginasa, carbo-

Tabla 16. Ajuste de dosis en porcentaje de algunos citostáticos habitualmente empleados en Oncología dependiendo de la función renal del paciente (VFG = velocidad de filtrado glomerular) (adaptado de Patterson WP)⁽¹¹⁶⁾.

Citostático	VFG >60 ml/min	VFG 30-60 ml/min	VFG 10-30 ml/min	VFG <10 ml/min
Bleomicina	100%	75%	75%	50%
Ciclofosfamida	100%	75%	75%	50%
Cisplatino	100%	50%	omitir	omitir
Metotrexato	100%	50%	omitir	omitir
Mitomicina C	100%	75%	75%	50%
Nitrosoureas	100%	omitir	omitir	omitir
Plicamicina	100%	75%	75%	50%
Topotecan	100%	50%	50%	omitir

Tabla 17. Ajuste de dosis en porcentaje de algunos citostáticos habitualmente empleados en Oncología dependiendo de la función hepática (BT = bilirrubina total, AST = aspartatoaminotransferasa) (adaptado de Perry MC)⁽¹¹⁸⁾.

Citostático	BT <1,5 mg/dl o AST <60 U/l	BT 1,5-3,0 o AST 60-180	BT 3,1-5,0 o AST >180	BT > 5,0
Ciclofosfamida	100%	100%	75%	omitir
Docetaxel	100%	omitir	omitir	omitir
Daunorrubicina	100%	75%	50%	omitir
Doxorrubicina	100%	50%	25%	omitir
Etopósido	100%	50%	omitir	omitir
Fluorouracilo	100%	100%	100%	omitir
Metotrexato	100%	100%	75%	omitir
Vinblastina	100%	50%	omitir	omitir
Vincristina	100%	50%	omitir	omitir
Vinorelbina	100%	50%	25%	omitir

platino, citarabina, dacarbacina, hidroxiaurea, mercaptopurina, metotrexate, nitrosoureas y tioguanina)⁽¹³¹⁾. La presentación de esta toxicidad puede ser aguda o crónica y se manifiesta como una elevación de las transaminasas. La enfermedad venoclusiva hepática (obstrucción de las venas intrahepáticas) se presenta algunas veces como consecuencia de quimioterapia con dosis altas (QAD) o de radioterapia hepática. Cursa con dolor abdominal, hepatomegalia, ascitis, ganancia de peso e ictericia.

Para prevenir la hepatotoxicidad deben ajustarse correctamente las dosis en relación con la función hepática (Tabla 17).

6.9 Otras toxicidades

– La alopecia es un efecto secundario frecuente tras la administración de citostáticos, debido a la multiplicación rápida de las células de los folículos pilosos. A pesar de que no reviste gravedad, es rele-

vante para los pacientes, que deben ser informados sobre la posibilidad de que aparezca, así como el carácter transitorio y reversible de este tipo de efecto. Ejemplos de citotóxicos productores de alopecia son: antraciclina, bleomicina, ciclofosfamida, dacarbazina, dactinomicina, epipodofilotoxinas, docetaxel, paclitaxel y vinblastina. Se ha propuesto la aplicación local de frío sobre el cuero cabelludo durante el tratamiento para provocar vasoconstricción y así minimizar la acción del citostático sobre los folículos pilosos, aunque los resultados no son óptimos.

- La bleomicina se asocia a neumonitis intersticial que puede evolucionar hasta una fibrosis pulmonar grave. Ejerce un efecto directo sobre el endotelio capilar y los neumocitos tipo I a través de la producción de radicales libres. Los factores predisponentes son edad avanzada (>70 años), dosis total acumulada >225 mg/m², enfermedad pulmonar (enfisema) o radiación torácica previas, exposición a concentraciones elevadas de oxígeno y uso simultáneo de otros antineoplásicos (doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, dexametasona y metotrexato). Se debe suspender el tratamiento si las pruebas funcionales respiratorias empeoran en más de un 10-15% de su valor basal. Se trata con dosis altas de corticoides, aunque los resultados con éstos no son siempre satisfactorios en todos los pacientes. Otros citostáticos capaces de producir toxicidad pulmonar son busulfán, carmustina, ciclofosfamida a dosis altas, citarabina, clorambucilo, melfalán a dosis altas, metotrexato y mitomicina⁽¹³²⁾.
- Entre los antineoplásicos que pueden producir neurotoxicidad se encuentran los alcaloides de la vinca, L-asparaginasa, procarbazona, 5-fluorouracilo, cisplatino, oxaliplatino y metotrexato. La neurotoxicidad puede ser central o periférica. Entre los alcaloides de la vinca se asocia más frecuentemente a vincristina, seguida de vindesina, y en menor medida de vinblastina y vinorelbina. Las primeras manifestaciones de neurotoxicidad por vincristina son las parestesias en manos y pies, que son reversibles y aparecen en las primeras semanas de tratamiento. Suprime el reflejo del talón de Aquiles en la mitad de los pacientes, pudiendo alcanzar la arreflexia completa en la otra mitad. En cuanto al sistema nervioso autónomo, la vincristina se asocia a estreñimiento en el 46% de pacientes, alcanzando en ocasiones íleo paralítico. Para prevenir estos efectos se recomienda no superar la dosis de 2 mg en cada administración. Los alcaloides de la vinca también producen toxicidad en los pares craneales en 1-10% de individuos (ptosis y diplopía). La toxicidad de la L-asparaginasa es frecuentemente central. Produce letargia y confusión, pero también puede manifestarse como somnolencia excesiva, estupor, coma, desorientación, alucinaciones o depresión ligera. La procarbazona puede ocasionar alteraciones de la conciencia, neuropatía periférica y otras complicaciones por inhibición enzimática. El 5-fluorouracilo se asocia ocasionalmente con ataxia cerebelosa reversible. El cisplatino puede dar lugar a neuropatías periféricas (polineuritis) con parestesias, temblor, etc. La neurotoxicidad de oxaliplatino es aún mayor, pudiendo llegar a ser la toxicidad limitante de dosis. Se trata de una neuropatía periférica sensitiva caracterizada por disestesias y/o parestesias de las extremidades, acompañadas o no de temblores, a menudo exacerbadas por el frío. La duración de los síntomas aumenta con el número de ciclos, si bien es reversible y desaparece entre ellos. En el peor de los casos se produce un deterioro funcional para dosis acumuladas superiores a 800 mg/m² (15% de pacientes). Se ha comunicado un síndrome agudo de disestesia faringolaríngea en el 1-2% de pacientes, que suele aparecer unas horas después de la administración y, a menudo, tras exposición a frío, con sensaciones subjetivas de disfagia y disnea, espasmos de mandíbula, sensaciones anormales en la lengua, etc. Estos síntomas pueden mejorar reduciendo la velocidad de perfusión en ciclos posteriores. Se recomienda no sobrepasar las dosis acumuladas de 600 mg/m² para cisplatino o de 450 mg/m² para oxaliplatino. La administración intratecal de metotrexato también se ha asociado a neurotoxicidad posiblemente relacionada con la utilización de soluciones con conservantes.
- La administración de algunos antineoplásicos tales como bleomicina, L-asparaginasa o vincristina puede ocasionar fiebre y malestar general. También se han descrito reacciones de hipersensibilidad. En el caso de los taxanos y anticuerpos monoclonales se administra premedicación profiláctica, que puede incluir según los casos corticoides y/o antihistamínicos
- El uso extendido de la quimioterapia y el incremento de la supervivencia de los pacientes tratados en estos últimos años, ha puesto de manifiesto un aumento del riesgo de aparición de una segunda neoplasia como consecuencia de los efectos directos

de los citostáticos a nivel celular y por inmunosupresión no específica. Los más carcinogénicos son los agentes alquilantes y los antimetabolitos. Estos últimos pueden actuar como co-oncogenes por potenciación de otros carcinógenos. Las segundas neoplasias más frecuentes son las leucemias y los linfomas.

- La administración de citostáticos suele ir acompañada de alteraciones de la función gonadal⁽¹³⁷⁻¹³⁸⁾. Si bien estos efectos tienden a ser reversibles transcurridos de 6 a 12 meses tras la finalización del tratamiento, no siempre ocurre así y debe considerarse este aspecto antes de iniciar el tratamiento, especialmente en pacientes jóvenes. No se recomienda la administración de citostáticos durante el embarazo, debido a la gran probabilidad de producir efectos teratógenos, especialmente durante el primer trimestre, ni durante la lactancia materna. En estas situaciones debe evaluarse la relación riesgo-beneficio.
- Los cambios fisiológicos y farmacocinéticos asociados a la edad deben ser considerados cuando se administra quimioterapia a pacientes geriátricos. El aumento del tejido adiposo y la disminución del agua y la masa magra, da lugar a una disminución del volumen de distribución de los fármacos hidrófilos, y a un aumento de el de los lipófilos. La disminución de la filtración glomerular puede incrementar la toxicidad de metotrexato y carboplatino, etc.

6.10 Quimioprotectores

Los quimioprotectores son fármacos destinados a reducir la toxicidad de los citostáticos sin interferir con su efecto terapéutico. A la hora de seleccionar sus indicaciones deben considerarse además de su efectividad, el riesgo de proteger el tumor, el impacto sobre la calidad de vida y el coste. En la actualidad hay 3 quimioprotectores disponibles: mesna, dexrazoxano y amifostina. La American Society of Clinical Oncology ha establecido unas recomendaciones para su utilización clínica en el nivel de evidencia de los datos disponibles.

El mesna es una molécula que forma complejos en las vías urinarias con la acroleína, metabolito urotóxico de las oxazofosforinas. Se recomienda la utilización de mesna para disminuir la toxicidad urológica (cistitis hemorrágica) inducida por dosis normales de ifosfamida o dosis altas de ciclofosfamida. Su tolerancia es excelente, con sólo un 2% de incidentes alérgicos o pseudoalérgicos. 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 man-

tenerse hasta que los niveles de estos antineoplásicos y/o sus metabolitos activos sean lo suficientemente pequeños para que no exista riesgo de cistitis hemorrágica. 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 de alrededor de un 50%, y se administrará a las 2 y 8 h de finalizado el citostático. 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 precaución de continuar con la perfusión de mesna hasta un mínimo de 12-24 h tras el fin de la administración del citotóxico.

El dexrazoxano es un quelante, emparentado con el EDTA, que forma complejos con los iones hierro en la célula miocárdica, de modo que no puedan unirse a las antraciclinas y disminuye la producción de radicales libres responsables de la peroxidación de los lípidos de membrana⁽¹³⁹⁾. Este mecanismo citoprotector del miocardio no interfiere con la actividad antineoplásica de las antraciclinas. La dosis recomendada corresponde a 10-20 veces la de la doxorubicina, es decir, unos 500-1.000 mg/m². En pediatría ha llegado a reducir la cardiotoxicidad en un 90%⁽¹⁴⁰⁾. El uso de dexrazoxano no está recomendado en el contexto de la quimioterapia adyuvante o en los linfomas. Su administración retardada a partir del séptimo ciclo en el tratamiento del cáncer de mama metastásico reduce el riesgo de cardiotoxicidad de manera significativa⁽¹⁴¹⁾. 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 de la continuación de la doxorubicina⁽¹⁴²⁾; pero a partir de los 550 mg/m² no hay garantías de una protección total. También puede utilizarse en el tratamiento con doxorubicina frente a otros tumores, 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 o en tratamientos con antraciclinas empleadas a dosis altas. De un modo similar, la evidencia también es insufi-

ciente para justificar su utilización 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 amifostina es un profármaco que forma complejos con los derivados reactivos de cisplatino y de agentes alquilantes. Las fosfatasas alcalinas de la membrana citoplásmica facilitan su conversión a la forma activa⁽¹⁴³⁾. Según los ensayos de fase I su dosis óptima se sitúa entre 740 y 910 mg/m², pero esta última produce hipotensión y vómitos, por lo que se requiere un adecuada hidratación y el uso de antieméticos^(144,145). Su efecto hipotensor puede ser combatido por la adición de efedrina⁽¹⁴⁶⁾ o suspendiendo los fármacos hipotensores 24 h antes de su administración. La amifostina está indicada para la reducción de la nefrotoxicidad en pacientes que reciben quimioterapia basada en el cisplatino. A pesar de su indicación en la reducción de la neutropenia en pacientes tratados con agentes alquilantes, debe seguir considerándose la reducción de dosis o el empleo de factores de crecimiento hemopoyético como tratamientos alternativos a la amifostina. La información actual es insuficiente para recomendar el uso de la amifostina para evitar la trombocitopenia o la neurotoxicidad y ototoxicidad del cisplatino. Del mismo modo, también hay información insuficiente de su uso en la prevención de la neurotoxicidad asociada a paclitaxel. En cambio, la amifostina sí ha sido aprobada para reducir la incidencia de xerostomía aguda y retardada en pacientes con tumores de cabeza y cuello sometidos a irradiación fraccionada, pero disponemos de datos insuficientes para justificar su utilización en la mucositis inducida por radioterapia. También hay que tener en cuenta el riesgo de hipotensión tras su administración como factor limitante de su empleo en algunos pacientes.

7 CONTROL SINTOMÁTICO

7.1. Dolor

7.1.1. Características e incidencia

Según la definición de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) el dolor “es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con una lesión real o potencial de los tejidos, o que se describe como producida por dicha lesión”⁽¹⁴⁷⁾. Se trata, por tanto, de una experiencia subjetiva mixta, so-

mática y psíquica, única para cada individuo y que existe siempre que un paciente diga que algo le duele.

El dolor constituye uno de los síntomas más frecuentes de los pacientes con cáncer^(148,149) (Tabla 18). Estudios realizados en distintos países indican que la incidencia de dolor aumenta con la progresión de la enfermedad situándose entre el 30 y 40% en los pacientes que reciben tratamiento activo llegando al 70-90% en los que presentan enfermedad avanzada⁽¹⁵⁰⁾.

La prevalencia de este síntoma depende fundamentalmente de dos variables: el estadio de la enfermedad y la localización tumoral. Considerando este último factor los valores oscilan desde casi un 100 % de los tumores óseos, a un 70 a 80% de los genitourinarios, orales y digestivos, un 40-50% en mama y pulmón, hasta solamente 5 % en la leucemia⁽¹⁵¹⁾⁽¹⁵²⁾. Aproximadamente en el 75% de los casos, el dolor del paciente canceroso es debido a la propia enfermedad, en el 20% suele ser secundario al tratamiento, y hasta un 5% de los dolores no está relacionado ni con la enfermedad ni con el tratamiento aplicado⁽¹⁵³⁾. Solamente un 30% de los pacientes refieren una única localización para su dolor, mientras que un 39% presentan dolor en 2 localizaciones y el 31% restante en 3 ó más⁽¹⁵⁴⁾.

En el 90% de los casos, el dolor oncológico es de tipo crónico. En contraste con el dolor agudo, el dolor crónico suele tener un comienzo mal definido y se acompaña raramente de signos objetivos e hiperactividad del sistema nervioso autónomo que lleva al clínico a pensar que: “no parece tener tanto dolor como dice”. Por otra parte, el dolor crónico suele ir acompañado de signos de depresión, ansiedad, insomnio, etc. La compleja interrelación de todos estos factores dan lugar al término “dolor total”⁽¹⁵⁵⁾. Frecuentemente se acompaña de episodios de dolor agudo descritos en la literatura como dolor irruptivo, incidente, episódico, esporádico o *breakthrough pain*.

Atendiendo al mecanismo fisiopatológico el dolor se puede clasificar en nociceptivo y neuropático (Tabla 19). Esta diferenciación tiene importantes repercusiones terapéuticas

7.1.2. Principios generales del tratamiento farmacológico

Es importante señalar que las medidas de alivio del dolor deben abordarse como parte de una atención oncológica integral y pluridisciplinar. En primer lugar es necesario efectuar una valoración detallada de los distintos tipos de dolor concurrentes así

Tabla 18. Principales síntomas presentes en dos series de pacientes recogidas por Twycross⁽¹⁴⁸⁾ y Curtis⁽¹⁴⁹⁾.

	Twycross	Curtis
Pérdida de peso	77	58
Dolor	71	89
Anorexia	67	55
Disnea	51	41
Tos	50	41
Estreñimiento	47	40
Debilidad	47	36
Náuseas/Vómitos	40	25
Edema/ascitis	31	
Insomnio	29	28
Incontinencia	23	
Disfagia	23	
Úlceras decubito	19	
Hemorragia	14	
Somnolencia	10	
Xerostomía		40

como estudiar la posibilidad de actuar sobre otros factores individuales que pueden modificar de forma importante el umbral del dolor. En este sentido el umbral se ve aumentado por: el alivio de otros síntomas, la mejora del sueño, el descanso, el estar distraído, etc. Por el contrario disminuye con: el insomnio, el cansancio, la ansiedad, el abandono, el aburrimiento, etc⁽¹⁵⁰⁾. El tratamiento del dolor implica un estudio individualizado de cada paciente y exige una continua reevaluación.

Los principios básicos del tratamiento farmacológico del dolor crónico oncológico se pueden resumir en:

- Continua siendo válida la escalera terapéutica propuesta inicialmente por la OMS en 1986⁽¹⁵⁷⁾ y posteriormente validada en 1990 y 1996, en la que intervienen 4 grupos de medicamentos: analgésicos no opioides, opioides menores, opioides mayores y adyuvantes (Figura 2).
- Los analgésicos de deben administrar de forma regular y no “a demanda”, a las dosis correctas, in-

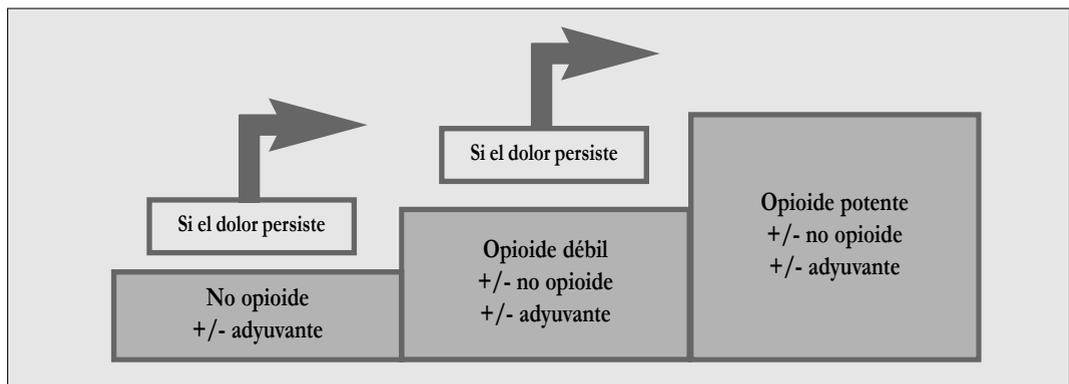
dividualizándolas para cada paciente y a intervalos apropiados en relación a la duración de acción. La pauta posológica depende de la farmacocinética del medicamento elegido (ver Tablas 20, 21 y 22). Es importante recordar que los fármacos del 1º y 2º escalón poseen techo analgésico.

- La vía oral se considera de elección. El desarrollo actual de fármacos administrados por vía transdérmica y transmucosa puede que amplíe este concepto en un futuro próximo. Las vías parenterales no representan ninguna ventaja y se restringen a pacientes que no puedan usar esta vía o en los que no sea posible controlar el dolor de forma eficaz por vía oral.
- Lo que determina el paso de un escalón a otro es la ineficacia del escalón anterior para controlar el dolor cuando se han alcanzado las dosis máximas.
- La utilización simultánea de 2 medicamentos del mismo escalón no reporta ningún beneficio y por lo tanto se debe evitar, con excepción de:
 - La codeína administrada como rescate en tratamientos con dihidrocodeína de acción sostenida.

Tabla 19. Tipos de dolor según el mecanismo fisiopatológico

Categoría	Características	Mecanismo/ ejemplos	resp. a opioides
Nociceptivo somático	– constante o intermitente – habitualmente con retortijones, agudo – ocasionalmente con calambres – bien localizado	Activación de receptores nociceptivos. Metástasis óseas, infiltración tumoral de tejido blando/muscular	Muy buena
Nociceptivo visceral	– constante – doloroso, con retortijones, con calambres, tipo cólico. Puede asociarse a respuesta autonómica (náuseas, vómito, sudoración) – mal localizado, ocasionalmente referido, ocasionalmente bien localizado	Activación de nociceptores como producto de la compresión, la falta de riego sanguíneo o el estiramiento de estructuras viscerales. Metástasis intraabdominales, hepáticas, etc.	Buena
Neuropático disestésico (desaferenciación)	– quemazón constante – ocasionalmente se irradia	Dstrucción/ infiltración/ compresión del tejido nervioso. Dolor post herpético	Mala
Neuropático neurálgico	– paroxismos de dolor lancinante – dolor agudo, punzadas	Neuralgia del trigémino	Mala

Figura 2. Representación de la escalera analgésica de la OMS.



- Morfina de liberación inmediata como rescate en tratamientos con parches de fentanilo (en tanto no se disponga de los comprimidos con aplicador de liberación inmediata).
- Tampoco se recomienda la combinación de fármacos del 2º y 3º escalón. En el 2º y 3º escalón, se pueden añadir los analgésicos del 1º (no opioides) ya que actúan por mecanismos distintos.
- En todos los pacientes, además de la pauta fija, se deben prescribir dosis de rescate, teniendo en cuenta que:
 - Cuando sea posible se utilizará el mismo medicamento en una forma de liberación rápida.
 - La dosis de rescate debe estimarse entre un 10-15% de la dosis diaria pautaada y puede repetirse cada hora.

Tabla 20. Principales analgésicos del primer escalón

Medicamento	Dosis	Dosis max/día*
Ac. acetil salicílico	500-1.000 mg c/4-6 h	4.000 mg
Paracetamol	500-1.000 mg c/4-6 h	4.000 mg
Naproxeno	500 mg c/8-12 h	1.500 mg
Metamizol (Dipirona)	575-2.000 mg c/6-8 h	8.000 mg
Diclofenaco	50 mg c/8 h	150 mg

* Algunos autores indican como dosis máxima diaria para ácido. acetilsalicílico y paracetamol 6.000 mg.

Tabla 21. Analgésicos del 2º escalón

Medicamento	Dosis	Dosis max/día*
Codeína	30-60 mg c/4-6 h	360 mg
Dihidrocodeína	60-180 mg c/12 h	360 mg
Tramadol cáps. y gotas* Tramadol ampollas	50-100 mg/6-8 h	400 mg
Codeína + paracetamol	(30+500) – (60+1.000) mg /4-6 h	(240 + 4.000) mg

* Las gotas contienen 200 mg de sacarosa por cada 100 mg de tramadol. Cada pulsación del envase equivale a 5 gts = 12,5 mg. Es la presentación de elección para pacientes sondados en este escalón.

Tabla 22. Analgésicos del 3º escalón

Medicamento	Dosis	Dosis	Dosis max/día*
Morfina	Liberación inmediata (Comprimidos de 10 y 20 mg) Liberación sostenida para administración c/ 12 horas: comprimidos y/o cápsulas de 10, 15, 30, 60, 100 y 200 mg.) (b). Liberación sostenida para administración c/ 24 horas: comprimidos de 60, 90, 120, 150 y 200 mg	A partir de 10 mg/4 h (a) A partir de 30 mg/12 h (c)	No hay
Metadona	Comprimidos 5 mg	A partir de 5 mg/8-12 h (d)	No hay
Fentanilo	Transdérmico: de 25, 50 y 100 mg/h Transmucosa (e): comprimidos con aplicador de 200, 400, 600, 800, 1 200 y 1 600 mcg	A partir de 25 mg/h	No hay

(a) Se puede eliminar la dosis de las 4 h dando doble dosis a las 24 h. En pacientes debilitados puede iniciarse con 5 mg/4 h.

(b) Los comprimidos no se pueden triturar ni fraccionar. En pacientes sondados o con dificultades de deglución se utilizarán las cápsulas con microgránulos. (c) En pacientes debilitados o cuando se ha saltado el 2º escalón puede iniciarse con dosis menores

(p. e.: 10 mg/12 h). (d) Su interés es limitado. En la práctica queda reducido a pacientes con intolerancia a la morfina o los que requieren rotación de opioides. (e) Próxima comercialización en España.

Tabla 23. Potencia relativa de los principales opioides

Medicamento	Potencia relativa
Morfina oral	1
Metadona	5-10 ⁽¹⁾
Buprenorfina sublingual	60
Codeína	1/12
Dihidrocodeína	1/9
Meperidina	1/8
Morfina subcutánea	2
Morfina intravenosa	3
Tramadol oral	1/6
Tramadol parenteral	1/5

(1) Gran variabilidad interindividual.

- La utilización de un número elevado de dosis de rescate en 24 horas (más de 3) indica la necesidad de reevaluar la dosis pautada.
- En pacientes con dolor incidental (p. ej. relacionado con la movilización), la dosis de rescate se administra previamente.
- Se deben prevenir y tratar precozmente los efectos secundarios más frecuentes de los opioides pautando laxantes y/o antieméticos.
- Al iniciar un tratamiento, se empezará con el escalón 1 ó 2 para dolores leves o moderados y con el escalón 3 para dolores severos.
- Para iniciar un tratamiento o para titular dosis se preferirá el uso de formas de liberación rápida. Una vez establecida la dosis de 24 horas se puede administrar esa misma dosis en formas de liberación sostenida. En pacientes con dolor severo, mal controlado con técnicas habituales, puede titularse rápidamente la dosis con bombas PCA de administración subcutánea.

7.1.3. Manejo de opioides

7.1.3.1. Morfina oral

La morfina es el fármaco tipo del 3^{er} escalón y se considera de elección en este tipo de dolor. La vía de administración idónea es la vía oral.

Recomendaciones para la iniciación del tratamiento:

- Si previamente el paciente no recibía tratamiento opioide, se comienza con 5 mg cada 4 horas (30 mg/día). Se programan dosis de rescate de 5 mg y se revisará cada 2-3 días.
- Si el paciente ha seguido la estrategia del 1^{er} y 2^o escalón (a las dosis máximas recomendadas) se empezará con 10 mg cada 4 horas (60 mg/día), o bien, 30 mg cada 12 horas con una forma de liberación sostenida y dosis de rescate de 10 mg. Cuando se ha conseguido un control aceptable del dolor con la utilización de la pauta fija y las dosis de rescate, se calcula la nueva dosis sumando las dosis de rescate utilizadas en 24 horas a la dosis diaria total.
- Una vez ajustada la dosis diaria se puede sustituir por la forma de liberación sostenida manteniendo la misma dosis total de morfina en 24 horas.
- En algunos casos las fórmulas de liberación sostenida no cubren las 12 horas previstas y puede ser necesario administrarlas cada 8 horas.
- La necesidad de más de tres dosis de rescate al día obliga a aumentar las dosis entre 33-50%. El aumento sucesivo de dosis nos tiene que hacer pensar que el dolor no es sensible a morfínicos o precisa más medicación coadyuvante.

Cuando se inicia un tratamiento con morfina en un paciente que está tomando otro opioide mayor, se de-

be calcular la dosis equivalente de morfina en 24 horas (Tabla 23).

Los efectos secundarios de la morfina son conocidos, predecibles y controlables y, tratándolos, rara vez impiden su utilización. En general, se suele desarrollar tolerancia a ellos, excepto al estreñimiento. Este es el efecto adverso más frecuente. Se recomienda la utilización profiláctica de laxantes de tipo osmótico (lactulosa, lactitol) y/o irritantes (senósidos). Las náuseas y vómitos se presentan en dos de cada tres pacientes. El tratamiento, si se sospecha un origen central, se hará con haloperidol (2-5 mg nocturnos), clorpromazina 25-100 mg/8 h o tietilperazina 6 mg/12 h. Si se sospecha gastroparesia se utilizará metoclopramida o domperidona a dosis de 10-20 mg cada 4 horas. La sedación suele ser también frecuente al principio, desapareciendo normalmente al cabo de 3-5 días. Se suprimirán otros fármacos que potencien este efecto sedante (p. ej.: benzodiazepinas, etc...). Otros efectos que suelen presentarse con menos frecuencia son: sequedad de boca, sudoración que cede con la administración de corticoides (dexametasona 2-4 mg/día), prurito debido a la liberación de histamina provocada por la morfina que se controla bien con antihistamínicos (hidroxicina 25 mg/noche) y miconolías (clonazepam 0,5/12 h ó 1 mg/noche).

La depresión respiratoria no constituye un problema en el paciente oncológico ya que es antagonizada por el propio dolor que constituye el mejor antídoto. Únicamente en el caso de pacientes con insuficiencia respiratoria será necesario ser más prudentes sobre todo con las dosis iniciales. La adicción o dependencia psíquica no se produce en este tipo de pacientes. Varios estudios de gran amplitud han demostrado que los pacientes que reciben opioides para el dolor por cáncer no llegan a ser psicológicamente dependientes. La dependencia física sólo se produce cuando la administración de opioides se reduce bruscamente, cuando se administra un antagonista o cuando el dolor remite como consecuencia de otros tratamientos. En este caso se debe reducir la dosis escalonadamente, de un 15-20% al día, aunque 1/3 es la dosis suficiente para que no se produzca un síndrome de abstinencia. La tolerancia al efecto analgésico de la morfina no reviste relevancia clínica, siendo más importante cuando se administra vía parenteral que vía oral. La tolerancia cruzada entre los diferentes opioides no es completa y se pueden sustituir entre ellos si el ritmo de desarrollo de tolerancia es

un problema o si el paciente experimenta efectos secundarios que limitan la dosis. Sin embargo, para los pacientes con cáncer, la necesidad de un incremento de dosis normalmente viene determinado por la progresión o agravamiento de la enfermedad. En caso de desarrollarse, lo que hay que hacer simplemente es aumentar la dosis (la morfina no tiene techo terapéutico) hasta conseguir una analgesia satisfactoria.

7.1.3.2. Vías alternativas

Aunque se han publicado algunos estudios y evidencias puntuales que apoyan el uso de vías alternativas, no invasivas, a la vía oral (sublingual, vaginal, inhalatoria, etc...), su utilización se desaconseja hasta que no se realicen estudios propiamente diseñados⁽¹⁵⁹⁾. En España no disponemos de ningún preparado de morfina comercializado para utilizar por vía rectal. Se ha evaluado la administración de comprimidos de liberación retardada por vía rectal con resultados contradictorios^(159,160).

La vía subcutánea se considera de elección cuando es necesaria la administración parenteral. La relación de potencia entre la morfina oral y subcutánea en la administración crónica es de 2:1, por lo que la dosis oral debe reducirse al 50%. La administración se realiza en forma de bolos cada 4 horas o en perfusión continua, técnica que permite obtener niveles más estables de analgesia. Para aquellos pacientes en los que se requiere una titulación rápida de la dosis es especialmente útil la perfusión con bombas que permitan la administración de dosis adicionales a demanda del propio paciente. La lista de fármacos que se utilizan en este tipo de pacientes susceptibles de utilizarse por vía subcutánea es muy variada, lo que amplía la relación de síntomas que se pueden controlar bien por esta vía (Tabla 24)^{(161) (162) (163)}.

La vía intravenosa tiene unas indicaciones limitadas (pacientes que reciben sueroterapia por otras razones, edemas generalizados, urgencias dolorosas, etc.). La vía intramuscular no se considera indicada en ningún caso. La vía espinal (epidural e intratecal) está limitada al ámbito de las Unidades del Dolor.

7.1.3.3. Fentanilo transdérmico

La comercialización del fentanilo transdérmico ha aportado una vía no invasiva alternativa a la morfina oral. En España disponemos de tres presentaciones que liberan respectivamente 25, 50 y 100 mcg de

Tabla 24. Fármacos administrados por vía subcutánea

Frecuentemente

Morfina; Metoclopramida; Haloperidol; Escopolamina; Ketorolaco; Midazolam; Tramadol; Octreótida; Ranitidina, Atropina.

Ocasionalmente¹

Dexametasona; Levopromazina

Nunca²

Diazepam; Clorpromazina; Fenobarbital; Metamizol.

1: Irritantes y tienden a provocar inflamación local. 2: Muy irritantes y liposolubles.

fentanilo por hora. Las principales ventajas que aportan los parches frente a la morfina oral son las siguientes:

- Menor incidencia de estreñimiento, somnolencia y náuseas/vómitos.
- Comodidad de administración. Aunque la eficacia analgésica es semejante, algunos estudios han mostrado un efecto favorable sobre la calidad de vida.
- Permite la utilización de una vía no invasiva en pacientes que no pueden utilizar la vía oral.

Entre sus inconvenientes hay que destacar:

- Inicio de acción lento que dificulta la titulación inicial del paciente y obliga a cubrir las necesidades analgésicas durante la fase inicial.
- Acción residual que persiste hasta 17 horas después de retirar el parche debido a que se verifica un depósito del fármaco bajo la piel. Esto plantea una dificultad potencial en caso de toxicidad.
- No existe una formulación de fentanilo adecuada para tratar el dolor incidental. Este inconveniente desaparecerá con la inminente comercialización de los comprimidos de fentanilo transbucal.
- Mayor costo (2 a 4 veces) en relación con la morfina oral.

Sus principales indicaciones son:

- Situaciones de incapacidad para la vía oral.
- Pacientes con dolor relativamente estable con pocos episodios de dolor incidental cuando no es probable que se produzcan aumentos o disminuciones rápidos de su intensidad.
- Pacientes que presentan mala tolerancia a la morfina (estreñimiento, náuseas/vómitos).
- Pacientes con una mala observancia al tratamiento por vía oral.

Pautas de utilización:

- Pacientes sin tratamiento previo con opioides potentes: empezar con un parche de 25 mcg/h y pautar rescate con morfina oral de liberación rápida (15% de la dosis diaria equivalente de morfina).
- Pacientes previamente tratados con morfina: convertir la dosis de morfina oral de 24 horas en el equivalente de fentanilo. Se estima que la equivalencia fentanilo/morfina oral se sitúa en torno a 1:100, aunque algunos pacientes pueden requerir una relación 1:75. Es decir, un parche de fentanilo de 25 mcg/h, que libera 600 mcg (0,6 mg)/24 h corresponde aproximadamente a 60 mg de morfina oral/24 h⁽¹⁶⁴⁾. El parche debe administrarse al dar la última dosis de morfina de liberación sostenida. Es necesario pautar rescate con morfina oral. Si pasados 3 días no se controla bien el dolor o se han utilizado más de 3 dosis de rescate incrementar la dosis en 25 mcg/h. Así sucesivamente hasta alcanzar la dosis eficaz.
- Rotar las zonas cutáneas de aplicación. Colocarlo en superficies lisas, limpias, secas y poco pilosas. No someterlo a fuentes directas de calor.

7.1.3.4. Analgésicos coadyuvantes

Son medicamentos cuya indicación principal es otra diferente a la del dolor pero que ejercen una acción analgésica en determinados dolores. Se utilizan cuando:

- a) la fisiopatología del dolor indica una baja respuesta a los opioides;
- b) se quiere reducir los efectos secundarios de los opioides; o
- c) se trata de síndromes dolorosos complejos. Así por ejemplo juegan un papel muy importante en el tratamiento del dolor neuropático (ver Tabla 25) y

Tabla 25. Tratamiento del dolor neuropático según sus características

	Disestesias continuas	Disestesias lancinantes, paroximales
Primera elección	Antidepresivos tricíclicos	Anticonvulsivantes Baclofeno
Casos refractarios	Anestésicos locales orales Anticonvulsivantes Clonidina Ketamina	Antidepresivos tricíclicos Anestésicos locales orales Clonidina Ketamina

Tabla 26. Analgésicos coadyuvantes

Medicamento/Dosis	Comentarios
Antidepresivos Amitriptilina Dosis inicial: 25 mg. Incrementos de 25 mg hasta 100-150 mg/día Paroxetina	<ul style="list-style-type: none"> - Útiles principalmente en dolor neuropático por desaferenciación. - Uso limitado por efectos anticolinérgicos. Terapia escalonada. - Dosis y tiempo para obtener efecto analgésico menor que como antidepresivo. - Mejor perfil de toxicidad para paroxetina pero menor experiencia de uso.
Anticonvulsivantes Carbamazepina Dosis inicial: 100-200 mg/d. Dosis terapéutica: 100-400/ 6-8 h. Valproato: de 200 a 600 mg/día Fenitoína: 100 mg /12- 8 h. Gabapentina: 300-3.600 mg/día	<ul style="list-style-type: none"> - Útiles principalmente en dolor neuropático lancinante y paroximal. - Pueden producir inmunosupresión, efectos centrales aditivos a la morfina. - Monitorización cuidadosa. - Experiencia limitada con los nuevos anticonvulsivantes. Menos efectos secundarios.
Corticosteroides Dexametasona: dosis variable: 1-100 mg	<ul style="list-style-type: none"> - Indicados en compresión medular, aumento presión intracraneal, metástasis óseas, etc. - Otras acciones beneficiosas: mejora apetito, antiemética, etc.
Anestésicos locales Mexiletina: dosis inicial: 200 mg/día	<ul style="list-style-type: none"> - Indicados como segunda elección en dolor neuropático. - Toxicidad cardiaca, digestiva (administrar con comida), SNC.
Otros Baclofeno, clonidina, ketamina	<ul style="list-style-type: none"> - Indicados en dolor neuropático refractario a las anteriores alternativas.
Bifosfonatos Pamidronato: 90 mg I.V./ mes Clodronato: 800 mg/12 h p.o.	<ul style="list-style-type: none"> - Útiles en dolor por metástasis óseas principalmente con patrón osteolítico
Radionucleidos Cloruro de estroncio 89	<ul style="list-style-type: none"> - Útiles en dolor por metástasis óseas con patrón osteoblástico.

en el provocado por metástasis óseas. La escalera analgésica de la OMS incluye en todos los peldaños la posibilidad de añadir coadyuvantes a los analgésicos. La Tabla 26 resume los principales grupos empleados así como sus características y dosificación.

7.1.3.5. Rotación de opiodes

Hace referencia al intercambio entre opiodes para mejorar el equilibrio entre la analgesia y los efectos secundarios. Las principales razones para su indicación son: toxicidad opiode severa, utilización de dosis muy altas de un determinado opiode (dificultad para su administración oral o parenteral), algunos síndromes dolorosos complejos y el fracaso analgésico con sospecha de rápido desarrollo de tolerancia. En la práctica, en nuestro país, la rotación está limitada a: morfina, metadona y fentanilo. Las especiales características de la metadona hacen que ésta se limite al contexto de las Unidades Especializadas.

7.2 Otros síntomas

Además del dolor el paciente oncológico puede presentar una gran variedad de síntomas. Este con-

trol sintomático es un área que adquiere cada vez más atención por parte de los profesionales sanitarios. El objetivo es proporcionar el mayor bienestar posible al paciente. La metodología a seguir debe incluir los siguientes pasos:

- Evaluar antes de tratar.
- Informar al enfermo, familia y otros miembros del equipo.
- Simultanear el tratamiento farmacológico junto a las medidas generales.
- Definir bien: objetivos, plazos y estrategia terapéutica, actitud ante los procesos de crisis y seguimiento individualizado. Promover el cumplimiento terapéutico y prevenir efectos secundarios de los fármacos.
- Actuar en equipo
- Monitorizar resultados
- Revisar frecuentemente la situación.

La descripción y el manejo de los principales síntomas aparecen recogidos en la Tabla 27.

Tabla 27. Principales síntomas del paciente oncológico (excepto dolor)

Respiratorios	Comentarios	Tratamiento
Respiratorios * Disnea	<p>- Percepción desagradable de la dificultad respiratoria.</p> <p>- Se caracteriza por una taquipnea o aumento de la frecuencia respiratoria que produce una disminución de la ventilación alveolar.</p> <p>- La falta de aire provoca en el paciente una ansiedad muy grande que hace que aumente la frecuencia respiratoria, cerrando un círculo vicioso.</p> <div style="text-align: center;"> <pre> graph TD A[Taquipnea] --> B[Ventilación ineficaz] B --> C[Ansiedad] C --> A </pre> </div>	<p>* Morfina Dosis inicial: 2,5 - 5 mg / 4 h de morfina de acción inmediata por vía oral o bien 10 - 20 mg / 12 h de morfina de liberación sostenida. Si ya recibe opioides: aumentar 30-50% la dosis.</p> <p>* Benzodiazepinas, neurolépticos: - loracepan 0,5-1 mg sublingual, para el alivio a corto plazo; - diacepam: 2-10 mg por la noche - midazolam vía SC; dosis iniciales: 0,4-0,8 mg/h en infusión continua. En crisis de pánico: 2,5-15 mg IV o SC</p> <p>* Oxígeno: uso controvertido.</p> <p>* Corticoides: si obstrucción de vías aéreas, linfangitis carcinomatosa, síndrome de compresión de vena cava superior y bronquitis crónica.</p>

Tabla 27. Principales síntomas del paciente oncológico (excepto dolor) (Continuación).

Respiratorios	Comentarios	Tratamiento
* Tos	<p>– Los más utilizados habitualmente son los opioides centrales, ya que la tos suele acompañarse de dolor y disnea.</p> <p>– Si la tos aparece aislada, el dextrometorfano (derivado opioide) es una buena opción. Tiene escasos efectos secundarios a nivel central y gastrointestinal.</p>	<p>*Antitusígenos</p> <p>Codeína: 15-60 mg/4-8 h.</p> <p>Dihidrocodeína: 10 mg/4-6 h.</p> <p>Dihidrocodeína (retard): 30-60 mg/12 h.</p> <p>Dextrometorfano: 15-30 mg/4-8 h.</p> <p>Morfina: 2,5-5 mg/4-6 h.</p> <p>* Otros: corticoides, broncodilatadores, antihistamínicos, mucolíticos, anestésicos locales.</p>
* Estertor agónico o premorten	<p>– Son las respiraciones ruidosas emitidas por el enfermo en la fase agónica provocadas por la acumulación y vibración de secreciones en el árbol bronquial.</p>	<p>* Anticolinérgicos:</p> <p>Escopolamina (hioscina) vía SC:</p> <p>-clorhidrato: 0,25-0,5 mg/4-6 h.</p> <p>-N-butil-bromuro: 20 mg /6-8 h.</p> <p>Atropina: taquicardia, estimulación SNC</p>
* Hipo	<p>– Objetivo del tratamiento .</p> <p>*Supresión central del reflejo: clorpromazina.</p> <p>*Supresión de la irritación central (tumor intracraneal): antiépilépticos.</p>	<p>Clorpromazina:10-25 mg/ 6-8 h.</p> <p>Valproato sódico:500-1000 mg al acostarse.</p> <p>Fenitoína: 200-300 mg/ día</p> <p>Carbamazepina: 200 mg/ 12 h.</p>
Digestivos *anorexia/ caquexia		<p>* Corticosteroides: dexametasona (4 mg/día).</p> <p>* Acetato de megestrol: dosis variables entre 160-1.600 mg/día</p> <p>* Ciproheptadina</p>
* Estreñimiento	<p>– Es el síntoma digestivo más frecuente. Afecta hasta un 95% de los pacientes que toman opioides.</p>	<p>* Medidas físicas, dieta, hidratación,</p> <p>* Laxantes:</p> <p>1) senósido o lactulosa/lactitol;</p> <p>2) senósido + lactulosa/lactitol.</p>
* Obstrucción intestinal	<p>– Tratamiento sintomático (paliativo) dirigido a aliviar:</p> <p>1) el dolor cólico;</p> <p>2) el dolor abdominal;</p> <p>3) las náuseas y vómitos.</p>	<p>1) Hioscina:</p> <p>– N-butil-bromuro: 60-120 mg/día. Se han llegado a usar hasta 200 mg/ día; o</p> <p>– Clorhidrato: 1,5-3 mg/día.</p> <p>2) Morfina vía subcutánea</p> <p>3) Haloperidol: 1,5-15 mg/ día vía SC.</p> <p>Clorpromazina 60-150 mg/día.</p> <p>Metoclopramida 60-240 mg/día.</p> <p>Dexametasona 8-60 mg/día</p> <p>Hioscina CIH: 0,2-0,4 mg/8 horas por cualquier vía (de elección la SC).</p>

Tabla 27. Principales síntomas del paciente oncológico (excepto dolor) (Continuación).

Respiratorios	Comentarios	Tratamiento
* Náuseas y vómitos	<p>Elección del antiemético en función del mecanismo desencadenante.</p> <p>Consideraciones prácticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - vómitos por opioides: no profilaxis en general. Haloperidol, clorpromazina, metoclopramida. - utilizar la vía SC. - asociación de antieméticos de mecanismo distinto. 	<p>Haloperidol: de elección si estímulo central. 1-3 mg noche.</p> <p>Clorpromazina: acción central. 25-100 mg/8 h.</p> <p>Ortopramidas: acción central y periférica: metoclopramida, domperidona.</p> <p>Anti 5-HT₃: emesis aguda por QT.</p> <p>Corticoides: vómitos centrales por QT.</p> <p>Anticolinérgicos (hioscina): útiles en obstrucción intestinal.</p> <p>Haloperidol vs. clorpromazina: Más antiemético, más reacciones extrapiramidales, menos sedante, menos efectos anticolinérgicos.</p> <p>Administración SC y vida media más larga.</p>
* Cavidad oral. Estomatitis. Candidiasis.	<p>*Recomendaciones prácticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Buen estado general, sin factores de riesgo: nistatina, 10 días. - Estado deteriorado y/o factores de riesgo: ketoconazol 200 mg/12 h, 10 días, o fluconazol 100 mg/día, 7 días. - Reinfeción: Fluconazol: 200 mg/día, 7 días. - Recurrencias en menos de 30 días: profilaxis con fluconazol 50 mg/día. 	<p>Cuidados generales de la boca: limpieza con soluciones debridantes si fuera necesario:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anestésicos locales: lidocaína 1-2%. - AINE: benzidamina. - Sucralfato en forma de enjuagues. <p>*Tratamiento tópico: Nistatina suspensión: 5-10 ml/ 4-6 h.</p> <p>*Tratamiento sistémico: Imidazoles. Ketoconazol: 200-400 mg/día. Fluconazol: de 50 mg (profilaxis) a 100-150 mg/día, durante 7-14 días. Itraconazol: 100 mg/día (a veces hasta 200 mg).</p>
* Neuro- psicológicos Confusión / delirio	<p>Clínica: pobre concentración, pérdida de memoria, desorientación agresividad, alucinaciones.</p>	<p>* Neurolépticos: haloperidol: 0,5-1,5 mg. Si agitación grave: 2 mg/15-30 min.</p> <p>* Benzodiazepinas: de vida media corta y sin metabolitos activos (lorazepam) Agitación intensa: midazolam 1-4 mg/h.</p>
* Dermatológicos Piel seca (xerosis) Piel húmeda	<p>Es el problema dermatológico más frecuente en estos pacientes.</p>	<p>Baño + ungüento oleoso hidrofóbico (urea al 20%) para mantener humedad.</p> <p>Baño corto + secado + barrera apropiada: pasta de óxido de cinc en pliegues cutáneos o crema barrera (tipo las empleadas para las escoceduras del recién nacido) para el resto.</p>

Tabla 27. Principales síntomas del paciente oncológico (excepto dolor) (Continuación).

Respiratorios	Comentarios	Tratamiento
Prurito	<p>Prurito inespecífico.</p> <p>Ictericia colestática.</p> <p>Infiltración maligna de la piel en el cáncer de mama.</p> <p>Consecuencia del tratamiento con opioides.</p>	<p>*Tratamiento tópico: Mentol 0,25-1%, alcanfor, crotamitón. Calamina (uso controvertido). No administrar antihistamínicos y anestésicos tópicos.</p> <p>*Tratamiento sistémico: Antihistamínicos: prometazina (25-50 mg a la noche) o hidroxicina (10-25 mg/8 horas ó 25-100 mg a la noche). Corticoides tópicos</p> <p>Corticoides: prednisona 10 mg/12 h, dexametasona 2 mg/12-24 h. Colestiramina: 4 g/4 veces al día. Fenobarbital: 30-80 mg/8 h. Naloxona, rifampicina.</p> <p>AINE: naproxeno 250-500 mg/12 h. o AAS 500 mg/6 h.</p> <p>Responde bien a los antihistamínicos.</p>

BIBLIOGRAFÍA

1. Balmer C, Finley RS. Principles of Cancer Treatment. En: Finley RS, Balmer C, editores. Concepts in Oncology Therapeutics. 2ª ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 1998; p. 15-32.
2. Skeel RT. Selection of Treatment for the Patient with Cancer. En: Skeel RT, ed. Handbook of Cancer Chemotherapy. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 56-60.
3. Rosenberg SA. Principios de tratamiento del cáncer: cirugía oncológica. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. Cáncer. Principios y Práctica de Oncología. 5ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, SA y Arán Ediciones, SA. 2000; p. 295-306.
4. Alberro JA, Rosa J. Técnicas no farmacológicas en el tratamiento del cáncer: cirugía y radioterapia. En: Cajaraville G, Napal V, Sevilla E, Valverde E. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, editores. El paciente oncohematológico y su tratamiento. Módulos de actualización multidisciplinar. Madrid: Editores Médicos, SA; 1997. Módulo 8, p. 1-40.
5. DeVita VT. Principios del tratamiento del cáncer: quimioterapia. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. Cáncer. Principios y Práctica de Oncología. 5ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, SA y Arán Ediciones, SA; 2000; p. 333-47.
6. Miller AB, Hoogstraten B, Statquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981; 47:207-14.
7. Common Toxicity Criteria. En: Investigator's Handbook. A manual for participants in clinical trials of investigational agents sponsored by the Division of Cancer Treatment. National Cancer Institute. NIH Pub 93-2770. Octubre, 1993.
8. Castellanos AM, Fields WS. Grading of neurotoxicity in Cancer Therapy. J Clin Oncol 1986; 4:1277-8.
9. Massutí B. La calidad de vida y el ensayo clínico en oncología. En: Díaz-Rubio E, coordinador. El ensayo clínico en oncología. Madrid: Ediciones Ergon, SA. 1995; p. 105-15.

10. Planells C, Escrivá JJ. Protocolos: nuevas estrategias para nuevas realidades. *Noticias Farmacoterapéuticas* 1994; 8:1-3.
11. Alonso C, Bonfill X, Dorta J, et al. Investigación en oncohematología: ensayos clínicos y uso compasivo. En: Cajaraville G, Napal V, Sevilla E, Valverde E. *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*, editores. *El paciente oncohematológico y su tratamiento. Módulos de actualización multidisciplinar*. Madrid: Editores Médicos, SA; 1997. Módulo 6, p. 1-59.
12. Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, et al. Sponsorship, authorship, and accountability (editorial). *NEJM* 2001; 345 (11): 825-7.
13. Laporte JR. *Principios básicos de investigación clínica*. 2ª ed. Barcelona: Comunicación en ciencias de la salud. División de biomedical systems group, SA; 2001.
14. National Cancer Institute. NCI's clinical trials database. Disponible en: [URL:http://cancernet.nci.nih.gov/trialsrch.shtml](http://cancernet.nci.nih.gov/trialsrch.shtml).
15. Díaz-Rubio E, coordinador. *El ensayo clínico en oncología*. Madrid: Ediciones Ergon, SA; 1995.
16. *Clinical Trials and Good Clinical Practice*. En: Fischer DS, Tish Knobf M, Durivage HJ, editores. *The cancer chemotherapy handbook*, 5ª ed. St.Louis: Mosby, Inc; 1997. p. 21-40.
17. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer. A randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15:2403-13.
18. Drug development process. En: Solimando DA, Bressler LR, Kintzel PE, Geraci MC, American Pharmaceutical Association, editores. *Drug Information Handbook for Oncology*. 2ª ed. Hudson: Lexi-Comp, Inc; 2000. p. 636-38.
19. Real Decreto 561/1993, de 16 de Abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Artículo 23. (BOE núm. 114, 13 de Mayo de 1993). Madrid.
20. Ruiz MJ, Tordera M, Fernández MJ, et al. Uso compasivo de la quimioterapia en el tratamiento del cáncer. XL Congreso de la SEFH, Toledo, 1995.
21. Daugherty CK, Ratain MJ, Siegler M. Cuestiones éticas en la investigación clínica del cáncer. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cáncer. Principios y Práctica de Oncología*. 5ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, SA y Arán Ediciones, SA; 2000. p. 534-42.
22. Marqués MR, Cercós AC, Esteban MJ, et al. Repercusión de antineoplásicos "uso compasivo" en el plan terapéutico del paciente oncológico. XLII Congreso de la SEFH, Santiago de Compostela, 1997.
23. Finley RS. Administration of Cancer Chemotherapy. En: Finley RS, Balmer C, editores. *Concepts in Oncology Therapeutics*. 2ª ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 1998; p. 173-95.
24. Cercós AC, Escrivá JJ, Esteban MJ, et al. Tratamiento sistémico (2): nuevos enfoques. En: Cajaraville G, Napal V, Sevilla E, Valverde E. *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*, editores. *El paciente oncohematológico y su tratamiento. Módulos de actualización multidisciplinar*. Madrid: Editores Médicos, SA; 1997. Módulo 3, p. 1-62.
25. Sewell G, Summerhayes M, Stanley A. Administration of chemotherapy. En: Allwood M, Stanley A, Wright P, The Cytotoxics Services Working Group, editores. *The Cytotoxics Handbook*. 3ª ed. Oxford: Radcliffe Medical Press Ltd; 1997; p. 71-103.
26. Espinosa E, Zamora P, Ordóñez A. Principios de quimioterapia intensiva. En: González-Barón M, Ordóñez A, Feliu J, Zamora P, Espinosa E, De Castro J, editores. *Oncología clínica*. 1. Fundamentos y patología general. 2ª ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España, S.A.U; 1998; p. 445-56.
27. Savarese DMF, Hsieh CH, Stewart FM. Clinical impact of chemotherapy dose escalation in patients with hematologic malignancies and solid tumors. *J Clin Oncol* 1997; 15 (8):2981-95.
28. Hryniuk WM. The importance of dose intensity in the outcome of chemotherapy. *Imp Adv Oncol* 1988; 121-41.
29. Hryniuk W, Levine MN. Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage II breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4:1162-70.
30. Smith BR. Trasplante de células madre. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cáncer. Principios y Práctica de Oncología*. 5ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, SA y Arán Ediciones, SA. 2000; p. 2622-40.
31. ASCO ad hoc colony-stimulating factor guidelines expert panel: American Society of Clinical Onco-

- logy recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994; 12:2471-508.
32. ASCO Health Services Research Committee: American Society of Clinical Oncology update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1996; 14:1957-60.
 33. Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. *J Clin Oncol* 1999; 17(10): 3333-55.
 34. Biological Response Modifiers. En: Fischer DS, Tish Knobf M, Durivage HJ, editores. *The cancer chemotherapy handbook*, 5ª ed. St.Louis: Mosby, Inc. 1997; p. 219-59.
 35. Drugdex Editorial Staff. Drugdex Information System. Micromedex Inc. Denver Colorado. (Vol. 106; 2000). Drug Evaluation Monograph of Rituximab.
 36. Drugdex Editorial Staff. Drugdex Information System. Micromedex Inc. Denver Colorado. (Vol. 106; 2000). Drug Evaluation Monograph of Trastuzumab.
 37. Rowinsky EK, Windle JJ, Von Hoff DD. Ras protein farnesyltransferase: a strategic target for anti-cancer therapeutic development. *J Clin Oncol* 1999; 17:3631-52.
 38. Baselga J. New Therapeutic Agents Targeting the Epidermal Growth Factor Receptor. *J Clin Oncol* 2000; 18(21s):54s-9s.
 39. Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *J Clin Oncol* 2001; 19:1207-25.
 40. National Cancer Institute. Angiogenesis inhibitors in clinical trials [actualizado el 20/02/01]. Disponible en: URL: <http://cancertrials.nci.nih.gov/news/angio/table.html>.
 41. Hwu P, Rosenberg SA. Terapia génica del cáncer. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cancer. Principios y Práctica de Oncología*. 5ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana y Arán Ediciones, SA. 2000; p. 3005-22.
 42. Ronchera CL. Biología Molecular y Terapia Génica del Cáncer. En: *Curso de Introducción a la Terapia Génica*. SEFH, 2001.
 43. Greten TF, Jaffee EM. Cancer vaccines. *J Clin Oncol* 1999; 17:1047-60.
 44. Pyrhonen S, Ellmen J, Vuorinen J, et al. Meta-analysis of trials comparing toremifene with tamoxifen and factors predicting outcome of antiestrogen therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999 Jul; 56(2): 133-43.
 45. Klijn JGM, Beex LVAM, Mauriac L, et al: Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:902-911.
 46. Messori A, Cattel F, Trippoli S, et al. Survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of randomized studies comparing oral aromatase inhibitors versus megestrol. *Anticancer Drugs* 2000 Oct; 11(9):701-6.
 47. Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 2000 Nov 15; 18(22):3748-57.
 48. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000 Nov 15; 18(22):3758-67.
 49. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001 May 15; 19(10):2596-606.
 50. Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz JM, et al. Arimidex Writing Committee; Investigators Committee Members. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer* 2001 Nov 1; 92(9):2247-58.
 51. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998 May 16; 351(9114):1451-67.
 52. Baum M, on behalf of the ATAC trialists group. The ATAC (Arimidex, tamoxifen, alone or in combination) adjuvant breast cancer trial in postmenopausal women. *Breast Cancer Research Tre-*

- atment. Special Issue: 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. 2001; 69:210. Abstract 8.
53. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998 Sep 16; 90(18):1371-88
 54. Powles T, Eeles R, Ashley S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998 Jul 11; 352(9122):98-101.
 55. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet* 1998 Jul 11; 352(9122):93-7.
 56. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989 Dec 20; 81(24): 1879-86.
 57. Bayoumi AM, Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000 Nov 1; 92(21):1731-9.
 58. Crawford J, Ozer H, Stoller, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991; 325: 164-170.
 59. Fanucchi M, Glaspy J, Crawford J, et al. Effects of polyethylene glycol-conjugated recombinant human megacaryocyte growth and development factor on platelet counts after chemotherapy for lung cancer. *N Eng J Med* 1997; 336: 404-409.
 60. Bassar R, Clarke K, Fox R, et al. Randomized double-blind placebo-controlled phase I trial of pegylated megacaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF) administered to 10 patients with advanced cancer before and after chemotherapy: early results. *Blood* 1995; 86(suppl. 1): 257a.
 61. Cascinu S, Fedeli A, Del Ferro E, et al. Recombinant human erythropoietin treatment in cisplatin associated anemia: a randomized double-blind trial with placebo. *J Clin Oncol* 1994; 12:1058-1062.
 62. Miller CB, Platanius LC, Mills SR, et al. Phase I-II trial of erythropoietin in the treatment of cisplatin-associated anemia. *J Nat Cancer Inst* 1992; 84:98-103.
 63. Lucarelli CD. Chemotherapy-induced oral mucositis: causes and treatment. *Cancer Chemotherapy Update* 1984; 2:1-4.
 64. Pfeiffer JL, Madsen EL, Hansen O, et al. Effect of prophylactic sucralfate suspension on stomatitis induced by cancer chemotherapy. A randomized, double-blind cross-over study. *Acta Oncol* 1990; 29:171-173.
 65. Shenep JL, Kalwinsky D, Hudson Pr, et al. Oral sucralfate in chemotherapy-induced mucositis. *J Pediatr* 1988; 113(4): 758-763.
 66. Loprinzi CL, Gosh CH, Camoriano J, et al. Phase III controlled evaluation of sucralfate to alleviate stomatitis in patients receiving fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15(3):1235-1238.
 67. Mahood D, Dose A, Loprinzi CL, et al. Inhibition of fluorouracil induced stomatitis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol* 1991; 9:449-452.
 68. Cascinu S, Fedeli A, Luzi S, et al. Oral cooling (cryotherapy), an effective treatment for prevention of 5-fluorouracil induced mucositis. *Eur J Cancer* 1994; 30B(4):234-236.
 69. Roche L, Loprinzi CL, Lee J, et al. A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-fluorouracil related stomatitis. *Cancer* 1993; 72(7): 2234-2238.
 70. Meloni G, Capria S, Proia A, et al. Ice pops to prevent melphalan-induced stomatitis. *The Lancet* 1996; 347:1691-1692.
 71. Gutiérrez Ramos R, Ruano Encinar M, Herrero Ambrosio A, et al. Prevención y tratamiento de las lesiones de la mucosa oral secundarias a quimioterapia. *Farm Clin* 1997; 14(9): 588-598.
 72. Ahmed T, Engelking C, Szalgya J, et al. Propantheline prevention of mucositis from etoposide. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12:131-132.
 73. Oblon DJ, Paul SR, Oblon MB, et al. Propantheline protects the oral mucosa after high-dose ifosfamide, carboplatin, etoposide and stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20:961-963.
 74. Cowen D, Tardieu M, Schubert M, et al. Low-energy Helium-Neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*

- 1997; 38(4):697-703.
75. Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, et al. Helium-Neon laser effects on conditioning induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer* 1995; 76(12): 2550-2556.
 76. Barret AP. Evaluation of nystatin in the prevention and elimination of oropharyngeal Candida in immunosuppressed patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 58:148-151.
 77. Hann IM, Prentice HG, Corrinhem R, et. al. Ketoconazole versus nystatin plus amphotericin B for fungal prophylaxis in severely immunocompromised patients. *Lancet* 1982; 1:826-829.
 78. Solomon C, Arendorf T, Shaikh A, et al. Benzylamine hydrochloride improves oral mucosal health in the immunocompromised patient. *South African Med J* 1996; 86(9): 1136-1137.
 79. Heskett PH, Kris MG, Grumberg SM, et al. Proposal for Classifying the Acute Emetogenicidad of Cancer Chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15:103-109.
 80. 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 Apr 15; 56(8):729-64
 81. Heron JF, Goedhals L, Jordaan JP, et al, 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; 5:579-584.
 82. García del Muro X, Vadell C, Pérez Manga G, 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(1):193-195.
 83. Hesketh PJ, Harvey WH, Harker WG, 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.
 84. 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.
 85. Kirchner V, Aapro M, Terrey JP, et al. 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(10):1605-1610
 86. 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; 13:2417-2426.
 87. 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; 13:1242-1248.
 88. Ruff P, Paska W, Goedhals L, 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 Jan-Feb; 51(1):113-8.
 89. Mendarte L, Aguas Compaired M, M Martínez Bernabé E, et al. 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 Oct 14; 115 (12):456-0
 90. Del Giglio A, Soares HP, Caparroz C, et al. Granisetron is equivalent to ondansetron for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer* 2000 Dec 1; 89(11):2301-8.
 91. Navari RM, Kaplan HG, Gralla RJ, et al. 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.
 92. Pérez EA, Hesketh P, Sandback J, 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; 16:754-760
 93. ectasides D, Mylonakis A, Varthalitis J, et al. Comparison of Two Different Doses of Ondansetron plus Dexamethasone in the Prophylaxis of Cispla-

- tin-Induced Emesis. *Oncology* 1997; 54:1-6.
94. Munsted K, Muller H, Blaut-Eckmeyer E, et al. Role of Dexamethasone Dosage in Combination with 5-HT₃ Antagonists for Prophylaxis of Acute Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Br J Cancer* 1999; 79:637-639.
 95. 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 Sep; 16(9):2937-42.
 96. Navari RM, Madajewicz S, Anderson N, 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; 13:2408-2416.
 97. Matsui K, Fukuoka M, Takada M, et al. Randomized Trial for the Prevention of Delayed Emesis in Patients Receiving High-Dose Cisplatin. *Br J Cancer* 1996; 73:217-222.
 98. Gandara DH, Harvey Wh, Monaghan GG, et al. The Delayed Emesis Syndrome From Cisplatin: Phase III Evaluation of Ondansetron Versus Placebo. *Semin Oncol* 1992; 19(4 suppl 10):67-71.
 99. Italian Group for Antiemetic Research. Delayed Emesis Induced by Moderately Emetogenic Chemotherapy: Do we Need to Treat all Patients. *Ann Oncol* 1997; 8:561-567.
 100. Kris Mg, Gralla RJ, Tyson Lb, et al. Controlling Delayed Vomiting: Double-Blind, Randomized Trial Comparing Placebo, Dexamethasone Alone, and Metoclopramide Plus Dexamethasone in Patients Receiving Cisplatin. *J Clin Oncol* 1989; 7:108-114.
 101. Navari RM, Reinhardt RR, Gralla RJ, et al. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1-receptor antagonist, L-754,030. *Antiemetic Trials Group. N Engl J Med* 1999 Jan 21; 340(3): 190-5.
 102. Hesketh PJ, Gralla RJ, Webb RT, et al. Randomized phase II study of the neurokinin 1 receptor antagonist CJ-11,974 in the control of cisplatin-induced emesis. *J Clin Oncol* 1999 Jan; 17(1):338-43.
 103. Cocquyt V, Van Belle S, Reinhardt RR, et al. Comparison of L-758,298, a prodrug for the selective neurokinin-1 antagonist, L-754,030, with ondansetron for the prevention of cisplatin-induced emesis. *Eur J Cancer* 2001 May; 37(7):835-42.
 104. Campos D, Pereira JR, Reinhardt RR, et al. Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1 antagonist, MK-869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone. *J Clin Oncol* 2001 Mar 15; 19(6):1759-67.
 105. Koo WH and Ang PT. Role of Maintenance Oral Dexamethasone in Prophylaxis of Delayed Emesis Caused by Moderately Emetogenic Chemotherapy. *Ann Oncol* 1996; 7:71-74.
 106. Kaizer L, Warr D, Hoskins P, 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; 12:1050-1057.
 107. Pater JL, Lofters WS, Zee B, 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; 8:181-185 (223).
 108. 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 May 25; 342(21): 1554-9.
 109. Lebeau B, Depierre A, Giovannini M, et al. 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 Sep; 8(9):887-92.
 110. Llop JC, Mateu J, Llorente A. Extravasación de fármacos citostáticos: diagnóstico, evolución y tratamiento. *Med Clin (Barc)* 1993; 101:105-109.
 111. Gordon Li, Hanh MB, Lewis V. Prophylaxis and management of chemotherapy extravasations. *Curr Concepts Oncol* 1985; 7:18-22.
 112. Johnston-Early A, Cohen MH. Mitomycin C-induced skin ulceration remote from infusion site. *Cancer Treat Rep* 1981; 65:529.
 113. Hardwood KV, Aisner J. Treatment of chemotherapy extravasation: current status. *Cancer Treat Rep* 1984; 68:939-945.
 114. Prat A, coord. Recomanacions per a la manipulació de medicaments antineoplàsics als centres hos-

- pitaris. Barcelona: Servei Català de la Salut. Àrea Sanitària. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya; 1994.
115. Holmes BC. Administration of cancer chemotherapy agents. En: Dorr RT, Von Hoff DD. Cancer chemotherapy handbook. 2ª ed. Norwalk: Appleton & Lange; 1994.
116. Gamundi MC, coord. Medicamentos citostáticos. 2ª ed. Zaragoza: Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales; 1993.
117. Massó J, de la Vega A, Serrais JJ, et al. Extravasación de citostáticos: la necesidad de disponer de un "kit" para una actuación inmediata. *Farm Clin* 1993; 10:416-421.
118. Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10:117-127.
119. Von Hoff DD, Layard MW, Basal P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Int Med* 1979; 91: 710-712.
120. Gehl J, Boesgaard M, Paaski T, et al. Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer: effective and cardiotoxic. *Ann Oncol* 1996; 7:687-693.
121. Conte PF, Gennari A. Anthracyclines-paclitaxel combinations in the treatment of breast cancer. *Ann Oncol* 1997; 8:939-943.
122. Buzdar AU, Hortobagyi GN, Kau SWC, et al. Adjuvant therapy with escalating doses of doxorubicin and cyclophosphamide with or without leucocyte alpha-interferon for stage II-III breast cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10:1540-1546.
123. Berry G, Billingham M, Alderman E, et al. Reduced cardiotoxicity of DOXIL (peptylated liposomal doxorubicin) in AIDS Kaposi's sarcoma patients compared to a matched control group of cancer patients given doxorubicin. *Abs. Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15:843.
124. Plosker GL, Faulds D. Epirubicin: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in cancer chemotherapy. *Drugs* 1993; 95:788-856.
125. Schober C, Papagoerogou E, Harsyuch A, et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil in combination with folinic acid in patients with gastrointestinal cancer. *Cancer* 1993; 72:2244-2247.
126. Quesado ZNM, Wilson WH, Cunnion RE, et al. High dose ifosfamide is associated with severe reversible cardiac dysfunction. *Ann Int Med* 1993; 118:31-36.
127. Pérez-Soler R, Lautersztain J, Al Bakers, et al. Phase I clinical and pharmacological study of liposome entrapped cis-bis-neodecanoate-trans-R,R-1,2-diaminocyclohexane platinum (II). *Cancer Res* 1990; 50:4254-4259.
128. Smyth JF, Bowman A, Perren, et al. Glutathione reduces the toxicity and improves quality of life of women diagnosed with ovarian cancer treated with cisplatin. Results of a double blind randomised trial. *Ann Oncol* 1997; 8:569-573.
129. Widemann BC, Balis FM, Murphy RH, et al. Carboxypeptidase-G2, thymidine, and leucovorin rescue in cancer patients with methotrexate-induced renal dysfunction. *J Clin Oncol* 1997; 15:2125-2134.
130. Patterson WP, Reams GP. Renal toxicities of chemotherapy. *Semin Oncol* 1992; 19:525.
131. Grever MR, Grieshaber CK. Toxicology by organ system. En: *Cancer Medicine*. Holland JF et al. (eds). 4th edition. Baltimore: Williams & Wilkins. 1997; 899.
132. Perry MC. Chemotherapeutic agents and hepatotoxicity. *Semin Oncol* 1992; 19:560.
133. Grever MR, Grieshaber CK. Toxicology by organ system. En: *Cancer Medicine*. Holland JF et al. (eds). 4ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 1997; 901.
134. Cortés JE, Pazdur R. Docetaxel. *J Clin Oncol* 1995; 13:2643-2655.
135. Zimmerman GG, Keeley JM, Burres H, et al. Acute cutaneous reactions to docetaxel; a new chemotherapeutic agent. *Arch Dermatol* 1995; 131: 202-206.
136. Specer CM, Faulds DS. Paclitaxel: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the treatment of cancer. *Drugs* 1994; 98:794-847.
137. Petersen PM, Giwercman A, Skakkebaek EN, et al. Gonadal function in men with testicular cancer. *Semin Oncol* 1998; 25:224-233.
138. Blumenfeld Z, Avivi I, Epelbaum R, et al. Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotropin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy. *Human Reproduction* 1996; 11:1620-1626.
139. Herman E, Ardalan B, Bier C, et al. Reduction of daunorubicin lethality and myocardial cellular alte-

- ration by pretreatment with ICRF 187 in syrian golden hamsters. *Cancer Treat Rep* 1979; 63:89-92.
140. Hellmann K. Cardioprotection by dexrazoxane (cardioxane; ICRF 187): progress in supportive care. *Supp Care Cancer* 1996; 4:305-307.
 141. 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: 1333-1340.
 142. Schuchter LM. Current role of protective agents in cancer treatment. *Oncology* 1996; 11:505-516.
 143. Capizzi RL. The preclinical basis for broad-spectrum selective cytoprotection of normal tissues from cytotoxic therapies by amifostine (Ethyol). *Eur J Cancer* 1996; 32:5-16.
 144. Schuchter LM. Guidelines for the administration of amifostine. *Semin Oncol* 1996; 23:40-43.
 145. Bukowski RM. Amifostine (Ethyol): dosing, administration and patient management guidelines. *Eur J Cancer* 1996; 32:46-49.
 146. Ryan SV, Carrithers SL, Parkinson SJ, et al. Hypotensive mechanisms of amifostine. *J Clin Pharmacol* 1996; 36:365-373.
 147. International Association for the Study of Pain (IASP). Subcommittee on Taxonomy. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. *Pain* 1980; 8:249-52.
 148. Twycross, R.G. Symptom control in terminal cancer. Ed. Sir Michael Sobell House. Churchill Hospital. Oxford. 1990.
 149. Curtis EB, Krech R, Walsh TD. Common symptoms in patients with advanced cancer. *J Palliat Care*. 1991 Summer; 7(2):25-9.
 150. Foley KM. Pain assessment and cancer pain syndromes. En Doyle D, Hanks G. and Mac Donald N, editors. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 2^a ed. Oxford; Oxford University Press; 1998; 310-31.
 151. Bonica JJ, Benedetti C. Management of Cancer pain. En: *Comprehensive textbook of Oncology*. Ed. Moosa AR, Robson MC, Schempf CC. Baltimore. Williams and Wilkins. 1986; 444.
 152. Murillo E, Duque A, Virizuela JA. Tratamiento etiológico o causal del dolor oncológico. En: Sanz Ortiz J. ed. *El control del sufrimiento evitable. Terapia analgésica*. Ed. You & Us, S.A. Madrid 2001.
 153. Bonica JJ. Treatment of cancer pain: current status and future needs. En: Fields, HL, Dubner R, Cervero F. *Advances in pain research and therapy*, vol 9; 589-616. *Proceeding of the Fourth World Conference on Pain*. New York; Raven Press; 1985 (3) Bonica JJ. Importance of the problem. In *Cancer Pain*. Ed. M. Swerdlow and V. Ventafridda. MTP Press Limited. Lancaster. England. 1987; 3-8.
 154. Twycross RG. Pain in far advanced cancer. *Pain* 1982; 14:303-310.
 155. Saunders CM. The management of terminal illness. Hospital Medicine Publication. London 1967.
 156. Astudillo W, Mendinueta C. Bases para el tratamiento del dolor del enfermo en la fase terminal. En: Astudillo W, Mendinueta C, Astudillo E, editores. *Cuidados del enfermo en fase terminal y atención a su familia*. Navarra; Ediciones Universidad de Navarra S.A. 1995; 187-198.
 157. World Health Organization. *Cancer Pain relief*. Ed. WHO. Geneva. 1986.
 158. Hanks GWC, De Conno F, Ripamonti C, et al. Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. Morphine in cancer pain: modes of administration. *British Medical Journal* 1996; 312:823-826.
 159. Maloney C; Kesner RK; Klein G, et al. Rectal administration of MS Contin: Clinical implications of use in end stage cancer. *The Am. J. of Hospice Care* 1989; 6 (4): 34-35.
 160. Kaiko RF, Healy N, Pav J, et al. The comparative bioavailability of MS Contin tablets following rectal and oral administration. *Royal Society of Medicine. International Congress and Symposium Series*. 1989; 149:235-41.
 161. Waller A, Caroline NL, editores. *Handbook of palliative care in cancer*. Newton (USA): Butterworth-Heinemann; 1996.
 162. Gómez-Batiste X, Gómez M, Codorniu N, et al. Recomendaciones prácticas para el uso de morfina. *Medicina Paliativa* 1995; 2(3):20-32.
 163. Twycross, R.G. and Lack, S.A. *Therapeutics in terminal cancer*. 20 Ed. New York. Churchill Livingstone. 1990.
 164. Sanz Ortiz J. Fentanilo transdérmico: reservorio cutáneo fentanilo (RCP). En: Sanz Ortiz J. ed. *El control del sufrimiento evitable. Terapia analgésica*. Ed. You & Us, S.A. Madrid 2001.