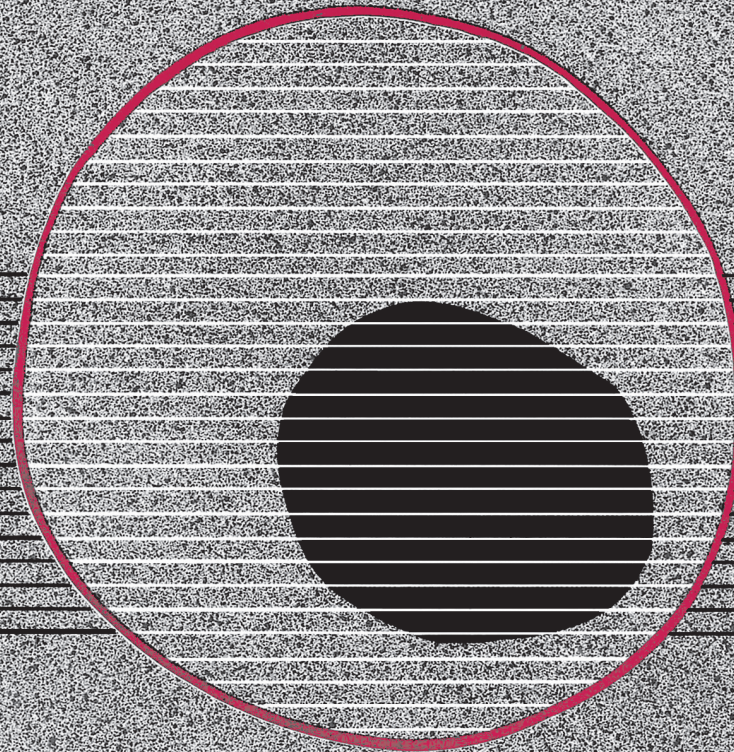


revisiones en


CANCER

OTRAS NEOPLASIAS DEL SISTEMA ENDOCRINO

VOL. 22, NUM. 5, 2008



ARAN



*Como laboratorio líder en investigación y desarrollo,
trabajamos para aportar innovadoras vías de tratamiento
que mejoran los resultados.*

Wyeth Oncología

Wyeth

www.wyeth.es

revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Subdirector:

Dr. M. Martín Jiménez (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)
Prof. J. Estapé (Barcelona)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)
Prof. M. González Barón (Madrid)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)

Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Prof. A. Matilla (Málaga)
Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Dr. A. Subías (Barcelona)
Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)

© Copyright 2008. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.

Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.

Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

08021 BARCELONA - Muntaner, 270, 4.º A - Telf.: 93 201 69 00 - Fax: 93 201 70 28

<http://www.grupoaran.com>



FICHA TÉCNICA



1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Dramorph® 2 mg/ml solución oral en unidades.
Dramorph® 6 mg/ml solución oral en unidades.
Dramorph® 20 mg/ml solución oral en unidades.
Dramorph® 2 mg/ml solución oral en frasco.
Dramorph® 20 mg/ml solución oral en frasco.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada envase unidades (5 ml) contiene:			
	Dramorph® 2 mg/ml	Dramorph® 6 mg/ml	Dramorph® 20 mg/ml
Sulfato de morfina (D.O.E.)	10 mg (0,2 %)	30 mg (0,6 %)	100 mg (2,0 %)

Cada ml de solución del frasco contiene:			
	Dramorph® 2 mg/ml	Dramorph® 20 mg/ml	
Sulfato de morfina (D.O.E.)	2 mg (0,2 %)	20 mg (2,0 %)	

(Para Dramorph® 20 mg/ml solución oral en frasco, 16 gotas equivalen a 1 ml) Lista de excipientes en el apartado 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento prolongado del dolor crónico intenso y para el alivio de los dolores post-operatorios.

4.2. Posología y forma de administración

Vía de administración: oral.
La dosis depende de la intensidad del dolor y del historial previo del paciente.

Se recomiendan las dosis siguientes:

- Adultos (mayores de 16 años):
La dosis inicial usual de sulfato de morfina es de 10-20 mg (1-2 unidades de Dramorph® 2 mg/ml solución oral en unidades, 5 - 10 ml de Dramorph® 2 mg/ml solución oral en frasco), administrada cada 4 - 6 horas. Se podrán administrar 1 - 2 unidades de Dramorph® 6 mg/ml solución oral en unidades o 1 unidad de Dramorph® 20 mg/ml solución oral en unidades.
Dramorph® 20 mg/ml solución oral en frasco se utilizará para pacientes que requieran dosis más elevadas, también administrada en intervalos de 4-6 horas. El envase de 20 ml incluye gotero dosificador: 10 mg corresponden a 8 gotas y 20 mg corresponden a 16 gotas.
- Niños de 13 a 16 años:
La dosis inicial usual de sulfato de morfina es de 10-20 mg (1-2 unidades de Dramorph® 2 mg/ml solución oral en unidades, 5 - 10 ml de Dramorph® 2 mg/ml solución oral en frasco) administrada cada 4 - 6 horas, o 1 unidad de Dramorph® 6 mg/ml solución oral en unidades.
No se recomienda la administración de Dramorph® 20 mg/ml solución oral en unidades en este grupo de edad. Dramorph® 20 mg/ml solución oral en frasco se utilizará para pacientes que requieran dosis más elevadas, también administrada en intervalos de 4 - 6 horas. El envase de 20 ml incluye gotero dosificador: 10 mg corresponden a 8 gotas y 20 mg corresponden a 16 gotas.
- Niños de 6 a 12 años:
La dosis máxima es de 5-10 mg de sulfato de morfina (1/2 - 1 unidad de Dramorph® 2 mg/ml solución oral en unidades, 2,5 - 5 ml de Dramorph® 2 mg/ml solución oral en frasco), administrada cada 4 horas. No se recomienda la administración de Dramorph® 6 mg/ml y 20 mg/ml solución oral en unidades en este grupo de edad.
- Niños de 1 a 6 años:
Dramorph® 2 mg/ml solución oral en unidades debe administrarse con precaución en este grupo de edad, por ser difícil el ajuste de la dosis.
La dosis máxima es de 2,5-5 mg de sulfato de morfina (1/25 - 2,5 ml de Dramorph® 2 mg/ml solución oral en frasco), administrada cada 4 horas.
No se recomienda la administración de Dramorph® 6 mg/ml y 20 mg/ml solución oral en unidades en este grupo de edad.
- Niños menores de 1 año:
No se recomienda su utilización en este grupo de edad.

- Ancianos:
Debe administrarse con precaución en los ancianos, ya que son especialmente sensibles a efectos adversos centrales (confusión) o gastrointestinales y su función renal se encuentra reducida fisiológicamente, por lo que se requiere una reducción de la dosis inicial.
La dosis puede aumentarse bajo control médico dependiendo de la gravedad del dolor y la historia previa de requerimientos analgésicos del paciente.
Se recomienda una reducción de la dosis en pacientes débiles.
La duración del tratamiento requerida por cada paciente es variable según la persistencia del dolor.
Cuando los pacientes son transferidos de un tratamiento con otros preparados de morfina a Dramorph® solución oral en unidades o en frasco, se recomienda la valoración de la dosis. El sulfato de morfina es rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal después de la administración oral. Sin embargo, cuando se utiliza Dramorph® solución oral en unidades o en frasco en lugar de morfina parenteral, se requiere como norma general un incremento del 50 al 100% de la dosis, con el fin de obtener el mismo grado de analgesia.

Instrucciones para la correcta administración del preparado:
Dramorph® solución oral en unidades
Separar el envase unidades de la tira y hacer girar la parte superior para abrirlo.
La dosis requerida puede añadirse a una bebida ligera inmediatamente antes de su administración.
Dramorph® solución oral en frasco
Dramorph® 2 mg/ml solución oral en frasco se puede ingerir directamente utilizando el vaso dosificador, sin dilución con otro líquido.
Dramorph® 20 mg/ml solución oral en frasco debe añadirse a una bebida ligera inmediatamente antes de su administración, mediante el gotero dosificador en el caso de la presentación de 20 ml o la jeringa dosificadora en el caso de la de 100 ml.

4.3. Contraindicaciones

- El sulfato de morfina no debe administrarse en caso de:
- Hipersensibilidad conocida a la morfina o a cualquier otro componente de estos medicamentos.
- Insuficiencia o depresión respiratoria sin respiración asistida.
- Enfermedades obstructivas de las vías aéreas como por ejemplo asma bronquial agudo.
- Estados de presión intracraneal aumentada.
- Ileo paralítico, dolor abdominal agudo de etiología desconocida o entorpecimiento del vaciado gástrico.
- Enfermedad hepática grave.
- Trastornos convulsivos.
- Traumatismo craneal o cuando la presión intracraneal esté aumentada.
- En asociación con inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO), buprenorfina, nalbufina o pentazocina (ver apartado 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

- Niños menores de 1 año.
- Embarazo.
- Lactancia.
- La administración pre-operatoria o durante las primeras 24 horas del post-operatorio.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Debe procederse con precaución en pacientes con:
- Trastornos convulsivos.
- Hipertensión intracraneal.
- Hipotensión con hipovolemia.
- Dependencia a los opioides.
- Enfermedad hepática aguda.
- Alcoholismo agudo.
- Enfermedad renal o hepática crónica.

- Hipotroidismo.
- Insuficiencia adrenocortical.
- Otros estados que cursan con reserva respiratoria reducida, como son, cifosis, enfisema y obesidad severa.
- Riesgo de ileo paralítico, enfermedad inflamatoria intestinal y estreñimiento crónico.
- Obstrucción biliar, intestinal, pancreática, y trastornos urogenitales.
La administración de morfina puede producir hipotensión grave en pacientes cuya capacidad para mantener la tensión arterial homeostática se ha visto comprometida por disminución del volumen sanguíneo o administración de fármacos como las leniténicas o ciertos anestésicos.

Al igual que con todos los preparados de morfina, los pacientes que vayan a ser sometidos a cordotomía u a otros procedimientos quirúrgicos para el alivio del dolor, no deben recibir Dramorph® solución oral durante las 24 horas previas a la operación. Si posteriormente está indicado un tratamiento con Dramorph® solución oral, se deberá ajustar la dosis a los nuevos requerimientos post-operatorios.

Este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control del dopaje como positivo.

Uso en ancianos:
La administración simultánea de otros medicamentos, en particular antidepresivos tricíclicos, aumenta la posibilidad de aparición de efectos adversos como la confusión y el estreñimiento.
La enfermedad uretroprostática, frecuente en esta población, aumenta el riesgo de retención urinaria.
No obstante, estas consideraciones no deben restringir la utilización de morfina en los ancianos, si se tienen en cuenta estas precauciones.

Dependencia y tolerancia:
Un aumento de las dosis para controlar el dolor generalmente no implica un desarrollo de tolerancia.

Demandas insistentes y repetidas hacen necesaria una re-evaluación frecuente de la condición del paciente. En la mayoría de los casos, refleja una legítima necesidad de analgésicos, lo que no debe confundirse con un comportamiento adicto.

La supresión brusca de la administración de morfina puede precipitar un síndrome de abstinencia cuya gravedad dependerá del individuo, la dosis y la frecuencia de administración y duración del tratamiento.

Los síntomas del síndrome de abstinencia comienzan generalmente a las pocas horas alcanzando un máximo a las 36-72 horas y remitiendo gradualmente con posterioridad. Los síntomas incluyen bostezos, midriasis, lagrimeo, náusea, estornudos, temblores musculares, cefaleas, debilidad, sudoración, ansiedad, irritabilidad, alteración del sueño o insomnio, desajuste orgánico, anorexia, náuseas, vómitos, pérdida de peso, diarrea, deshidratación, dolor óseo, calambres abdominales y musculares, aumento de la frecuencia cardíaca, de la frecuencia respiratoria, de la presión sanguínea y de la temperatura y alteraciones vasomotoras.

La morfina es un narcótico que podría interferir con fines no previstos (mal uso, abuso); en este contexto, el uso crónico podría conducir a una dependencia y tolerancia física y mental.

No obstante, la morfina puede ser prescrita en pacientes con historial de adicción a la morfina, en caso de absoluta necesidad, para el tratamiento del dolor.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración conjunta de morfina y otros fármacos depresores del sistema nervioso central, como por ej. anestésicos, hipnóticos, sedantes, antidepresivos tricíclicos, leniténicas, otros derivados morfínicos (analgésicos y antitúxicos), antihistamínicos H1 sedantes, antihipertensivos, benzodiazepinas u otros ansiolíticos, antipsicóticos y sustancias relacionadas, y alcohol puede agravar los efectos secundarios de la morfina y, en particular, aumentar la depresión central con inhibición de la función respiratoria.

En pacientes a los que se les administraron inhibidores de la MAO en las dos semanas anteriores a la administración del opiáceo, no pueden excluirse interacciones que pueden poner en peligro la vida del paciente y que afectan al sistema nervioso central, respiratorio y la función circulatoria.
La morfina puede potenciar el efecto de los relajantes musculares.

Los agonistas/ antagonistas de la morfina (buprenorfina, nalbufina, pentazocina) no deben administrarse conjuntamente con la morfina ya que reducen su efecto analgésico por bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de que se produzca síndrome de abstinencia.

4.6. Embarazo y lactancia

No se ha establecido su inocuidad durante la gestación y la lactancia. Debido a que la morfina atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna, puede provocar depresión respiratoria en el recién nacido. Si aparece, debe administrarse Naloxona.

Si la madre ha sido tratada con morfina de forma crónica durante los últimos tres meses de embarazo, el recién nacido puede presentar síndrome de abstinencia, caracterizado por irritabilidad, vómitos, convulsiones y un aumento de la mortalidad.

Dramorph® no debe utilizarse durante el embarazo y debido a que se excreta en la leche materna, no debe utilizarse durante el período de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Incluso cuando el preparado se administra a las dosis prescritas, puede modificar las reacciones de tal manera que la capacidad de conducir o manejar maquinaria esté disminuida, en mayor medida si se administra conjuntamente con alcohol o depresores del SNC.

4.8. Reacciones adversas

A dosis normales, los efectos secundarios más comunes son náuseas, vómitos, estreñimiento y somnolencia. Bajo tratamiento crónico la morfina y los opiáceos relacionados pueden producir un amplio espectro de efectos secundarios que incluyen: depresión respiratoria, náuseas, vómitos, mareos, confusión mental, distorsión, estreñimiento, presión del tracto biliar aumentada, retención urinaria, hipotensión, somnolencia, sedación, euforia, pesadillas (particularmente en ancianos) con posibilidad de alucinaciones, aumento de la presión intracraneal, urticaria y otros tipos de erupciones cutáneas.

4.9. Sobredosis

Síntomas:
Los signos de sobredosisación leve o moderada por morfina consisten en letargo, pupilas puntiformes, hipotensión, hipotermia y disminución de la frecuencia cardíaca. Con dosis más altas, el coma viene acompañado de depresión respiratoria y apnea, que pueden ser fatales.
La aparición de somnolencia es un síntoma precoz de depresión respiratoria.

Tratamiento:
La naloxona, antagonista opioide específico, es el antídoto de elección:
0,4-2 mg i.v. es la dosis inicial que puede repetirse cada 2-3 minutos si no se consigue la respuesta, hasta un total de 10-20 mg.
La duración del efecto de la naloxona (2-3 horas) puede ser inferior a la duración del efecto de la sobredosis de morfina. Por tanto, el paciente que ha recuperado la consciencia después del tratamiento con naloxona, debe seguir bajo vigilancia durante al menos 3-4 horas más, después de haberse eliminado la última dosis de naloxona.

Debe monitorizarse el mantenimiento de las vías respiratorias, ya que puede ser necesaria la respiración asistida mecánicamente.
Puede ser necesaria la administración de oxígeno, fluidos i.v., vasopresores y otras medidas de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico (Código ATC): N02A Analgésicos narcóticos

5.1. Propiedades farmacodinámicas

La morfina actúa como agonista de los receptores de opiáceos en el SNC, especialmente en los receptores mu y en menor grado en los kappa. Se piensa que los receptores mu son los mediadores de la analgesia supraespinal, depresión respiratoria y euforia, y que los kappa intervienen en la analgesia espinal, miosis y sedación. La morfina también ejerce un efecto directo sobre el plexo nervioso de la pared intestinal, causando estreñimiento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral en forma de solución, la morfina es absorbida en el tracto gastrointestinal

con una biodisponibilidad absoluta de aprox. el 25%. Después de la dosificación, las concentraciones plasmáticas máximas de morfina de 8,3 ± 5,4 ng/ml se alcanzan al cabo de 1,1 h. La administración de 15 mg de monodosis de morfina a pacientes con cáncer, 4 veces al día, tuvo como resultado concentraciones máximas de 13,62 ± 3,2 ng/ml y concentraciones valle de 4,7 ± 2,0 ng/ml.

La morfina se distribuye por todo el organismo, con concentraciones elevadas en riñón, hígado, pulmón y bazo, encontrándose en concentraciones inferiores en el cerebro. El volumen de distribución se encuentra entre 1,0 y 4,7 l/kg. El metabolismo en intestino e hígado, conduce predominantemente a glucuronidos de morfina. La morfina 6-glucurónido se considera farmacológicamente activa. La morfina inalterada se elimina con una vida media dominante de 2 h, que corresponde a un aclaramiento de 21-27 ml/min/kg.

Los pacientes ancianos, a menudo muestran una función excretoria alterada con concentraciones plasmáticas de morfina superiores. Los pacientes con las funciones renales deterioradas muestran concentraciones incrementadas de glucuronidos de morfina en plasma. La insuficiencia hepática puede reducir el metabolismo de la morfina.

La morfina atraviesa la barrera placentaria y está presente en la leche materna.

Se espera que se produzca acumulación en los lactantes.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La morfina ha sido utilizada como analgésico durante siglos y ha estado comercialmente disponible durante muchos años. En vista de su utilización continuada en medicina, y las considerables bases de datos clínicas con respecto a su eficacia y seguridad, no se han llevado a cabo estudios de toxicidad formales. Además, muchos de los estudios preclínicos disponibles, en los que la toxicidad no es siempre el principal objetivo, se completaron antes de que las normativas reguladoras oficiales aparecieran.

Los estudios de toxicidad aguda han sido llevados a cabo en rata, ratón y hamster, por vía oral, i.v., i.p., s.c. e intraventricular. Los efectos observados incluyeron coma de Straub, convulsiones tónicas y clónicas. La dosis letal 50 (DL50) fue de aprox. 500 mg/kg en la mayoría de los estudios.

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas fueron realizados en ratones, ratas y gatos, durante períodos de hasta 60, 15 y 43 días, respectivamente. No se llevaron a cabo monitorizaciones hematológicas ni bioquímicas. En el ratón, el tratamiento crónico con morfina (10 mg/kg diario de forma s.c.) prolongó el estereotipo de la anfetamina, mientras que en la rata, se observaron lesiones en los animales que recibieron 8 mg/kg al día. En el gato, se produjo un aumento de la actividad condicionada, cuando se administró una dosis de 0,2 mg/kg durante 5-12 días, y se observó desarrollo de tolerancia en el comportamiento.

En los animales con interrupción de la exposición crónica apareció síndrome de abstinencia, que se divide en tres tipos básicos: autonómico (tensión arterial, pulso, diarrea, frecuencia respiratoria, diámetro de la pupila, temperatura corporal), somatomotor (reflejos neuromusculares varios, cola de Straub, convulsiones) y de comportamiento (irritabilidad, sueño, alimentación y bebida).

Se han publicado diversos estudios en los cuales se investigaron los efectos de la morfina sobre la fertilidad y la gestación, en ratones y ratas. A pesar de que los estudios no se realizaron según las actuales exigencias reguladoras, demostraron que la morfina posee algunos efectos sobre el proceso reproductivo, tanto en animales macho como en las hembras. No se ha informado sobre efectos teratogénicos a las dosis terapéuticas, aunque dosis elevadas produjeron exencefalía y defectos esqueléticos en ratones, y craneosquisis en hamsters.

La frecuencia aumentada de la escisión cromosómica y de los micronúcleos, indica un potencial mutagénico. Investigaciones publicadas recientemente demostraron una supresión de la tasa estableciendo de varios parámetros inmunes. La relevancia clínica de estos datos se encuentra todavía sin definir.

No se dispone de estudios formales ni publicados sobre carcinogenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Dramorph® solución oral en unidades:
Eclatato de disodio
Acido cítrico
Agua purificada

Dramorph® 2 mg/ml solución oral en frasco:
Sacarosa 300 mg, jarabe de maíz (jarabe de glucosa) 100 mg, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo, etanol y agua purificada

Dramorph® 20 mg/ml solución oral en frasco:
Eclatato de disodio, benzoato de sodio, ácido cítrico y agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Período de validez

3 años

Dramorph® solución oral en frasco:

Una vez abierto el frasco, las soluciones tienen un plazo de validez de 90 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar protegido de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Dramorph® solución oral en unidades
Viales de polietileno de baja densidad en una caja de cartón que contiene 30 unidades.

Dramorph® solución oral en frasco:
Frascos de vidrio topacio, con tapón de seguridad y vaso dosificador, que contienen 100 ó 250 ml de Dramorph® 2 mg/ml solución oral en frasco.
Frascos de vidrio topacio con tapón de seguridad, que contienen 20 ó 100 ml de Dramorph® 20 mg/ml solución oral en frasco. El envase de 20 ml incluye un gotero dosificador (16 gotas= 1 ml) y el envase de 100 ml una jeringa dosificadora.

6.6. Instrucciones de uso, manipulación y eliminación (en su caso)

En el envase del producto se incluye un folleto explicativo para el paciente.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

L. Molteni & C. de. F.I.I. Altrii Società di Esercizio S.p.A.
Strada Statale 67 Fraz. Granatieri, 50018 Scandicci (Firenze)
Italia.

8. NUMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dramorph® 2 mg/ml solución oral en unidades: 62.047
Dramorph® 6 mg/ml solución oral en unidades: 62.048
Dramorph® 20 mg/ml solución oral en unidades: 62.049
Dramorph® 2 mg/ml solución oral en frasco: 62.039
Dramorph® 20 mg/ml solución oral en frasco: 62.040

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Septiembre de 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre de 2003

ORAMORPH[®]



Morfina Oral Líquida

Rápido Preciso Sencillo



Por encima del dolor



UN PASO ADELANTE
EN EL CONTROL
DE LA ANEMIA

EPREX[®] 40.000 UI

EPREX[®] proporciona un control rápido y eficaz de la anemia inducida por quimioterapia, mejorando la calidad de vida del paciente oncológico.¹



 JANSSEN-CILAG
www.janssen-cilag.es

revisiones en

CANCER

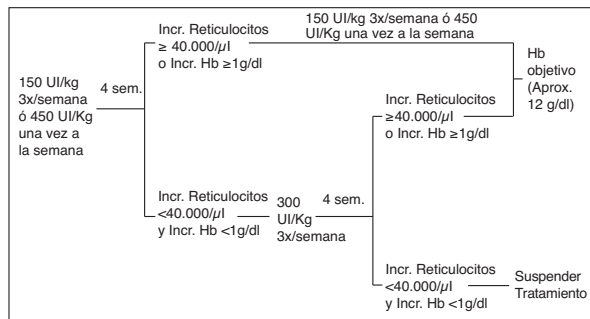
SUMARIO

VOL. 22

NÚM. 5

Neoplasias endocrinas múltiples F. J. Tébar Massó, J. M. Rodríguez González	177
Carcinoma suprarrenal: actualización J. Calzas Rodríguez, F. Moreno Antón, J. A. Guerra Martínez	188
Abordaje quirúrgico de los tumores adrenales primarios y secundarios. I. Vías de acceso a la glándula suprarrenal P. Moreno Llorente, M. Durán Poveda	196
Abordaje quirúrgico de los tumores adrenales primarios y secundarios. II. Manejo quirúrgico de cada entidad A. Arjona, F. J. Pardillo, C. Pera-Madrazo	204
Tumores hipofisarios. Epidemiología, diagnóstico y tratamiento médico P. Pérez Segura, R. Álvarez Gallego	211
Abordaje quirúrgico de los tumores hipofisarios E. Ferrer, J. Enseñat	217

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. EPREX 40.000 UI/ml solución inyectable en jeringas precargadas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Epopoína alfa 40.000 UI o 336 microgramos por ml. Una jeringa precargada de 0,5 ml contiene 20.000 UI o 168 microgramos de epopoína alfa. Una jeringa precargada de 1,0 ml contiene 40.000 UI o 336 microgramos de epopoína alfa. Epopoína alfa es producida en células de ovario de hamster chino mediante tecnología de ADN recombinante. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable en jeringas precargadas. Solución transparente e incolora. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** – Tratamiento de la anemia y reducción de los requerimientos transfusionales en pacientes adultos que reciben quimioterapia para el tratamiento de tumores sólidos, linfoma maligno o mieloma múltiple y en los que la valoración del estado general (ej. estado cardiovascular, anemia previa al inicio de la quimioterapia) indique riesgo de transfusión. – EPREX se puede utilizar para aumentar la producción de sangre autóloga en pacientes incluidos en un programa de predonación. Su uso en esta indicación debe ser supervisado frente al riesgo conocido de eventos tromboembólicos. El tratamiento sólo se deberá administrar a pacientes con anemia moderada (Hb 10-13 g/dl, [6,2-8,1 mmol/l], sin déficit de hierro) si no se dispone de técnicas para la conservación de la sangre o son insuficientes en caso de cirugía mayor electiva programada que requiera un gran volumen de sangre (4 o más unidades para las mujeres o 5 o más unidades para los varones). – EPREX se puede utilizar para disminuir la exposición a las transfusiones de sangre alógena en pacientes adultos sin déficit de hierro antes de una cirugía mayor ortopédica electiva, en los que se considere que existe un riesgo elevado de complicaciones transfusionales. Su uso deberá estar limitado a los pacientes con anemia moderada (p.ej. Hb 10-13 g/dl) para quienes no esté disponible un programa de predonación de sangre autóloga y en los que se espera una pérdida de sangre moderada (300 a 1800 ml). Se deberán utilizar siempre unas buenas prácticas de control sanguíneo en el ámbito quirúrgico. **4.2. Posología y forma de administración. Forma de administración.** Como con cualquier otro producto inyectable, se comprobará que no existen partículas en la solución o cambios de color. a) inyección intravenosa: durante un período mínimo de uno a cinco minutos, dependiendo de la dosis total. Es preferible utilizar una inyección más lenta en pacientes que presentan síntomas gripales como reacción al tratamiento. No administrar en perfusión intravenosa, o mezclada con otros medicamentos. b) inyección subcutánea: por lo general no deberá excederse de un volumen máximo de 1 ml en el lugar de inyección. En caso de volúmenes superiores, se elegirá más de un lugar para administrar la inyección. Las inyecciones se administran en las extremidades o en la pared abdominal anterior. **Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática que reciben quimioterapia:** Se deberá utilizar la vía subcutánea. La terapia con epopoína alfa debería administrarse a pacientes con anemia (p.ej. Hb \leq 11 g/dl [6,8 mmol/l]). La concentración de hemoglobina objetivo que pretende conseguirse es aproximadamente de 12 g/dl (7,5 mmol/l). El nivel de hemoglobina no debería exceder 13 g/dl (8,1 mmol/l) (ver Sección 5.1). La terapia con epopoína alfa debería continuar hasta un mes después del final de la quimioterapia. La dosis inicial es de 150 UI/kg administrada por vía subcutánea 3 veces por semana. Alternativamente, EPREX puede ser administrado con una dosis inicial de 450 UI/kg subcutáneamente una vez a la semana. Si después de 4 semanas de tratamiento, la hemoglobina ha aumentado por lo menos 1 g/dl (0,62 mmol/l) o el recuento de reticulocitos ha aumentado \geq 40.000 células/ μ l por encima de los valores basales, la dosis deberá mantenerse en 150 UI/kg 3 veces a la semana o 450 UI/kg una vez a la semana. Si el aumento de la hemoglobina es $<$ 1 g/dl ($<$ 0,62 mmol/l) y el recuento de reticulocitos ha aumentado $<$ 40.000 células/ μ l por encima de los valores basales, se incrementará la dosis a 300 UI/kg 3 veces por semana. Si después de 4 semanas adicionales de tratamiento con la dosis de 300 UI/kg 3 veces por semana, la hemoglobina ha aumentado \geq 1 g/dl (\geq 0,62 mmol/l) o el recuento de reticulocitos se ha incrementado \geq 40.000 células/ μ l, la dosis deberá mantenerse en 300 UI/kg 3 veces por semana. Sin embargo, si la hemoglobina ha aumentado \geq 1 g/dl ($<$ 0,62 mmol/l) y el recuento de reticulocitos se ha incrementado $<$ 40.000 células/ μ l por encima de los valores basales, es poco probable que se produzca una respuesta y se debería interrumpir el tratamiento. El régimen de dosificación recomendado se describe en el siguiente diagrama: **Ajuste de dosis:** Si la hemoglobina aumenta por encima de 2 g/dl (1,25 mmol/l) o más, reducir la dosis de epopoína alfa en un 25-50%. Si la hemoglobina excede de 13 g/dl (8,1 mmol/l), interrumpir el tratamiento hasta que disminuya a 12 g/dl (7,5 mmol/l) y después volver a administrar el tratamiento con epopoína alfa con una dosis un 25% inferior a la dosis previa. **Pacientes adultos quirúrgicos incluidos en un programa de predonación autóloga:** Se deberá utilizar la vía de administración intravenosa. Cuando llegue el momento de la donación de sangre, epopoína alfa se deberá administrar una vez finalizado el procedimiento de la donación de sangre. Los pacientes con anemia leve (hematocrito de 33-39%) que necesiten un predepósito \geq 4 unidades de sangre deberán ser tratados con epopoína alfa a la dosis de 600 UI/kg 2 veces por semana durante las 3 semanas anteriores a la cirugía. Utilizando este régimen, fue posible extraer \geq 4 unidades de sangre en el 81% de los pacientes tratados con epopoína alfa en comparación con el grupo de control. Los pacientes con anemia moderada (hematocrito de 27-32%) que necesiten un predepósito \geq 4 unidades de sangre deberán ser tratados con epopoína alfa en un 50% en comparación con los pacientes que no recibieron epopoína alfa. Todos los pacientes que estén siendo tratados con epopoína alfa deberán recibir un suplemento adecuado de hierro (p.ej. 200 mg diarios de hierro elemental por vía oral) durante el curso del tratamiento con epopoína alfa. El suplemento de hierro deberá iniciarse lo antes posible, incluso varias semanas antes de que comience la predonación de sangre autóloga, con el fin de conseguir unas reservas elevadas de hierro antes de comenzar la terapia con epopoína alfa. **Pacientes adultos programados para cirugía ortopédica mayor electiva.** Se deberá utilizar la vía de administración subcutánea. El régimen de dosificación recomendado es de 600 UI/kg de epopoína alfa, administrado semanalmente durante tres semanas (días -21, -14 y -7) antes de la intervención quirúrgica y el día de la cirugía. Si por necesidades médicas, el tiempo previo antes de la cirugía se reduce a menos de tres semanas, se administrarán 300 UI/kg de epopoína alfa diariamente durante 10 días consecutivos antes de la cirugía, el día de la cirugía y los cuatro días inmediatamente posteriores. Si al realizar evaluaciones hematológicas durante el período preoperatorio, el nivel de hemoglobina alcanza 15 g/dl, o superior, se interrumpirá la administración de epopoína alfa y no se administrarán las dosis posteriores. Se deberá tener en cuenta que los pacientes no presentan deficiencia de hierro al comienzo del tratamiento. Todos los pacientes en tratamiento con epopoína alfa deberán recibir un suplemento adecuado de hierro (p.ej. 200 mg diarios de hierro elemental por vía oral) durante el tratamiento con epopoína alfa. Si es posible, se administrará el suplemento de hierro antes de iniciar la terapia con epopoína alfa, para alcanzar unas reservas de hierro adecuadas. **4.3. Contraindicaciones.** Los pacientes que desarrollen alergia pura de células rojas (APCR) siguiendo un tratamiento con cualquier eritropoyetina, no deberán recibir EPREX o cualquier otra eritropoyetina (ver sección 4.4 – Aplasia Pura de Células Rojas). Hipertensión no controlada. Todas las contraindicaciones asociadas con los programas de predonación de sangre autóloga deberán ser respetadas en los pacientes que reciben epopoína alfa. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. El uso de epopoína alfa en pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva y que no estén participando en un programa de predonación de sangre autóloga está contraindicado en pacientes con coronariopatías, arteriopatías periféricas, enfermedades de las arterias carótidas o cerebrovasculares de carácter grave, incluidos los pacientes que hayan sufrido recientemente infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Pacientes que por algún motivo no puedan recibir un tratamiento profiláctico antitrombótico adecuado. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. General.** En pacientes con insuficiencia renal crónica y cáncer que estén recibiendo epopoína alfa, se deberán determinar los niveles de hemoglobina hasta alcanzar un nivel estable, y posteriormente de forma periódica. En todos los pacientes tratados con epopoína alfa, la tensión arterial deberá ser minuciosamente monitorizada y controlada necesariamente. Epopoína alfa deberá utilizarse con precaución en los casos de hipertensión no tratada, inadecuadamente tratada o mal controlada. Puede ser necesario añadir o aumentar el tratamiento antihipertensivo. Si no puede controlarse la tensión arterial, se deberá interrumpir el tratamiento con epopoína alfa. Epopoína alfa debe utilizarse también con precaución en los casos de epilepsia y de insuficiencia hepática crónica. Durante el tratamiento con epopoína alfa puede producirse un aumento moderado dosis-dependiente en el recuento plaquetario dentro del rango normal. Este aumento remitirá durante el curso del tratamiento continuado. Se recomienda controlar regularmente el recuento de plaquetas durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Se deben tener en cuenta y tratarse antes de iniciar el tratamiento con epopoína alfa otras causas de anemia (deficiencia de hierro, hemolisis, pérdida de sangre, deficiencias de vitamina B₁₂ o folato). En la mayoría de los casos, los valores de ferritina en suero descendiendo simultáneamente con el aumento del hematocrito. Con el fin de asegurar la respuesta óptima a epopoína alfa se deben asegurar unos depósitos de hierro adecuados: • En pacientes con cáncer cuya saturación de transferrina este por debajo del 20% se recomienda un suplemento de hierro oral de 200-300 mg/día. También, deberían considerarse todos estos factores adicionales de anemia cuando se decide aumentar la dosis de epopoína alfa en los pacientes oncológicos. **Aplasia Pura de Células Rojas.** Se ha notificado muy raramente aplasia pura de células rojas (APCR) mediada por anticuerpos tras meses a años de tratamiento subcutáneo con epopoína. En pacientes que desarrollen repentinamente una pérdida de eficacia definida como una disminución en hemoglobina (1 a 2 g/dl por mes) con un aumento de la necesidad de transfusiones, debe realizarse un recuento de reticulocitos e investigarse las causas habituales de falta de respuesta (por ej. déficit de hierro, de folato o de vitamina B₁₂, intoxicación por aluminio, infección o inflamación, pérdida de sangre y hemólisis). Si el recuento de reticulocitos corregido para anemia (es decir, el 'índice' de reticulocitos) es bajo ($<$ 20.000/ μ l o $<$ 20.000/microscopio o $<$ 0,5%), los recuentos de plaquetas y de glóbulos blancos son normales, y si no se ha encontrado ninguna otra causa de falta de eficacia, se deberán determinar los anticuerpos frente a eritropoyetina y se deberá considerar un examen de médula ósea para el diagnóstico de APCR. Si se sospecha de APCR mediada por anticuerpos anti-eritropoyetina, deberá suspenderse el tratamiento con EPREX inmediatamente. No se debería comenzar otra terapia eritropoyética debido al riesgo de una reacción cruzada. Cuando esté indicado pueden administrarse los tratamientos necesarios tal como la realización de transfusiones sanguíneas. **Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática recibiendo quimioterapia.** Cuando se valora en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, si el tratamiento con epopoína alfa es apropiado (pacientes con riesgo de ser transfundidos), se debe tener en cuenta una posible demora de 2-3 semanas entre la administración de eritropoyetina y la aparición de los hematíes inducidos por la misma. Para minimizar el riesgo potencial de efectos tromboticos en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia y cuyo incremento medio de hemoglobina excede de 2 g/dl (1,25 mmol/l) por mes o el nivel de hemoglobina excede de 13 g/dl (8,1 mmol/l) se debería seguir minuciosamente el ajuste de la dosis detallada en la sección 4.2. **Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática que reciben quimioterapia – Ajuste de dosis.** Como se ha observado un aumento de la incidencia de acontecimientos tromboticos vasculares (ATVs) en pacientes con cáncer recibiendo agentes eritropoyéticos (ver sección 4.8 Efectos adversos), el riesgo deberá ser cuidadosamente sopesado frente al beneficio derivado del tratamiento (con epopoína alfa) particularmente en pacientes con cáncer con un mayor riesgo de acontecimientos tromboticos vasculares, tales como obesidad y pacientes con una historia anterior de ATVs (p.ej. trombosis de las venas profundas o embolismo pulmonar). **Pacientes quirúrgicos incluidos en programas de predonación de sangre autóloga.** Se deberán respetar todas las advertencias y precauciones especiales asociadas con los programas de predonación autóloga, especialmente las relacionadas con la sustitución nutricional del venen. **Pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva.** En pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva se deberá delimitar y tratar, si es posible, la causa de la anemia antes de instaurar tratamiento con epopoína alfa. Los sucesos tromboticos pueden constituir un riesgo en esta población por lo que deberá sopesarse cuidadosamente esta posibilidad frente al beneficio derivado del tratamiento en este grupo de pacientes. Los pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía ortopédica mayor electiva deberán recibir un tratamiento profiláctico antitrombótico adecuado, ante la posibilidad de trombosis y sucesos vasculares en los pacientes quirúrgicos, especialmente los que padecen enfermedad cardiovascular subyacente. Además, se recomienda una precaución especial en pacientes con predisposición a desarrollar TVPs. Además, en pacientes con una hemoglobina basal $>$ 13 g/dl, no puede excluirse la posibilidad de que el tratamiento con epopoína alfa esté asociado con un mayor riesgo de sucesos tromboticos/vasculares en el postoperatorio. Por consiguiente, no deberá utilizarse en pacientes con un nivel de hemoglobina basal $>$ 13 g/dl. **Pacientes con insuficiencia renal crónica.** Los pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con EPREX por vía subcutánea deberán ser monitorizados regularmente para detectar falta de eficacia, definida como ausencia o disminución de la respuesta al tratamiento con EPREX en pacientes que previamente respondían a esa terapia. Esta está caracterizada por una disminución mantenida de hemoglobina aunque se aumente la dosis de EPREX. **Potencial de crecimiento tumoral.** Las eritropoyetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de hematíes. Los receptores de eritropoyetinas pueden expresarse en la superficie de una variedad de células tumorales. Como con todos los factores de crecimiento, hay una preocupación sobre si las eritropoyetinas pudieran estimular el crecimiento de cualquier tipo de tumor maligno. Dos estudios clínicos controlados en los que las eritropoyetinas fueron administradas a pacientes con varios tipos de cáncer incluyendo cáncer de cabeza y cuello y cáncer de mama, han mostrado un inexplicable exceso de mortalidad. (ver sección 5.1). **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No existe evidencia que indique que el tratamiento con epopoína alfa altere el metabolismo de otros fármacos. Sin embargo, dado que la ciclosiprina se une a los glóbulos rojos existe la posibilidad de interacción con este medicamento. Si epopoína alfa se administra concomitantemente con ciclosiprina, se deberán controlar los niveles de ciclosiprina en sangre y se ajustará la dosis de la ciclosiprina a medida que aumenta el hematocrito. No existe evidencia de interacción entre epopoína alfa y G-CSF o GM-CSF con respecto a la diferenciación hematológica o proliferación tumoral *in vitro* en las muestras de biopsias. **4.6. Embarazo y lactancia.** No existen estudios adecuados y debidamente controlados en mujeres embarazadas. En estudios en animales se ha observado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Por consiguiente, en pacientes quirúrgicos embarazadas o en período de lactancia que participen en un programa de predonación de sangre autóloga, el uso de epopoína alfa no está recomendado. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No procede. **4.8. Reacciones adversas. Generales.** Se han descrito reacciones cutáneas inespecíficas en asociación con epopoína alfa. Pueden ocurrir síntomas gripales, tales como cefaleas, dolores articulares, sensación de debilidad, mareo y cansancio, especialmente al comienzo del tratamiento. Se ha observado trombocitosis aunque su aparición es muy poco frecuente. Consulta la Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de empleo. En pacientes que utilizan agentes eritropoyéticos, incluyendo epopoína alfa, se han notificado acontecimientos tromboticos/vasculares, tales como isquemia del miocardio, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares (hemorragia cerebral e infarto cerebral), ataques isquémicos transitorios, trombosis de las venas profundas, trombosis arterial, embolia pulmonar, aneurisma, trombosis retiniana y coagulación de un riñón artificial. Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad con epopoína alfa, incluyendo casos aislados de angioedema y reacciones anafilácticas. Se han notificado casos de aplasia pura de células rojas mediada por anticuerpos (eritroblastopenia) tras meses a años de tratamiento con EPREX (ver secciones 4.3 y 4.4 – Aplasia Pura de Células Rojas). **Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática sometidos a quimioterapia.** Puede aparecer hipertensión en los pacientes tratados con epopoína alfa. Por consiguiente, se deberán controlar minuciosamente los niveles de hemoglobina y la presión sanguínea. En pacientes que reciben agentes eritropoyéticos, se ha observado un aumento de la incidencia de acontecimientos tromboticos vasculares (ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 4.8 – General). **Pacientes quirúrgicos en programas de predonación de sangre autóloga.** Independientemente del tratamiento con epopoína alfa, pueden aparecer sucesos tromboticos y vasculares en pacientes quirúrgicos con enfermedad cardiovascular subyacente tras procedimientos repetidos de flebotomía. Por tanto, estos pacientes deberán ser sometidos de forma rutinaria a una sustitución del volumen sanguíneo. **Pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva.** En pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva, con una hemoglobina basal de 10 a 13 g/dl, la incidencia de sucesos tromboticos/vasculares (TVPs en su mayoría), en la población total de pacientes incluidos en ensayos clínicos, fue al parecer similar entre los distintos grupos de dosificación de epopoína alfa y el grupo placebo, aunque la experiencia clínica es limitada. Además, en pacientes con una hemoglobina basal $>$ 13 g/dl, no puede excluirse la posibilidad de que el tratamiento con epopoína alfa esté asociado con un mayor riesgo de sucesos tromboticos/vasculares en el post-operatorio. **4.9. Sobredosis.** El margen terapéutico de epopoína alfa es muy amplio. La sobredosificación con epopoína alfa podría producir efectos que son extensión de los efectos farmacológicos de la hormona. En caso de un aumento excesivo de los niveles de hemoglobina, se podría realizar una flebotomía. Se aplicarán también las medidas de apoyo que sean necesarias. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Clasificación ATC: B03XA01. La eritropoyetina es una glicoproteína que estimula, como factor hormonal de estimulación miélica y diferenciación, la formación de eritrocitos a partir de los precursores del compartimento de células progenitoras. El peso molecular aparente de la eritropoyetina es de 32.000 a 40.000 daltons. La fracción proteica de la molécula es aproximadamente del 58% y consta de 165 aminoácidos. Las cuatro cadenas de carbohidratos están unidas a la proteína mediante tres enlaces N-glicosídicos y un enlace O-glicosídico. La epopoína alfa obtenida por tecnología genética es glucosilada y la composición de aminoácidos y carbohidratos es idéntica a la de la eritropoyetina endógena humana aislada de la orina de pacientes anémicos. Epopoína alfa tiene la pureza más alta que es posible obtener según el estado actual de la tecnología. En particular, en las concentraciones del principio activo que se utilizan en humanos no se detectan residuos de la línea celular utilizada en la producción. La eficacia biológica de epopoína alfa se ha demostrado *in vivo* en varios modelos de animales (ratas normales y anémicas, ratones policitemicos). Después de la administración de epopoína alfa, aumenta el número de eritrocitos, los valores de Hb y el recuento de reticulocitos, así como la tasa de incorporación de Fe⁵⁹. Tras la incubación con epopoína alfa se ha encontrado *in vitro* (cultivo de células del bazo de ratón) un incremento de la incorporación del H³-timidina en las células eritroides nucleadas del bazo. Con la ayuda de cultivos de células de médula ósea de humanos se ha podido demostrar que epopoína alfa estimula específicamente la eritropoyesis y no afecta a la leucopoyesis. No se han detectado acciones citotóxicas de epopoína alfa en las células de la médula ósea. En tres estudios controlados con placebo se incluyeron 721 pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia sin platino; 389 pacientes presentaban tumores malignos hematológicos (221 de mieloma múltiple, 144 de linfoma no-Hodgkin y 24 de otros tipos de tumores malignos hematológicos) y 332 con tumores sólidos (172 de mama, 64 ginecológicos, 23 de pulmón, 22 de próstata, 21 gastrointestinales y 30 de otros tipos de tumores). En dos ensayos estudios abiertos se incluyeron 2697 pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia sin platino; 1895 con tumores sólidos (683 de mama, 260 de pulmón, 174 ginecológicos, 300 gastrointestinales y 478 de otros tipos de tumores) y 802 con tumores malignos hematológicos. En un estudio prospectivo, aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo realizado en 375 pacientes anémicos con cánceres no mieloides y en tratamiento con quimioterapia sin platino, se observó una disminución significativa de las secuelas relacionadas con la anemia (ej.: fatiga, disminución de la energía y reducción de la actividad) medidas con los siguientes instrumentos y escalas: Escala general 'Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia' (FACT-An), escala de fatiga FACT-An y escala Lineal Analógica del Cáncer (CLAS). Otros dos ensayos más pequeños, aleatorios y controlados con placebo resultaron insuficientes para mostrar mejoras significativas en los parámetros de calidad de vida medidos con las escalas EORTC-QLQ-C30 o CLAS, respectivamente. Eritropoyetina es un factor del crecimiento que estimula principalmente la producción de hematíes. Los receptores de eritropoyetina pueden expresarse en la superficie de una variedad de células tumorales. No hay información suficiente para establecer si la utilización de los productos eritropoyéticos produce un efecto negativo en el tiempo de progresión tumoral o en la supervivencia libre de progresión. Dos estudios investigaron el efecto de las eritropoyetinas en la supervivencia *in vivo* progresión tumoral administrando eritropoyetinas exógenas con niveles más altos de la hemoglobina que se pretendía alcanzar. En un estudio aleatorizado controlado con placebo utilizando epopoína alfa en 939 pacientes con cáncer de mama metastatizado, el fármaco de estudio fue administrado con el fin de intentar mantener los niveles de hemoglobina entre 12 y 14 g/dl. En el cuarto mes, las muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad fueron superiores (6% vs. 3%) en las mujeres que recibieron epopoína alfa. La mortalidad global fue significativamente superior en el brazo de epopoína alfa. En otro estudio controlado con placebo utilizando epopoína beta en 351 pacientes con cáncer de cabeza y cuello, el fármaco del estudio fue administrado con el fin de mantener los niveles de hemoglobina en 14 g/dl en mujeres y 15 g/dl en hombres. La supervivencia libre de progresión lo-corregional fue significativamente más corta en pacientes recibiendo epopoína beta. Los resultados de estos estudios estaban sesgados por las diferencias entre los grupos de tratamiento (más alta puntuación ECOG, mayor extensión de la enfermedad al comienzo del estudio para el ensayo que utiliza epopoína alfa; localización tumoral, condición de tumorador, heterogeneidad de la población de estudio en el ensayo que utiliza epopoína beta). Además, varios estudios han mostrado una tendencia de mejora en la supervivencia que sugiere que la eritropoyetina no tiene un efecto negativo en la progresión tumoral. **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** Vía IV. La determinación de epopoína alfa tras la administración intravenosa de dosis múltiples muestra una semi-vida de aproximadamente 4 horas en voluntarios normales y una semi-vida algo más prolongada en pacientes con insuficiencia renal, de 5 horas aproximadamente. En niños se ha comunicado una semi-vida de 6 horas aproximadamente. Vía S.C. Después de la inyección subcutánea, los niveles séricos de epopoína alfa son muy inferiores a los niveles alcanzados tras la inyección i.v., aumentando lentamente y alcanzando un pico entre 12 y 18 horas después de la dosis. El pico es siempre bastante más bajo que el conseguido por vía i.v. (aproximadamente 1/20 del valor). No hay acumulación: los niveles siguen siendo iguales, independientemente de que se determinen 24 horas después de la primera inyección o 24 horas después de la última inyección. La vida media resulta difícil de evaluar para la vía subcutánea y se estima en unas 24 horas. La biodisponibilidad de la inyección subcutánea de epopoína alfa es muy inferior con respecto a la administración del fármaco por vía intravenosa: el 20% aproximadamente. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** En algunos estudios toxicológicos preclínicos en perros y ratas, aunque no en monos, la terapia con epopoína alfa se asoció con fibrosis sub-clínica de médula ósea (la fibrosis de médula ósea es una complicación conocida de la insuficiencia renal crónica en humanos, y puede estar relacionada con hiperparatiroidismo secundario o factores desconocidos). La incidencia de fibrosis de médula ósea no se vio aumentada en un estudio de pacientes en hemodialisis que fueron tratados con epopoína alfa durante 3 años en comparación con un grupo control equiparable de pacientes en diálisis que no recibieron tratamiento con epopoína alfa. En estudios realizados con animales se ha observado que epopoína alfa disminuye el peso fetal, retrasa la osificación y aumenta la mortalidad cuando se administra en dosis semanales 20 veces superiores aproximadamente a la dosis semanal recomendada en humanos. Se cree que estos cambios son secundarios con respecto a un menor aumento del peso corporal de la madre. Epopoína alfa no mostró ningún cambio en los tests de mutagenicidad en cultivos de células bacterianas y mamarias y en test de micronúcleos *in vivo* en ratones. No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis a largo plazo. En la bibliografía, existen informes conflictivos sobre si las eritropoyetinas podrían actuar como promotores de tumores. Estos informes están basados en hallazgos *in vitro* de muestras de tumores humanos, pero su importancia clínica es dudosa. **6. DATOS FARMACOLÓGICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Fosfato de sodio monobásico dihidratado. Fosfato de sodio dibásico dihidratado. Cloruro de sodio. Glicina. Polisorbato 80. Agua para inyección. **6.2. Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos. **6.3. Período de validez:** 18 meses. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Almacena entre 2° y 8°C. Este intervalo de temperatura debe de mantenerse de forma rigurosa hasta la administración al paciente. Conservar en el envase original para preservar de la luz. No congelar ni agitar. **6.5. Naturaleza y contenido del envase:** 0,5 ml (20000 UI) de solución en jeringas precargadas (vidrio tipo 1) con émbolo (tapón de caucho recubierto de teflón) y aguja- envase de 1, 4 o 6. Puede que no todos los formatos estén comercializados. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** No administrar por perfusión intravenosa o conjuntamente con otras soluciones medicamentosas. El producto es para un único uso. El producto no debe ser utilizado, y debe ser desechado si: - el precinto está roto, - el líquido tiene color o se ven partículas flotando en él, - sabe o cree que puede haber sido congelado accidentalmente, - sabe o sospecha que EPREX ha permanecido a temperatura ambiente más de 60 minutos antes de la inyección, - se ha producido una avería en el frigorífico. La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** JANSSEN-CILAG, S.A. Paseo de Las Dos Estrellas, 5-7, 28042 Madrid. **8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** N° de registro: 67.861. 9. PRESENTACIONES Y PRECIOS: 1) jeringa 40.000 UI/ml de epopoína alfa: P.V.P. + IVA 394,10€. 1) jeringa 20.000 UI/0,5 ml de epopoína alfa: P.V.P. + IVA 220,67€. **10. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACION:** Con receta médica. Uso hospitalario. **11. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Junio de 2006. **12. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Abril de 2007.



normal. Este aumento remitirá durante el curso del tratamiento continuado. Se recomienda controlar regularmente el recuento de plaquetas durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Se deben tener en cuenta y tratarse antes de iniciar el tratamiento con epopoína alfa otras causas de anemia (deficiencia de hierro, hemolisis, pérdida de sangre, deficiencias de vitamina B₁₂ o folato). En la mayoría de los casos, los valores de ferritina en suero descendiendo simultáneamente con el aumento del hematocrito. Con el fin de asegurar la respuesta óptima a epopoína alfa se deben asegurar unos depósitos de hierro adecuados: • En pacientes con cáncer cuya saturación de transferrina este por debajo del 20% se recomienda un suplemento de hierro oral de 200-300 mg/día. También, deberían considerarse todos estos factores adicionales de anemia cuando se decide aumentar la dosis de epopoína alfa en los pacientes oncológicos. **Aplasia Pura de Células Rojas.** Se ha notificado muy raramente aplasia pura de células rojas (APCR) mediada por anticuerpos tras meses a años de tratamiento subcutáneo con epopoína. En pacientes que desarrollen repentinamente una pérdida de eficacia definida como una disminución en hemoglobina (1 a 2 g/dl por mes) con un aumento de la necesidad de transfusiones, debe realizarse un recuento de reticulocitos e investigarse las causas habituales de falta de respuesta (por ej. déficit de hierro, de folato o de vitamina B₁₂, intoxicación por aluminio, infección o inflamación, pérdida de sangre y hemólisis). Si el recuento de reticulocitos corregido para anemia (es decir, el 'índice' de reticulocitos) es bajo ($<$ 20.000/ μ l o $<$ 20.000/microscopio o $<$ 0,5%), los recuentos de plaquetas y de glóbulos blancos son normales, y si no se ha encontrado ninguna otra causa de falta de eficacia, se deberán determinar los anticuerpos frente a eritropoyetina y se deberá considerar un examen de médula ósea para el diagnóstico de APCR. Si se sospecha de APCR mediada por anticuerpos anti-eritropoyetina, deberá suspenderse el tratamiento con EPREX inmediatamente. No se debería comenzar otra terapia eritropoyética debido al riesgo de una reacción cruzada. Cuando esté indicado pueden administrarse los tratamientos necesarios tal como la realización de transfusiones sanguíneas. **Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática recibiendo quimioterapia.** Cuando se valora en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, si el tratamiento con epopoína alfa es apropiado (pacientes con riesgo de ser transfundidos), se debe tener en cuenta una posible demora de 2-3 semanas entre la administración de eritropoyetina y la aparición de los hematíes inducidos por la misma. Para minimizar el riesgo potencial de efectos tromboticos en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia y cuyo incremento medio de hemoglobina excede de 2 g/dl (1,25 mmol/l) por mes o el nivel de hemoglobina excede de 13 g/dl (8,1 mmol/l) se debería seguir minuciosamente el ajuste de la dosis detallada en la sección 4.2. **Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática que reciben quimioterapia – Ajuste de dosis.** Como se ha observado un aumento de la incidencia de acontecimientos tromboticos vasculares (ATVs) en pacientes con cáncer recibiendo agentes eritropoyéticos (ver sección 4.8 Efectos adversos), el riesgo deberá ser cuidadosamente sopesado frente al beneficio derivado del tratamiento (con epopoína alfa) particularmente en pacientes con cáncer con un mayor riesgo de acontecimientos tromboticos vasculares, tales como obesidad y pacientes con una historia anterior de ATVs (p.ej. trombosis de las venas profundas o embolismo pulmonar). **Pacientes quirúrgicos incluidos en programas de predonación de sangre autóloga.** Se deberán respetar todas las advertencias y precauciones especiales asociadas con los programas de predonación autóloga, especialmente las relacionadas con la sustitución nutricional del venen. **Pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva.** En pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva se deberá delimitar y tratar, si es posible, la causa de la anemia antes de instaurar tratamiento con epopoína alfa. Los sucesos tromboticos pueden constituir un riesgo en esta población por lo que deberá sopesarse cuidadosamente esta posibilidad frente al beneficio derivado del tratamiento en este grupo de pacientes. Los pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía ortopédica mayor electiva deberán recibir un tratamiento profiláctico antitrombótico adecuado, ante la posibilidad de trombosis y sucesos vasculares en los pacientes quirúrgicos, especialmente los que padecen enfermedad cardiovascular subyacente. Además, se recomienda una precaución especial en pacientes con predisposición a desarrollar TVPs. Además, en pacientes con una hemoglobina basal $>$ 13 g/dl, no puede excluirse la posibilidad de que el tratamiento con epopoína alfa esté asociado con un mayor riesgo de sucesos tromboticos/vasculares en el postoperatorio. Por consiguiente, no deberá utilizarse en pacientes con un nivel de hemoglobina basal $>$ 13 g/dl. **Pacientes con insuficiencia renal crónica.** Los pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con EPREX por vía subcutánea deberán ser monitorizados regularmente para detectar falta de eficacia, definida como ausencia o disminución de la respuesta al tratamiento con EPREX en pacientes que previamente respondían a esa terapia. Esta está caracterizada por una disminución mantenida de hemoglobina aunque se aumente la dosis de EPREX. **Potencial de crecimiento tumoral.** Las eritropoyetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de hematíes. Los receptores de eritropoyetinas pueden expresarse en la superficie de una variedad de células tumorales. Como con todos los factores de crecimiento, hay una preocupación sobre si las eritropoyetinas pudieran estimular el crecimiento de cualquier tipo de tumor maligno. Dos estudios clínicos controlados en los que las eritropoyetinas fueron administradas a pacientes con varios tipos de cáncer incluyendo cáncer de cabeza y cuello y cáncer de mama, han mostrado un inexplicable exceso de mortalidad. (ver sección 5.1). **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No existe evidencia que indique que el tratamiento con epopoína alfa altere el metabolismo de otros fármacos. Sin embargo, dado que la ciclosiprina se une a los glóbulos rojos existe la posibilidad de interacción con este medicamento. Si epopoína alfa se administra concomitantemente con ciclosiprina, se deberán controlar los niveles de ciclosiprina en sangre y se ajustará la dosis de la ciclosiprina a medida que aumenta el hematocrito. No existe evidencia de interacción entre epopoína alfa y G-CSF o GM-CSF con respecto a la diferenciación hematológica o proliferación tumoral *in vitro* en las muestras de biopsias. **4.6. Embarazo y lactancia.** No existen estudios adecuados y debidamente controlados en mujeres embarazadas. En estudios en animales se ha observado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Por consiguiente, en pacientes quirúrgicos embarazadas o en período de lactancia que participen en un programa de predonación de sangre autóloga, el uso de epopoína alfa no está recomendado. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No procede. **4.8. Reacciones adversas. Generales.** Se han descrito reacciones cutáneas inespecíficas en asociación con epopoína alfa. Pueden ocurrir síntomas gripales, tales como cefaleas, dolores articulares, sensación de debilidad, mareo y cansancio, especialmente al comienzo del tratamiento. Se ha observado trombocitosis aunque su aparición es muy poco frecuente. Consulta la Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de empleo. En pacientes que utilizan agentes eritropoyéticos, incluyendo epopoína alfa, se han notificado acontecimientos tromboticos/vasculares, tales como isquemia del miocardio, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares (hemorragia cerebral e infarto cerebral), ataques isquémicos transitorios, trombosis de las venas profundas, trombosis arterial, embolia pulmonar, aneurisma, trombosis retiniana y coagulación de un riñón artificial. Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad con epopoína alfa, incluyendo casos aislados de angioedema y reacciones anafilácticas. Se han notificado casos de aplasia pura de células rojas mediada por anticuerpos (eritroblastopenia) tras meses a años de tratamiento con EPREX (ver secciones 4.3 y 4.4 – Aplasia Pura de Células Rojas). **Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática sometidos a quimioterapia.** Puede aparecer hipertensión en los pacientes tratados con epopoína alfa. Por consiguiente, se deberán controlar minuciosamente los niveles de hemoglobina y la presión sanguínea. En pacientes que reciben agentes eritropoyéticos, se ha observado un aumento de la incidencia de acontecimientos tromboticos vasculares (ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 4.8 – General). **Pacientes quirúrgicos en programas de predonación de sangre autóloga.** Independientemente del tratamiento con epopoína alfa, pueden aparecer sucesos tromboticos y vasculares en pacientes quirúrgicos con enfermedad cardiovascular subyacente tras procedimientos repetidos de flebotomía. Por tanto, estos pacientes deberán ser sometidos de forma rutinaria a una sustitución del volumen sanguíneo. **Pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva.** En pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva, con una hemoglobina basal de 10 a 13 g/dl, la incidencia de sucesos tromboticos/vasculares (TVPs en su mayoría), en la población total de pacientes incluidos en ensayos clínicos, fue al parecer similar entre los distintos grupos de dosificación de epopoína alfa y el grupo placebo, aunque la experiencia clínica es limitada. Además, en pacientes con una hemoglobina basal $>$ 13 g/dl, no puede excluirse la posibilidad de que el tratamiento con epopoína alfa esté asociado con un mayor riesgo de sucesos tromboticos/vasculares en el post-operatorio. **4.9. Sobredosis.** El margen terapéutico de epopoína alfa es muy amplio. La sobredosificación con epopoína alfa podría producir efectos que son extensión de los efectos farmacológicos de la hormona. En caso de un aumento excesivo de los niveles de hemoglobina, se podría realizar una flebotomía. Se aplicarán también las medidas de apoyo que sean necesarias. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Clasificación ATC: B03XA01. La eritropoyetina es una glicoproteína que estimula, como factor hormonal de estimulación miélica y diferenciación, la formación de eritrocitos a partir de los precursores del compartimento de células progenitoras. El peso molecular aparente de la eritropoyetina es de 32.000 a 40.000 daltons. La fracción proteica de la molécula es aproximadamente del 58% y consta de 165 aminoácidos. Las cuatro cadenas de carbohidratos están unidas a la proteína mediante tres enlaces N-glicosídicos y un enlace O-glicosídico. La epopoína alfa obtenida por tecnología genética es glucosilada y la composición de aminoácidos y carbohidratos es idéntica a la de la eritropoyetina endógena humana aislada de la orina de pacientes anémicos. Epopoína alfa tiene la pureza más alta que es posible obtener según el estado actual de la tecnología. En particular, en las concentraciones del principio activo que se utilizan en humanos no se detectan residuos de la línea celular utilizada en la producción. La eficacia biológica de epopoína alfa se ha demostrado *in vivo* en varios modelos de animales (ratas normales y anémicas, ratones policitemicos). Después de la administración de epopoína alfa, aumenta el número de eritrocitos, los valores de Hb y el recuento de reticulocitos, así como la tasa de incorporación de Fe⁵⁹. Tras la incubación con epopoína alfa se ha encontrado *in vitro* (cultivo de células del bazo de ratón) un incremento de la incorporación del H³-timidina en las células eritroides nucleadas del bazo. Con la ayuda de cultivos de células de médula ósea de humanos se ha podido demostrar que epopoína alfa estimula específicamente la eritropoyesis y no afecta a la leucopoyesis. No se han detectado acciones citotóxicas de epopoína alfa en las células de la médula ósea. En tres estudios controlados con placebo se incluyeron 721 pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia sin platino; 389 pacientes presentaban tumores malignos hematológicos (221 de mieloma múltiple, 144 de linfoma no-Hodgkin y 24 de otros tipos de tumores malignos hematológicos) y 332 con tumores sólidos (172 de mama, 64 ginecológicos, 23 de pulmón, 22 de próstata, 21 gastrointestinales y 30 de otros tipos de tumores). En dos ensayos estudios abiertos se incluyeron 2697 pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia sin platino; 1895 con tumores sólidos (683 de mama, 260 de pulmón, 174 ginecológicos, 300 gastrointestinales y 478 de otros tipos de tumores) y 802 con tumores malignos hematológicos. En un estudio prospectivo, aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo realizado en 375 pacientes anémicos con cánceres no mieloides y en tratamiento con quimioterapia sin platino, se observó una disminución significativa de las secuelas relacionadas con la anemia (ej.: fatiga, disminución de la energía y reducción de la actividad) medidas con los siguientes instrumentos y escalas: Escala general 'Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia' (FACT-An), escala de fatiga FACT-An y escala Lineal Analógica del Cáncer (CLAS). Otros dos ensayos más pequeños, aleatorios y controlados con placebo resultaron insuficientes para mostrar mejoras significativas en los parámetros de calidad de vida medidos con las escalas EORTC-QLQ-C30 o CLAS, respectivamente. Eritropoyetina es un factor del crecimiento que estimula principalmente la producción de hematíes. Los receptores de eritropoyetina pueden expresarse en la superficie de una variedad de células tumorales. No hay información suficiente para establecer si la utilización de los productos eritropoyéticos produce un efecto negativo en el tiempo de progresión tumoral o en la supervivencia libre de progresión. Dos estudios investigaron el efecto de las eritropoyetinas en la supervivencia *in vivo* progresión tumoral administrando eritropoyetinas exógenas con niveles más altos de la hemoglobina que se pretendía alcanzar. En un estudio aleatorizado controlado con placebo utilizando epopoína alfa en 939 pacientes con cáncer de mama metastatizado, el fármaco de estudio fue administrado con el fin de intentar mantener los niveles de hemoglobina entre 12 y 14 g/dl. En el cuarto mes, las muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad fueron superiores (6% vs. 3%) en las mujeres que recibieron epopoína alfa. La mortalidad global fue significativamente superior en el brazo de epopoína alfa. En otro estudio controlado con placebo utilizando epopoína beta en 351 pacientes con cáncer de cabeza y cuello, el fármaco del estudio fue administrado con el fin de mantener los niveles de hemoglobina en 14 g/dl en mujeres y 15 g/dl en hombres. La supervivencia libre de progresión lo-corregional fue significativamente más corta en pacientes recibiendo epopoína beta. Los resultados de estos estudios estaban sesgados por las diferencias entre los grupos de tratamiento (más alta puntuación ECOG,

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 22

No. 5

Multiple endocrine neoplasia F. J. Tébar Massó, J. M. Rodríguez González	177
Adrenocortical carcinoma: an update J. Calzas Rodríguez, F. Moreno Antón, J. A. Guerra Martínez	188
Primary and secondary adrenal tumors surgery. I. Surgical approach to the adrenal gland P. Moreno Llorente, M. Durán Poveda	196
Primary and secondary adrenal tumors surgery. II. Surgical approaches to each entity A. Arjona, F. J. Pardillo, C. Pera-Madrado	204
Pituitary tumors. Epidemiology, diagnostic and medical treatment P. Pérez Segura, R. Álvarez Gallego	211
Surgical approach to pituitary tumors E. Ferrer, J. Enseñat	217

DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. SUTENT 12,5 mg; 25 mg o 50 mg cápsulas duras. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene malato de sunitinib, equivalente a 12,5 mg; 25 mg o 50 mg de sunitinib, respectivamente. Excipientes(s): 80,0 mg; 39,663 mg o 79,326 mg de manitol, respectivamente. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección *Lista de Excipientes*. **FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsulas duras. SUTENT 12,5 mg: cápsulas de gelatina con tapa naranja y cuerpo naranja, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 12,5 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. SUTENT 25 mg: Cápsulas de gelatina con tapa color caramelo y cuerpo naranja, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 25 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. SUTENT 50 mg: Cápsulas de gelatina con tapa color caramelo y cuerpo color caramelo, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 50 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas. Tumor del estroma gastrointestinal (GIST):** SUTENT está indicado para el tratamiento de tumores malignos no resecables y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) después del fracaso

Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios de GIST

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Anemia	33 (12,8%)	13 (5,1%)	1 (0,4%)
	Frecuente	Neutropenia	24 (9,3%)	15 (5,8%)	1 (0,4%)
	Frecuente	Trombocitopenia	23 (8,9%)	6 (2,3%)	1 (0,4%)
Trastornos endocrinos	Frecuente	Hipotiroidismo	15 (5,8%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Anorexia	44 (17,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Disgeusia	48 (18,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Cefalea	27 (10,5%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	43 (16,7%)	18 (7,0%)	0 (0,0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Epistaxis	17 (6,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Cromaturia	13 (5,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	90 (35,0%)	13 (5,1%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Náuseas	69 (26,8%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Estomatitis	49 (19,1%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Vómitos	46 (17,9%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	32 (12,5%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Dolor abdominal*	30 (11,7%)	5 (1,9%)	1 (0,4%)
	Frecuente	Glosodinia	17 (6,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Estreñimiento	13 (5,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Dolor bucal	16 (6,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Flatulencia	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Sequedad de boca	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Enfermedad de reflujo gastro-esofágico	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Decoloración de la piel	65 (25,3%)	0 (0,0%)
Muy frecuente		Síndrome de eritodisestesia palmo-plantar	55 (21,4%)	14 (5,4%)	0 (0,0%)
Muy frecuente		Erupción***	39 (15,2%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Cambio de coloración del pelo	22 (8,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Sequedad de piel	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Dolor en las extremidades	21 (8,2%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Artralgia	15 (5,8%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Mialgia	13 (5,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Fatiga/astenia	135 (52,5%)	25 (9,7%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	30 (11,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Edema**	21 (8,2%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Disminución de la hemoglobina	16 (6,2%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Frecuente	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada	14 (5,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Disminución de la fracción de eyeción	13 (5,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Lipasa elevada	13 (5,1%)	5 (1,9%)	4 (1,6%)
	Frecuente	Disminución del recuento de plaquetas	13 (5,1%)	2 (0,8%)	1 (0,4%)
	Frecuente	Cualquier acontecimiento adverso	222 (86,4%)	88 (34,2%)	24 (9,3%)

*Se han combinado los siguientes términos: dolor abdominal, dolor abdominal alto y dolor abdominal bajo.

**Se han combinado los siguientes términos: edema y edema periférico.

***Se han combinado los siguientes términos: erupción, erupción eritematosa, erupción macular y erupción escamosa.

concentraciones plasmáticas de sunitinib. Por tanto, debe evitarse la combinación con inductores. Si esto no es posible, puede que tenga que aumentarse la dosis de SUTENT (ver secciones *Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 como el ketoconazol puede **aumentar** las concentraciones plasmáticas de sunitinib. Se recomienda la elección de medicación concomitante alternativa con potencial de inhibición enzimática nulo o mínimo. Si esto no es posible, puede que sea necesario una reducción de la dosis de SUTENT (ver secciones *Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). **Piel y tejidos.** La decoloración de la piel, posiblemente debido al color del principio activo (amarillo) es un acontecimiento adverso frecuente relacionado con el tratamiento que ocurre en aproximadamente el 30% de los pacientes. Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel también puede ocurrir durante el tratamiento con SUTENT. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción ocasional en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Se notificó dolor/irritación bucal en aproximadamente el 14% de los pacientes. Se notificó disgeusia (alteración del sentido del gusto) en aproximadamente el 28% de los pacientes. Los acontecimientos mencionados anteriormente no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. **Hemorragia.** La hemorragia tumoral relacionada con el tratamiento ocurrió en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST. Estos acontecimientos pueden ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar. En dos pacientes que recibían SUTENT en un ensayo clínico en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón (NSCLC) metastásico se produjo hemorragia pulmonar fatal. Ambos pacientes tenían histología celular escamosa. SUTENT no está aprobado para el uso en pacientes con NSCLC. En un ensayo de GIST en fase 3 se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 18% de los pacientes tratados con SUTENT, en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada y que recibían SUTENT, el 28% tuvo acontecimientos hemorrágicos en comparación con el 7% de los pacientes que recibieron interferón alfa. Siete pacientes (1,9%) en tratamiento con malato de sunitinib *versus* el 0% de pacientes que recibieron interferón alfa presentaron hemorragias de grado 3 o superiores relacionadas con el tratamiento. El 26% de los pacientes en tratamiento con malato de sunitinib para el CCRM resistente a citoquinas, presentaron hemorragias. La valoración rutinaria de este acontecimiento debe incluir recuentos sanguíneos completos y un reconocimiento físico. La epistaxis fue el acontecimiento adverso hemorrágico más frecuente relacionado con el tratamiento, habiendo sido notificado en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron acontecimientos hemorrágicos. Alguno de estos acontecimientos fue grave, si bien muy raramente fatales. **Acontecimientos gastrointestinales.** Los acontecimientos gastrointestinales relacionados con el tratamiento que se notificaron más frecuentemente fueron náuseas, diarrea, estomatitis, dispepsia y vómitos. El tratamiento de soporte de los acontecimientos adversos gastrointestinales que requieren tratamiento puede incluir medicación con antieméticos o antidiarreicos. **Tracto gastrointestinal.** Raramente se han producido complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces fatales, incluyendo perforación intestinal, en paciente con tumores intra-abdominales tratados con SUTENT. En el ensayo en fase 3 de GIST, el 0,5% de los pacientes que recibieron placebo presentaron hemorragia gastrointestinal fatal relacionada con el tratamiento. **Hipertensión.** Se notificó hipertensión relacionada con el tratamiento en aproximadamente el 16% de los pacientes con tumores sólidos. La dosis de SUTENT fue reducida o retrasada temporalmente en aproximadamente el 2,7% de esta población de pacientes. No se interrumpió el tratamiento con SUTENT en ninguno de estos pacientes. En el 4,7% de esta población de pacientes se produjo hipertensión severa (>200 mmHg sistólico o 110 mmHg diastólico). En el estudio de CCRM en pacientes que no habían con el tratamiento. Esta fue grave en el 5% de los pacientes que recibieron malato de sunitinib sin tratamiento previo y en el 1% de los pacientes con IFN- α . Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada. **Hematología.** Se notificaron recuentos de neutrófilos absolutos disminuidos, de intensidad de grado 3 y 4, en el 13,1% y en el 0,9% de los pacientes, respectivamente. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4, en el 4% y en el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con SUTENT. **Cardiovascular.** Se produjeron disminuciones en la fracción de eyeción del ventrículo izquierdo (LVEF) de $\geq 20\%$ y por debajo del límite inferior normal en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST tratados con SUTENT y en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la LVEF hayan sido progresivas y en muchas ocasiones mejoraron durante la continuación del tratamiento. En el ensayo en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada, el 21% de los pacientes tratados con SUTENT y el 12% de los tratados con interferón- α (IFN- α), tuvieron unos valores de LVEF por debajo del límite inferior del valor normal. A un paciente (<1% que recibió SUTENT se le diagnosticó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento de 'insuficiencia cardíaca', 'insuficiencia cardíaca congestiva' o 'insuficiencia ventricular izquierda' se notificaron en el 0,7% de los pacientes con tumores sólidos y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. Todos los pacientes tenían GIST. En el ensayo en fase 3 de GIST (n=312), hubo un 1% de acontecimientos cardíacos fatales relacionados con el tratamiento en cada uno de los brazos del ensayo (es decir, tanto en el brazo de SUTENT como en el brazo placebo). En un ensayo en fase 2 en pacientes con CCRM resistente a citoquinas, el 0,9% de pacientes experimentaron infarto de miocardio fatal relacionado con el tratamiento, y en el ensayo en fase 3 en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada presentaron acontecimientos cardíacos fatales el 0,6% de los pacientes en el brazo de IFN- α y 0 pacientes en el brazo de SUTENT. La relación, si la hay, entre la inhibición del receptor de tirosina kinasa (RTK) y la función cardíaca no está clara. Fueron excluidos de los ensayos clínicos con SUTENT los pacientes que presentaron acontecimientos cardíacos dentro de los 12 meses previos a la administración de SUTENT, tales como infarto de miocardio (incluyendo angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (ICC), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolismo pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas patologías concomitantes podrían tener mayor riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda relacionada con el tratamiento. Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento. Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados en relación con los signos clínicos y síntomas de ICC mientras reciben SUTENT. Deben considerarse evaluaciones basales y periódicas de la LVEF mientras el paciente está recibiendo SUTENT. En pacientes sin factores de riesgo cardíacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyeción. En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la suspensión de SUTENT. La dosis de SUTENT debe interrumpirse y/o reducirse en pacientes sin evidencia clínica de ICC pero con una fracción de eyeción <50% y >20% por debajo del nivel basal. Prolongación del intervalo QT. Se estudió la prolongación del intervalo QT en un ensayo en 24 pacientes, de edad comprendida entre 20-87 años, con tumores avanzados. Se ha observado que, a aproximadamente dos veces las concentraciones terapéuticas, SUTENT prolonga el intervalo QTcF (Corrección de Frederica). No hubo ningún paciente con prolongación del intervalo QT/QTc mayor de grado 2 (CTCAE v3.0) ni con arritmia cardíaca. La prolongación del intervalo QT puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo *Torsade de pointes*. Se han observado *Torsade de pointes* en <0,1% de los pacientes expuestos a SUTENT. SUTENT debe utilizarse con precaución en pacientes con historial conocido de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o en pacientes con enfermedad cardíaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrofisiológicas. El tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 podría incrementar las concentraciones plasmáticas de sunitinib, por lo que debe ser utilizado con precaución y reducirse la dosis de SUTENT (ver secciones *Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). **Acontecimientos tromboembólicos venosos.** Siete pacientes (3%) en el brazo de SUTENT y ninguno en el brazo placebo en el ensayo en fase 3 de GIST experimentaron acontecimientos tromboembólicos venosos; cinco de los siete sufrieron trombosis venosa profunda (TVP) de grado 3, y dos de grado 1 ó 2. Cuatro de estos siete pacientes de GIST interrumpieron el tratamiento tras la primera observación de TVP. Siete pacientes (2%) en tratamiento con SUTENT para CCRM no tratado previamente y cuatro pacientes (2%) en los dos ensayos de CCRM resistente a citoquinas notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos. Seis de estos pacientes sufrieron embolismo pulmonar, uno de grado 3 y cinco de grado 4, y cinco pacientes tuvieron TVP, uno de grado 1, otro de grado 2 y tres de grado 3. Se interrumpió la dosificación en uno de estos casos. En los pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada y en tratamiento con IFN- α , seis (2%) tuvieron acontecimientos tromboembólicos venosos; un paciente (<1%) experimentó un TVP de grado 3 y cinco pacientes (1%) sufrieron embolismo pulmonar, uno de grado 1 y cuatro de grado 4. **Embolicismo pulmonar.** Se notificó embolicismo pulmonar relacionado con el tratamiento en aproximadamente el 1,1% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron SUTENT. Ninguno de estos acontecimientos motivó la suspensión del tratamiento con SUTENT en ningún paciente; no obstante, en algunos casos se produjo una reducción de la dosis o un retraso temporal en el tratamiento. No hubo más casos de embolicismo pulmonar en estos pacientes después de reanudar el tratamiento. **Hipotiroidismo.** Se recomienda realizar la analítica basal de la función tiroidea y tratar a aquellos pacientes con hipotiroidismo conforme a la práctica médica habitual antes de iniciar el tratamiento con sunitinib. Todos los

intolerancia. **Carcinoma de células renales metastásico (CCRM):** SUTENT está indicado para el tratamiento del cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CCRM). **Posología y forma de administración.** El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer de células renales o de GIST. La dosis recomendada de SUTENT es una dosis de 50 mg por vía oral, una vez al día durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido por un periodo de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para cumplimentar un ciclo completo de 6 semanas. **Ajuste de dosis. Seguridad y tolerabilidad.** Se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis diaria no debe exceder de 75 mg ni estar por debajo de 25 mg. **Inhibidores/inductores del CYP3A4.** La administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, debe evitarse (ver secciones *Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de SUTENT con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día) basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad. La administración concomitante de SUTENT con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, debe evitarse (ver secciones *Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis de SUTENT hasta un mínimo de 37,5 mg al día, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad. Se debe considerar la elección de un medicamento alternativo para administración concomitante que no tenga o que tenga un potencial mínimo para inducir o inhibir el CYP3A4. **Uso pediátrico:** No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de SUTENT en pacientes pediátricos. No debe administrarse SUTENT en población pediátrica hasta que no haya más datos disponibles. **Uso en pacientes ancianos:** Aproximadamente un 34% de los sujetos en los estudios clínicos con SUTENT tenían 65 o más años de edad. No se observaron diferencias significativas ni en seguridad ni en eficacia entre los pacientes más jóvenes y los más mayores. **Insuficiencia hepática:** No es necesario realizar ajuste de dosis cuando se administra SUTENT a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh Clases A y B). SUTENT no ha sido estudiado en sujetos con insuficiencia hepática Child-Pugh Clase C. **Insuficiencia renal:** No se han realizado estudios clínicos en pacientes con deterioro de la función renal. SUTENT puede tomarse con o sin alimentos. Si el paciente olvida tomar una dosis no se le debe administrar una dosis adicional. El paciente debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al malato de sunitinib o a alguno de los excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, puede **reducir** las

Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios de CCRM resistente a citoquinas y sin tratamiento previo para la enfermedad avanzada

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones Adversas	Todos los Grados n(%)	Grado 3 n(%)	Grado 4 n(%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Trombocitopenia	74 (14%)	30 (6%)	4 (1%)	
	Muy frecuente	Neutropenia	71 (13%)	34 (6%)	3 (1%)	
	Frecuente	Leucopenia	35 (6%)	11 (2%)	0 (0%)	
	Frecuente	Anemia	34 (6%)	8 (2%)	0 (0%)	
Trastornos oculares	Frecuente	Aumento del lagrimeo	29 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Anorexia	146 (27%)	5 (1%)	0 (0%)	
	Frecuente	Pérdida de apetito	33 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Deshidratación	31 (6%)	8 (2%)	1 (<1%)	
	Frecuente	Disgeusia	210 (39%)	0 (0%)	0 (0%)	
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea	61 (11%)	2 (<1%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Mareos	29 (5%)	2 (<1%)	0 (0%)	
	Frecuente	Hipertensión	115 (21%)	37 (7%)	0 (0%)	
	Frecuente	Epistaxis	63 (12%)	3 (1%)	0 (0%)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Disnea	39 (7%)	4 (1%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Diarrea	295 (54%)	23 (4%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Náuseas	257 (47%)	14 (3%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Dispepsia	165 (30%)	3 (1%)	0 (0%)	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Estomatitis	165 (30%)	11 (2%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Vómitos	122 (22%)	13 (2%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Estreñimiento	68 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Glosodinia	60 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Dolor abdominal*	55 (10%)	5 (1%)	0 (0%)	
	Frecuente	Secuedad de boca	51 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Flatulencia	45 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Dolor bucal	44 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Enfermedad de reflujo gastroesofágico	38 (7%)	1 (<1%)	0 (0%)	
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Erupción**	118 (22%)	1 (<1%)	1 (<1%)
		Muy frecuente	Decoloración de la piel	112 (21%)	0 (0%)	0 (0%)
		Muy frecuente	Síndrome de eritrodismesia palmo-plantar	107 (20%)	31 (6%)	0 (0%)
		Muy frecuente	Secuedad de piel	86 (16%)	1 (<1%)	0 (0%)
		Muy frecuente	Cambio de coloración del pelo	79 (15%)	0 (0%)	0 (0%)
Frecuente		Alopecia	45 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	
Frecuente		Eritema	38 (7%)	1 (<1%)	0 (0%)	
Frecuente		Dermatitis exfoliativa	34 (6%)	2 (<1%)	0 (0%)	
Frecuente		Prurito	31 (6%)	2 (<1%)	0 (0%)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Muy frecuente	Dolor en las extremidades	70 (13%)	3 (1%)	0 (0%)
	Frecuente	Artralgia	40 (7%)	1 (<1%)	0 (0%)	
	Frecuente	Mialgia	36 (7%)	2 (<1%)	0 (0%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fatiga/astenia	365 (67%)	66 (12%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	100 (18%)	7 (1%)	0 (0%)	
	Frecuente	Edema***	37 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Pirexia	33 (6%)	3 (1%)	0 (0%)	
Exploraciones complementarias	Frecuente	Escalofríos	30 (6%)	2 (<1%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Disminución de la fracción de eyección	52 (10%)	12 (2%)	0 (0%)	
	Frecuente	Disminución del peso	46 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Disminución del recuento de plaquetas	36 (7%)	13 (2%)	2 (<1%)	
	Frecuente	Lipasa elevada	31 (6%)	15 (3%)	11 (2%)	
		Cualquier acontecimiento adverso	522 (96%)	256 (47%)	48 (9%)	

* Dolor abdominal alto incluido.

** Se han combinado los siguientes términos: erupción, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, erupción folicular, erupción papular, erupción prurítica, erupción macular-papular y erupción en forma de psoriasis.

*** Se han combinado los siguientes términos: edema y edema periférico.

hasta un mínimo de 37,5 mg al día, basándose en la cuidadosa monitorización de la tolerabilidad (ver sección *Posología y forma de administración*). Fármacos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib: El uso concomitante de SUTENT con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del complejo [sunitinib + metabolito principal], respectivamente, tras la administración de una única dosis en voluntarios sanos. La administración de SUTENT con inductores potentes de la familia de CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum* también conocida como Hierba de San Juan) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede ser necesario aumentar la dosis de SUTENT con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día), basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad (ver sección *Posología y forma de administración*). Para mantener las concentraciones adecuadas de sunitinib, se debe considerar la elección de medicaciones concomitantes con menor potencial de inducción enzimática. Si esto no es posible, puede ser necesario ajustar la dosis de SUTENT (ver sección *Posología y forma de administración*). Raramente se ha observado hemorragia en pacientes tratados con SUTENT (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo warfarina; acenocumarol) pueden ser monitorizados periódicamente mediante el recuento sanguíneo completo (plaquetas), los factores de coagulación (PT/INR) y un examen físico. **Embarazo y lactancia.** Embarazo. No hay estudios en mujeres embarazadas tratadas con SUTENT. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales. SUTENT no debe utilizarse durante el embarazo ni en mujeres que no estén utilizando métodos anticonceptivos adecuados a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. Si se utiliza el medicamento durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras recibe el medicamento, debe ser informada del daño potencial para el feto. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deben evitar quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con SUTENT. Conforme a los hallazgos no clínicos, la fertilidad de varones y mujeres podría estar comprometida por el tratamiento con SUTENT. **Lactancia.** Sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche en ratas. Se desconoce si sunitinib o su principal metabolito activo se excreta en la leche materna. Puesto que los fármacos se excretan con frecuencia en la leche materna y debido al potencial para producir reacciones adversas graves en los niños lactantes, las mujeres no deben dar el pecho mientras tomen SUTENT. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes de que pueden experimentar mareos durante el tratamiento con SUTENT. **Reacciones adversas.** Los acontecimientos adversos graves más importantes relacionados con el tratamiento asociados al tratamiento con SUTENT en pacientes con tumores sólidos fueron embolismo pulmonar (1%), trombotocitopenia (1%), hemorragia tumoral (0,9%), neutropenia febril (0,4%) e hipertensión (0,4%). Los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento (experimentados por al menos el 20% de los pacientes) de cualquier grado incluyeron: fatiga; trastornos gastrointestinales, como diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos; decoloración de la piel; disgeusia y anorexia. Fatiga, hipertensión y neutropenia fueron los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento, de intensidad máxima de Grado 3, más frecuentes, y el aumento de lipasa fue el acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento, de intensidad máxima de Grado 4, más frecuente en pacientes con tumores sólidos. Se produjo hepatitis y fallo hepático <1% de los pacientes y prolongación del intervalo QT en <0,1% (ver sección). Otros acontecimientos fatales distintos de los relacionados en la sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo* que se consideraron como posiblemente debidos al fármaco en estudio incluyeron fallo multiorgánico, isquemia aguda cerebral y muerte repentina por causa desconocida (un acontecimiento cada uno). Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento que se notificaron en >5% de los pacientes con tumores sólidos se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Trastornos cardíacos:	
Poco frecuentes:	Insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia ventricular izquierda
Raras:	Prolongación del intervalo QT, <i>torsade de pointes</i>
Trastornos gastrointestinales:	
Poco frecuentes:	Pancreatitis
Raras:	Perforación gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares:	
Poco frecuentes:	Insuficiencia hepática
Exploraciones complementarias:	
Frecuentes:	Tirotropina (TSH) elevada
Infecciones e infestaciones:	
Frecuencia no conocida:	Infecciones (con o sin neutropenia)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	
Frecuencia no conocida:	Miopatía y/o rhabdomiólisis

Infecciones e infestaciones: Se han notificado casos de infección grave (con o sin neutropenia), en algunos casos con desenlace fatal. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Se han notificado casos raros de miopatía y/o rhabdomiólisis, algunos con insuficiencia renal aguda. El tratamiento de pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular debe hacerse acuerdo a la práctica médica habitual. **Sobredosis.** No se han notificado casos de sobredosis aguda con SUTENT. No existe un antídoto específico para la sobredosis con SUTENT y el tratamiento de la misma deberá consistir en las medidas generales de soporte. En caso necesario, la eliminación del fármaco no absorbido se puede conseguir mediante emesis o lavado gástrico. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Contenido de la cápsula: manitol, croscarmelosa de sodio, povidona y estearato de magnesio. Cubierta naranja de la cápsula: gelatina, óxido de hierro rojo (E172) y dióxido de titanio (E171). Cubierta caramelo de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro negro (E172). Tinta de impresión: Shellac, propilenglicol, hidróxido de sodio, povidona y dióxido de titanio (E171). **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 2 años. **Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere ninguna precaución especial de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno, que contienen 30 cápsulas. **Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ - Reino Unido. **NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/06/347/001-003. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN.** 19 de julio de 2006. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Texto revisado en enero de 2008. **PRESENTACIONES Y PVP (IVA):** SUTENT 12,5 mg, 30 cápsulas: 1.372,70 €; SUTENT 25 mg, 30 cápsulas: 2.698,70 €; SUTENT 50 mg, 30 cápsulas: 5.350,70 €. **CONDICIONES DE INFORMACIÓN:** Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación reducida. *Consulte la Ficha Técnica completa antes de prescribir. Para información adicional, por favor, contacte con el Centro de Dispensación Médico-Farmacéutica de Pfizer en www.pfizer.es o llamando al 900 354 321.*

pacientes en tratamiento con sunitinib deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de hipotiroidismo. En los pacientes con signos y síntomas que sugieran hipotiroidismo se debe monitorizar la función tiroidea y se les debe tratar conforme a la práctica médica habitual. Se notificó hipotiroidismo como acontecimiento adverso en 7 pacientes (4%) a lo largo de los dos ensayos de CCRM resistente a citoquinas; y en nueve pacientes (2%) en el brazo de SUTENT y en un paciente (<1%) en el brazo de IFN- α en el estudio de pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada. Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la TSH en 4 pacientes (2%) de CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de aparición de hipotiroidismo a consecuencia del tratamiento. El hipotiroidismo adquirido con el tratamiento se observó en 8 pacientes de GIST (4%) en el brazo de SUTENT versus 1 (1%) en el brazo placebo. **Función pancreática y hepática.** Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en los pacientes con varios tumores sólidos que recibieron SUTENT. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en general, no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos. Raramente (<1%) se han observado casos de pancreatitis en pacientes que recibían SUTENT para GIST o CCRM. Se han notificado casos graves de acontecimientos hepato-biliares relacionados con SUTENT en pacientes con tumores sólidos; se observó insuficiencia hepática en <1% de estos pacientes. Si se presentan síntomas de pancreatitis o insuficiencia hepática, los pacientes deben suspender el tratamiento con SUTENT y se les debe proporcionar soporte médico adecuado. **Convulsiones.** En los estudios clínicos con SUTENT se han observado convulsiones en pacientes que presentaban evidencia radiológica de metástasis en el cerebro. Además, ha habido notificaciones raras (<1%) de sujetos que presentaban convulsiones y evidencia radiológica de síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior (SLRP). Ninguno de estos sujetos tuvo un desenlace fatal del acontecimiento. Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas relacionados con SLRP, tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, función mental alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deben ser controlados mediante atención médica, que incluya el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de SUTENT; tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultativo. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** **Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib:** La administración concomitante de malato de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del complejo [sunitinib+metabolito principal], respectivamente, tras la administración de una única dosis de malato de sunitinib en voluntarios sanos. La administración de SUTENT con otros inhibidores de la familia del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de SUTENT (ver sección *Posología y forma de administración*). **Fármacos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib:** La administración concomitante de malato de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del complejo [sunitinib+metabolito principal], respectivamente, tras la administración de una única dosis de malato de sunitinib en voluntarios sanos. La administración de SUTENT con otros inhibidores de la familia del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de SUTENT (ver sección *Posología y forma de administración*). **Fármacos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib:** La administración concomitante de malato de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del complejo [sunitinib+metabolito principal], respectivamente, tras la administración de una única dosis de malato de sunitinib en voluntarios sanos. La administración de SUTENT con otros inhibidores de la familia del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de SUTENT (ver sección *Posología y forma de administración*).

1. **NOMBRE DEL MEDICAMENTO.**  Yondelis® 0,25 mg o 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. 2. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada vial contiene 0,25 mg o 1 mg de trabectedina. 1 ml de solución reconstituida contiene 0,05 mg de trabectedina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. **FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo para concentrado para solución para perfusión. Polvo blanco o blanquecino. 4. **DATOS CLÍNICOS.** 4.1 **Indicaciones terapéuticas.** Yondelis® está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos en estado avanzado en los que haya fracasado el tratamiento con antirraucinas e ifostamidina, o bien que no sean candidatos a recibir dichos productos. La eficacia se basa fundamentalmente en datos de pacientes con liposarcoma o leiomiomasarcoma. 4.2 **Posología y forma de administración.** Yondelis® debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de quimioterapia. La dosis recomendada es de 1,5 mg/m² de superficie corporal, administrados mediante perfusión intravenosa durante un periodo de 24 horas, con un intervalo de tres semanas entre ciclos. Es muy recomendable la administración de este fármaco a través de una vía venosa central. 30 minutos antes de recibir Yondelis®, se deben administrar 20 mg de dexametasona por vía intravenosa. Se pueden administrar además otros antineoplásicos. Para permitir el tratamiento con Yondelis®, es necesario que se cumplan los siguientes criterios: - Recuento absoluto de neutrófilos (NAN) $\geq 1.500/mm^3$. - Recuento de plaquetas $\geq 100.000/mm^3$. - Bilirrubina \leq límite superior de la normalidad (LSN). - Fosfatasa alcalina $\leq 2,5$ LSN (si la elevación pudiera ser de origen óseo), se deben considerar las isoenzimas hepáticas 5-nucleotidasa o GGT). - Albumina ≥ 25 g/l. - ALT y AST $\leq 2,5$ x LSN. - Aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min. - Creatinina fosfoquinasa (CPK) $\leq 2,5$ LSN. - Hemoglobina ≥ 9 g/dl. Antes de repetir el tratamiento, deben cumplirse estos mismos criterios. En caso contrario, el tratamiento debe retrasarse un periodo máximo de 3 semanas hasta que se cumplan los criterios. Deben realizarse controles adicionales de los parámetros hematológicos bilirrubina, fosfatasa alcalina, aminotransferasa y CPK cada semana durante los 2 primeros ciclos, y en ciclos posteriores, deberán controlarse al menos una vez entre tratamientos. En todos los ciclos se administrará la misma dosis, siempre que no se observe toxicidad de grado 3-4 y que el paciente cumpla los criterios de repetición del tratamiento. **Ajuste de la dosis durante el tratamiento.** Antes de repetir el tratamiento, los pacientes deben cumplir los criterios basales ya definidos. En caso de que se produzca alguna de las siguientes acontecimientos en cualquier momento entre los ciclos, la dosis deberá reducirse a 1,2 mg/m² para los ciclos siguientes: - Neutropenia $< 500/mm^3$ de duración superior a 5 días o asociada con fiebre o infección. - Trombocitopenia $< 25.000/mm^3$. - Incremento de los valores de bilirrubina \geq LSN y/o fosfatasa alcalina $> 2,5$ x LSN. - Incremento de AST o ALT $> 2,5$ x LSN que no haya recuperado en el día 21. - Cualquier otro efecto adverso de grado 3 ó 4 (náuseas, vómitos, cansancio). Cuando una dosis se haya reducido por toxicidad, no se recomienda realizar un escalado de dosis en los ciclos siguientes. Si alguna de estas toxicidades reaparece en ciclos posteriores en un paciente que muestre un beneficio clínico, la dosis podrá reducirse hasta 1 mg/m². En caso de que fuera necesario seguir reduciendo la dosis, debe considerarse la suspensión del tratamiento. **Duración del tratamiento.** En los ensayos clínicos no hubo límites predefinidos en cuanto al n.º de ciclos administrados. El tratamiento continuó mientras persistió el beneficio clínico. No se han observado toxicidades acumuladas tras múltiples ciclos. **Poblaciones de pacientes especiales.** **Pacientes pediátricos.** No debe utilizarse en niños ni adolescentes. **Pacientes ancianos.** No se han realizado ensayos específicos en pacientes ancianos. No se recomienda ajustar la dosis en función únicamente de criterios de edad de forma rutinaria. **Pacientes con insuficiencia hepática.** No se han realizado ensayos con el régimen propuesto en pacientes con distensión hepática. Por tanto, no se dispone de datos para recomendar una dosis de inicio menor en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, se aconseja adoptar precauciones especiales, y puede que sea necesario ajustar las dosis. Los pacientes con niveles elevados de bilirrubina no deben ser tratados con Yondelis®. **Pacientes con insuficiencia renal.** No debe utilizarse si el aclaramiento de creatinina < 30 ml/min; no se recomienda realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. 4.3 **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a trabectedina o a alguno de los excipientes. - Infección concurrente grave o controlada. - Lactancia. - Tratamiento combinado con la vacuna de la fiebre amarilla.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Insuficiencia hepática.** Es probable que la insuficiencia hepática aumente la exposición sistémica a la trabectedina y se incremente el riesgo de hepatotoxicidad. Los pacientes con hepatopatías clínicamente relevantes deben someterse a una monitorización estrecha para, en caso necesario, realizar un ajuste de la dosis. Los pacientes con niveles elevados de bilirrubina no deben recibir trabectedina. **Insuficiencia renal.** El aclaramiento de creatinina debe monitorizarse antes y durante el tratamiento. No se debe utilizar trabectedina en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min. **Neutropenia y trombocitopenia.** Se han notificado con frecuencia casos de neutropenia y trombocitopenia de grado 3 ó 4. Se deben realizar hemogramas completos, antes de iniciar el tratamiento, cada semana durante los dos primeros ciclos de tratamiento y, posteriormente, al menos una vez entre ciclos. Los pacientes que presenten fiebre deben consultar al médico de inmediato. **Náuseas y vómitos.** Todos los pacientes deberán recibir profilaxis antiemética con dexametasona. **Rabdomiolisis y elevaciones graves de la CPK.** > 10 x LSN. No se debe utilizar trabectedina en pacientes con CPK $> 2,5$ LSN. Raramente se han notificado casos de rabdomiolisis que generalmente se asocian con mieloitoxia, anomalías graves de la prueba de función hepática y/o insuficiencia renal. Por tanto, cuando un paciente pueda experimentar alguna de estas toxicidades se deben monitorizar estrechamente los niveles de CPK. Como se ha indicado anteriormente, si se presentara rabdomiolisis, se deben establecer de inmediato medidas de apoyo como hidratación parenteral, alcalinización de la orina y diálisis. Asimismo, debe interrumpirse el tratamiento con Yondelis® hasta que el paciente se recupere por completo. Se deben tomar medidas de precaución si se administran de forma concomitante trabectedina junto con otros medicamentos asociados con rabdomiolisis (p. ej., estatinas), ya que puede incrementar el riesgo de rabdomiolisis. **Anomalías en las pruebas de la función hepática.** En la mayoría de los pacientes se han notificado incrementos agudos reversibles de AST y ALT. Yondelis® no debe utilizarse en pacientes con niveles elevados de bilirrubina. Los pacientes con incrementos de los niveles de AST, ALT y fosfatasa alcalina entre ciclos pueden necesitar una reducción de la dosis. **Reacciones en el punto de inyección.** Es muy recomendable que la administración se realice a través de una vía venosa central. Cuando se administra trabectedina a través de una vía venosa periférica, los pacientes pueden presentar una reacción potencialmente grave en el lugar de inyección. **Otros.** Debe evitarse la administración concomitante con inhibidores potentes de la enzima CYP3A4. Si esto no es posible, se requiere una monitorización estrecha de las toxicidades, y deberá considerarse la posibilidad de reducir de la dosis de trabectedina. Precaución si se administran medicamentos asociados con hepatotoxicidad de forma concomitante, ya que se puede incrementar el riesgo de hepatotoxicidad. El uso concomitante de trabectedina y fenitoína puede reducir la absorción de esta última y producir una exacerbación de las convulsiones. No se recomienda la combinación de trabectedina ni con fenitoína ni con vacunas que contengan microorganismos vivos atenuados. Está específicamente contraindicada la administración de trabectedina junto con la vacuna de la fiebre amarilla. Debe evitarse el uso concomitante de trabectedina con alcohol. Los varones y las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Además, las mujeres deben mantener las medidas anticonceptivas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento mientras que los varones deben prolongar estas medidas hasta 5 meses después del tratamiento. Asimismo, si se produce un embarazo, se debe informar al médico de inmediato. 4.5 **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** **Efecto de otras sustancias sobre la trabectedina.** No se han realizado estudios de interacciones *in vivo*. La trabectedina se metaboliza principalmente a través del CYP3A4, por lo que la coadministración de sustancias que inhiben esta isoenzima, tales como ketozolazol, fluconazol, ritonavir o claritromicina, podría disminuir el metabolismo e incrementar las concentraciones de trabectedina. En el caso de que estas combinaciones fueran necesarias, se requeriría un control estrecho de las toxicidades (ver sección 4.4). Asimismo, la coadministración con inductores potentes de esta enzima (p. ej., ritonavir, fenobarbital, hipérico o hierba de San Juan) puede disminuir la exposición sistémica a la trabectedina. Durante el tratamiento con trabectedina debe evitarse el consumo de alcohol, debido a la hepatotoxicidad del medicamento. Los datos preclínicos han demostrado que la trabectedina es un sustrato de la P-gp. La administración concomitante de inhibidores de la P-gp, por ejemplo clozapina y verapamil, puede alterar la distribución de la trabectedina y/o su eliminación. Todavía no se ha establecido la relevancia de esta interacción, por ejemplo, en cuanto a la toxicidad para el SNC. En estas situaciones deberán tomarse medidas de precaución. 4.6 **Embarazo y lactancia.** **Embarazo.** No se dispone de datos clínicos suficientes sobre exposición a este medicamento durante el embarazo. No obstante, dado su mecanismo de acción, la trabectedina puede producir defectos congénitos graves cuando se administra durante el embarazo. La trabectedina no debe utilizarse durante el embarazo salvo que fuera claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, se informará al paciente del posible riesgo para el feto y se monitorizará estrechamente. Si se administra trabectedina al final del embarazo, deberán monitorizarse cuidadosamente las posibles reacciones adversas en los neonatos. **Fertilidad.** Tanto los varones como las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con Yondelis®. Además, las mujeres deben mantener las medidas anticonceptivas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento mientras que los varones deben prolongar estas medidas hasta 5 meses después del tratamiento. Asimismo, si se produce un embarazo, se debe informar al médico de inmediato. La trabectedina puede tener efectos genotóxicos. Puesto que existe la posibilidad de que el tratamiento con Yondelis® produzca infertilidad irreversible, antes del tratamiento se debe proporcionar asesoramiento a los pacientes sobre la conservación de esperma. Si durante el tratamiento se produce un embarazo, deberá considerarse la posibilidad de proporcionar asesoramiento genético. El asesoramiento genético también está recomendado para aquellos pacientes que deseen tener hijos después del tratamiento. **Lactancia.** Se desconoce si la trabectedina se excreta en la leche humana. La lactancia está contraindicada durante el tratamiento y durante los 3 meses después de la finalización del mismo. 4.7 **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se ha notificado la aparición de cansancio y ataxia en pacientes en tratamiento con trabectedina. Los pacientes que experimenten cualquiera de estas reacciones durante el tratamiento no deben conducir ni utilizar máquinas. 4.8 **Reacciones adversas.** Salvo que se indique lo contrario, el perfil de seguridad de Yondelis® mostrado a continuación está basado en la evaluación de los datos obtenidos de 569 pacientes incluidos en ensayos clínicos y tratados hasta abril de 2007 con la pauta posológica recomendada para el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluidos sarcoma de tejidos blandos, cáncer de mama, osteosarcoma, cáncer de ovario, GIST, melanoma y carcinoma renal. Cabe esperar que aproximadamente el 91 % de los pacientes presente reacciones adversas de cualquier grado. Cabe esperar que aproximadamente el 40 % de los pacientes presente reacciones adversas de una intensidad de grado 3 ó 4. Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado de intensidad fueron náuseas, fatiga, vómitos, anorexia, neutropenia e incrementos en los niveles de AST/ALT. Se han producido reacciones adversas mortales en el 1,9 % de los pacientes. Con frecuencia, estas reacciones mortales fueron el resultado de una combinación de efectos adversos, entre los que se incluyen pancitopenia, neutropenia febril, en algunos casos con sepsis, afectación hepática, insuficiencia renal y rabdomiolisis. **Reacciones adversas.** Las reacciones adversas que se indican a continuación se clasifican como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). La siguiente tabla muestra las reacciones adversas comunicadas en ≥ 1 % de los pacientes de acuerdo con el sistema de clasificación de órganos MEDDRA. Para proporcionar frecuencias se han utilizado tanto las reacciones adversas como los valores de laboratorio. Los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia. **Reacciones adversas más frecuentes.** **Trastornos hematológicos y del sistema linfático.** **Neutropenia:** En el 77 % de los pacientes. En el 26 % y el 24 % de los pacientes se produjo neutropenia de grado 3 y grado 4, respectivamente. El análisis por ciclos mostró que la neutropenia de grados 3 y 4 se produjo en aproximadamente el 19 % y 8 % de los ciclos respectivamente. Se produjo neutropenia febril en el 2 % y en < 1 % de los ciclos. La neutropenia siguió un patrón predecible de inicio rápido y reversibilidad, y rara vez se observó asociada con fiebre o infección. **Trombocitopenia:** en el 1 % y el 2 % de los pacientes se produjo trombocitopenia de grado 3 y grado 4, respectivamente. El análisis por ciclos mostró que la trombocitopenia de grados 3 y 4 se produjo en aproximadamente el 3 % y < 1 % de los ciclos, respectivamente. En < 1 % de los pacientes aparecieron reacciones hemorrágicas asociadas con trombocitopenia. **Anemia:** en el 93 % de los pacientes se produjo anemia, aunque el 46 % de estos pacientes ya la presentaban en el momento basal. En el 10 % y el 3 % de los pacientes se produjo anemia de grados 3 y 4, respectivamente. El análisis por ciclos mostró que la anemia de grados 3 y 4 se produjo en aproximadamente el 3 % y el 1 % de los ciclos, respectivamente. **Trastornos hepatobiliares.** **Incrementos de los niveles de AST/ALT:** incrementos transitorios de grado 3 de AST y ALT en el 38 % y el 44 % de los pacientes. Asimismo, se observaron elevaciones de grado 4 de dichas enzimas en el 3 % y el 7 %, respectivamente. El tiempo medio para alcanzar los valores máximos fue de 5 días tanto para la AST como para la ALT. En los días 14-15 de tratamiento, la mayoría de los casos habían disminuido hasta el grado 1 o se habían resuelto (ver sección 4.4). Los incrementos de grado 3 de AST y ALT se produjeron en el 12 % y el 20 % de los ciclos, respectivamente. Las elevaciones de grado 4 de AST y ALT se produjeron en el 1 % y el 2 % de los ciclos, respectivamente. La mayoría de las elevaciones de las transaminasas mejoraron hasta el grado 1 o a los niveles pre-tratamiento en un plazo máximo de 15 días, y en menos del 2 % de los ciclos se observaron tiempos de recuperación que superaron los 25 días. Los incrementos de ALT y AST no siguieron un patrón acumulativo, sino que mostraron una tendencia hacia elevaciones menos acusadas en el tiempo. **Hiperbilirrubinemia:** en el 23 % de los pacientes se observaron incrementos de la bilirrubina de grado 1 a grado 2. En el 1 % de los pacientes se produjo hiperbilirrubinemia de grado 3. Los valores máximos de bilirrubina aparecieron aproximadamente una semana después de iniciar el tratamiento y se resolvieron en aproximadamente dos semanas después de su aparición. **Las manifestaciones clínicas de lesiones hepáticas graves fueron poco frecuentes, con una incidencia inferior al 1 % de los signos y síntomas individuales, entre los que se incluyen ictericia, hepatomegalia o dolor hepático. La mortalidad por lesión hepática se produjo en menos del 1 % de los pacientes. Otras reacciones adversas:** Náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento: se notificaron casos de náuseas y vómitos en el 63 % y el 38,5 % de los pacientes, respectivamente. En el 6 % y el 6,5 % de los pacientes se notificaron náuseas y vómitos de grado 3-4, respectivamente. En menos del 1 % de los pacientes se notificó diarrea y estreñimiento de grado 3-4. **Estomatitis:** en menos del 1 % de los pacientes se notificó mucositis de grado 3-4. **Cansancio/astenia:** en el 9 % y el 1 % de los pacientes se produjo fatiga/astenia de grado 3-4. **Anorexia:** en menos del 1 % de los pacientes se notificó anorexia de grado 3-4. **Elevaciones de CPK y rabdomiolisis:** en el 26 % de los pacientes se observaron elevaciones de los niveles de CPK de cualquier grado. En el 4 % de los pacientes se observaron incrementos de los niveles de CPK de grado 3 ó 4. En menos del 1 % de los pacientes se notificaron incrementos de los niveles de CPK asociados con rabdomiolisis. **Disnea:** en el 2 % de los pacientes se produjo disnea de grado 3-4 relacionada con el uso de trabectedina. **Alcopecia:** se notificó alopecia en alrededor del 3 % de todos los pacientes; en la mayor parte de ellos la alopecia fue de grado 1. 4.9 **Sobredosis.** Se dispone de pocos datos sobre los efectos de una sobredosis de trabectedina. Las principales toxicidades previstas son de naturaleza gastrointestinal, supresión de médula ósea y hepática. En la actualidad, no se dispone de un antídoto específico para la trabectedina. En caso de sobredosis, se monitorizará estrechamente a los pacientes y se instaurarán medidas de apoyo sintomático cuando sea necesario. 5. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** 5.1 **Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, código ATC: L01CX01. **Mecanismo de acción.** La trabectedina se une al suero menor del ADN, haciendo que la hélice se doble hacia el suero mayor. Esta unión al ADN desencadena una cascada de acontecimientos que afectan a varios factores de transcripción, proteínas de unión al ADN y vías de reparación del ADN, lo que produce una perturbación del ciclo celular. Se ha demostrado que la trabectedina ejerce actividad antiproliferativa *in vitro* e *in vivo* contra un amplio rango de estirpes de células tumorales humanas y murinas experimentales, incluidas neoplasias malignas tales como sarcoma, cáncer de mama, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer de ovario y melanoma. **Eficacia clínica.** La eficacia y seguridad de la trabectedina se basa en un ensayo aleatorizado realizado en pacientes con liposarcoma o leiomiomasarcoma metastásico o localmente avanzado, en los que la enfermedad ha progresado o reidificado después del tratamiento con al menos antirraucinas e ifostamidina. En este ensayo se administró a los pacientes una dosis de 1,5 mg/m² de trabectedina mediante una perfusión intravenosa de 24 horas de duración cada 3 semanas o, alternativamente, se les administró una dosis semanal de 0,58 mg/m² en forma de perfusión intravenosa de 3 horas de duración durante 3 semanas de un ciclo de 4 semanas. El análisis estadístico en el protocolo para el tiempo hasta la progresión tumoral (TPP) mostró una reducción del 26,6 % del riesgo relativo de progresión para pacientes tratados en el grupo de perfusión durante 24 h o 3 semanas (HR = 0,734 [IC: 0,554-0,974]). Las medianas del TPP fueron 3,7 meses (IC: 2,1-5,4 m) en el grupo que recibió la perfusión 24 h o 3 semanas, y de 2,3 meses (IC: 2,0-3,5 m) en el grupo tratado con perfusión durante 3 h semanal (p = 0,0302). No se detectaron diferencias significativas en la supervivencia global (OS). La mediana de OS con el régimen de perfusión 24 h o 3 semanas fue de 13,9 meses (IC: 12,5-18,6) y el 60,2 % de los pacientes estaban vivos al año (IC: 52,0 %-68,5%). Se dispone de datos adicionales de eficacia procedentes de 3 ensayos de fase II controlados (de brazo único) con poblaciones similares tratadas con la misma pauta. En estos ensayos se evaluaron un total de 100 pacientes con tipo I leiomiomasarcoma y 83 pacientes con otros tipos de sarcoma. Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". Esta modalidad de autorización significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará nuevamente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario. 5.2 **Propiedades farmacocinéticas.** La exposición sistémica tras una administración en forma de perfusión intravenosa a velocidad constante durante 24 horas es proporcional a la dosis administrada en un rango de dosis de hasta 1,8 mg/m², incluida. El perfil farmacocinético de la trabectedina es acorde con un modelo de distribución multicompartmental. Tras la administración intravenosa, se ha demostrado que la trabectedina posee un volumen aparente de distribución elevado, acorde con una unión elevada a proteínas plasmáticas y tisulares (el 94%-96% de la trabectedina en plasma está unida a proteínas). El volumen de distribución en equilibrio de la trabectedina en humanos supera el valor de 5.000 L. La isoenzima P450 3A4 del citocromo P450 responsable mayoritariamente del metabolismo oxidativo de la trabectedina a concentraciones clínicamente relevantes. Otros enzimas del P450 pueden contribuir al metabolismo. La trabectedina no induce ni inhibe las principales enzimas del citocromo P450. La eliminación renal de la trabectedina inalterada en humanos es baja (menos del 1 %). La semivida terminal es larga (valor en la población de la fase de eliminación terminal: 180 h). Tras la administración de una dosis de trabectedina marcada radiactivamente a pacientes con cáncer, la media de la recuperación de la radioactividad total en heces (SD) es del 58 % (17 %) y la media de la recuperación en orina (SD) es del 5,8 % (1,73 %). Basándose en la estimación poblacional del aclaramiento plasmático de la trabectedina (31,5 l/h) y la proporción sangre/plasma (0,89), el aclaramiento de trabectedina en sangre total es de aproximadamente 35 l/h. Este valor es alrededor de la mitad de la velocidad del flujo sanguíneo hepático humano. Por tanto, el índice de extracción de la trabectedina se puede considerar moderado. La variabilidad inter-individual de la estimación poblacional del aclaramiento plasmático de trabectedina fue del 51 %, y la variabilidad intraindividual fue del 28 %. **Poblaciones especiales.** Un análisis de farmacocinética poblacional indicó que ni la edad (19-83 años) ni el sexo afectan al aclaramiento plasmático de la trabectedina. No se han estudiado los efectos de la raza ni la etnia sobre la farmacocinética de la trabectedina. **Insuficiencia renal.** En los pacientes incluidos en los ensayos clínicos, no se observó que la función renal de los pacientes, medida mediante el aclaramiento de creatinina en un rango de valores = (34,4 ml/min), tuviese una influencia relevante sobre la farmacocinética de la trabectedina. No se dispone de datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 34,4 ml/min. La baja recuperación (< 9 % en todos los pacientes estudiados) de la radioactividad total en orina después de una dosis única de trabectedina marcada con ¹⁴C indica que la insuficiencia renal afecta poco a la eliminación del fármaco o sus metabolitos. **Insuficiencia hepática.** Aunque los análisis poblacionales no mostraron relación entre las concentraciones de enzimas hepáticas en suero y el aclaramiento plasmático de trabectedina, en pacientes con insuficiencia hepática puede aumentar la exposición sistémica a este fármaco, por lo que debe garantizarse una monitorización estrecha de la toxicidad. 5.3 **Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos preclínicos indican que la trabectedina posee un efecto limitado sobre los sistemas cardiovascular, respiratorio y nervioso central a exposiciones por debajo del intervalo clínico terapéutico en términos de AUC. Los efectos de la trabectedina sobre la función cardiovascular y respiratoria se han investigado mediante estudios *in vivo* (en monos Cynomolgus anestesiados). Se seleccionó un régimen de infusión de 1 hora para alcanzar niveles máximos en plasma (valores de C_{max}) del orden de los observados en la práctica clínica. Los niveles plasmáticos de trabectedina alcanzados fueron 10,6 \pm 5,4 (C_{max}), superiores a los obtenidos en los pacientes después de la infusión de 1.500 μ g/m² durante 24 h (C_{max} de 1,8 \pm 1,1 ng/ml) y similares a los alcanzados después de la administración de la misma dosis mediante perfusión de 3 horas (C_{max} de 10,8 \pm 3,7 mg/ml). La mielosupresión y la hepatotoxicidad fueron los principales efectos tóxicos detectados con trabectedina. Los hallazgos observados incluyeron toxicidad hematopoyética (leucopenia grave, anemia y depleción linfática) y de médula ósea, así como incrementos en las pruebas de función pulmonar, degeneración hepatocelular, necrosis del epitelio intestinal y reacciones locales graves en el lugar de inyección. Se detectaron hallazgos toxicológicos renales en estudios de toxicidad en múltiples ciclos realizados con monos. Estas observaciones fueron secundarias a una reacción local grave en el lugar de administración y, por tanto, no se pueden atribuir con seguridad al uso de trabectedina, no obstante, hay que ser prudente a la hora de interpretar estas hallazgos renales, y no se puede excluir la toxicidad relacionada con el tratamiento. La trabectedina es genotóxica tanto *in vitro* como *in vivo*. No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo. No se han realizado estudios de fertilidad con trabectedina, sin embargo, en los estudios de toxicidad a dosis repetidas se ha observado un número limitado de cambios histopatológicos en las gónadas. Dada la naturaleza del compuesto (citotóxico y mutagénico), es probable que afecte a la capacidad de reproducción. 6. **DATOS FARMACÉUTICOS.** 6.1 **Lista de excipientes.** Sacarosa. Dihidrogenotato de potasio. Ácido fólico. Hidróxido de potasio. 6.2 **Incompatibilidades.** Yondelis® no se debe mezclar ni diluir con otros fármacos, a excepción de los mencionados en la sección 6.6. 6.3 **Periodo de validez.** Viales sin abrir: 36 meses. Después de la reconstitución, se ha demostrado una estabilidad química y física de 30 horas hasta 25°C. Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida deberá diluirse y usarse inmediatamente. Si no se diluye y utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes del uso del producto reconstituido son responsabilidad del usuario, y habitualmente no deberán ser superiores a 24 horas 2°C - 8°C, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas. Tras la dilución, se ha demostrado estabilidad química y física durante 30 horas hasta 25°C. 6.4 **Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (2°C - 8°C). Para las condiciones de conservación del producto reconstituido y diluido, ver sección 6.3. 6.5 **Naturaleza y contenido del envase.** Yondelis® se suministra en un vial de vidrio incoloro de tipo I con un cierre de goma de bromobutilo sellado con una cápsula de aluminio de tipo flip-off. Cada vial contiene 0,25 mg o 1 mg de trabectedina. Cada envase contiene un vial. 6.6 **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** **Preparación para perfusión intravenosa.** Deben utilizarse las técnicas de asepsia adecuadas. Yondelis® debe reconstituirse y diluirse antes de la perfusión. Cada vial con 0,25 mg se reconstituye con 5 ml de agua estéril para preparaciones inyectables. Cada vial con 1 mg se reconstituye con 20 ml de agua estéril para preparaciones inyectables. Las soluciones obtenidas poseen una concentración de 0,05 mg/ml y están destinadas aun solo uso. **Instrucciones para la reconstitución.** Debe utilizarse una jeringa para inyectar 5 ml de agua estéril para preparaciones inyectables en el vial. Agitar el vial hasta que el fármaco se disuelva completamente. La solución reconstituida es transparente, incolora o ligeramente amarillenta sin partículas visibles. Esta solución reconstituida contiene 0,05 mg/ml de trabectedina. Requiere diluciones posteriores y está indicada para un solo uso. **Instrucciones para la dilución.** La solución reconstituida debe diluirse con una solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o con una solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión. El volumen necesario se calcula del siguiente modo:

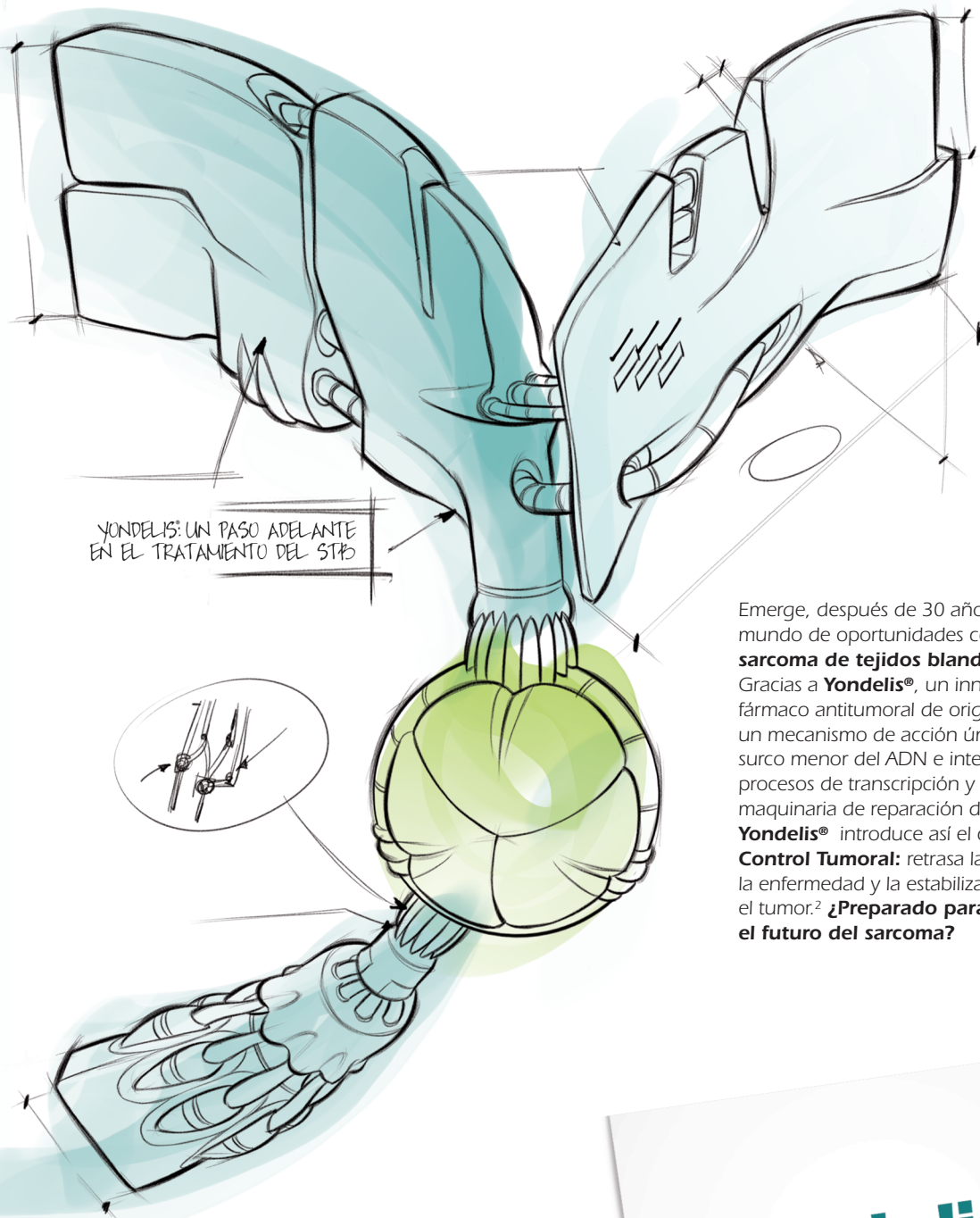
$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{SC (mg)} \times \text{dosis individual (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

Se debe extraer del vial la cantidad de solución adecuada y añadirla a una bolsa de perfusión que contenga = 500 ml de diluyente (solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión) si la administración se va a realizar a través de una vía venosa central. Si no se puede utilizar una vía venosa central y hay que recurrir a una vía venosa periférica, la solución reconstituida debe añadirse a una bolsa de perfusión que contenga ≥ 1.000 ml de diluyente (solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión). Antes de la administración se realizará una inspección visual de las soluciones parenterales para detectar la posible presencia de partículas. La solución para perfusión preparada deberá administrarse de inmediato. **Instrucciones de manipulación y eliminación.** Yondelis®

es un medicamento antineoplásico citotóxico y debe manipularse con precaución. Deben seguirse los procedimientos para una adecuada manipulación y eliminación de los medicamentos citotóxicos. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales para medicamentos citotóxicos. No se han observado incompatibilidades entre Yondelis® y las bolsas y los tubos de poliolefino de vinilo (PVC) y poliolefino (PE) ni con los sistemas de acceso vascular implantables de titanio. 7. **TÍTULO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Pharma Mar, S.A. Avda. de los Reyes 1, Polígono Industrial La Milla. 28770 Colmenar Viejo (Madrid), España. 8. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Yondelis® 0,25mg EUJ1071417001; Yondelis® 1mg EUJ1071417002. 9. **PRESENTACIONES Y PRECIOS.** Yondelis® 0,25 mg, C.N. 659927.3. PVL 530 €; Yondelis® 1 mg, C.N. 659928.0. PVL 1.994 €. 10. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Uso hospitalario. 11. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 17-Septiembre-2007. 12. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Marzo 2008.

BIBLIOGRAFÍA. 1. Carter NJ, et al. Trabectedin. A review of its use in the management of soft tissue sarcoma and ovarian cancer. Drugs 2007; 67(15): 2257-2276. 2. Morgan JA, et al. Randomized phase II study of trabectedin in patients with liposarcoma and leiomyosarcoma after failure of prior anthracycline and ifosfamide. J Clin Oncol 2007; 25(16S): Abstract 10600.

POR FIN, EMERGE UNA NUEVA CLASE TERAPÉUTICA
▲ **YONDELIS[®]** (trabectedina) REDISEÑA
EL FUTURO DEL SARCOMA
DE TEJIDOS BLANDOS AVANZADO



YONDELIS: UN PASO ADELANTE
EN EL TRATAMIENTO DEL STB

Emerge, después de 30 años, un nuevo mundo de oportunidades contra el **sarcoma de tejidos blandos** avanzado. Gracias a **Yondelis[®]**, un innovador fármaco antitumoral de origen marino con un mecanismo de acción único. Se une al surco menor del ADN e interfiere con los procesos de transcripción y con la maquinaria de reparación del ADN.¹ **Yondelis[®]** introduce así el concepto de **Control Tumoral**: retrasa la progresión de la enfermedad y la estabiliza controlando el tumor.² **¿Preparado para rediseñar el futuro del sarcoma?**

www.yondelis.com

Yondelis[®] está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos en estadio avanzado en los que haya fracasado el tratamiento con antraciclinas e ifosfamida, o bien que no sean candidatos a recibir dichos productos.

Ficha Técnica completa al dorso.

Pharma
Mar
Grupo Zeltia

Yondelis[®]
trabectedina
Control de la enfermedad

DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO: Actiq 200 microgramos comprimidos para chupar con aplicador bucofaringeo integrado. Actiq 400 microgramos comprimidos para chupar con aplicador bucofaringeo integrado. Actiq 600 microgramos comprimidos para chupar con aplicador bucofaringeo integrado. Actiq 800 microgramos comprimidos para chupar con aplicador bucofaringeo integrado. Actiq 1200 microgramos comprimidos para chupar con aplicador bucofaringeo integrado. Actiq 1600 microgramos comprimidos para chupar con aplicador bucofaringeo integrado. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Un comprimido contiene: Actiq 200 microgramos: 200 microgramos de fentanilo equivalente a 314,2 microgramos de citrato de fentanilo. Actiq 400 microgramos: 400 microgramos de fentanilo equivalente a 628,4 microgramos de citrato de fentanilo. Actiq 600 microgramos: 600 microgramos de fentanilo equivalente a 942,6 microgramos de citrato de fentanilo. Actiq 800 microgramos: 800 microgramos de fentanilo equivalente a 1.256,8 microgramos de citrato de fentanilo. Actiq 1200 microgramos: 1200 microgramos de fentanilo equivalente a 1.885,2 microgramos de citrato de fentanilo. Actiq 1600 microgramos: 1600 microgramos de fentanilo equivalente a 2.513,6 microgramos de citrato de fentanilo. Ver lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido para chupar con aplicador bucofaringeo integrado. Actiq está formulado como una matriz farmacéutica de polvo comprimido de color blanco a blanquecino, unido con una goma comestible a un aplicador de plástico radiopaco resistente a la rotura, en el que figura la concentración de dosificación. **DATOS CLÍNICOS:** **Indicaciones terapéuticas:** Actiq está indicado para el tratamiento de dolor irruptivo en pacientes que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opiáceos para dolor crónico en cáncer. El dolor irruptivo es una exacerbación transitoria de dolor que se produce sobre una base de dolor persistente controlado por otros medios. **Posología y forma de administración:** Con el fin de minimizar los riesgos de efectos adversos relacionados con los opiáceos y para establecer una dosis "satisfactoria", es indispensable que los profesionales sanitarios lleven un control riguroso de los pacientes durante el proceso de titulación o ajuste de la dosis. Las unidades de Actiq no usadas que el paciente ya no necesita deben desecharse adecuadamente. Debe recordarse a los pacientes la necesidad de mantener Actiq en un lugar fuera del alcance y de la vista de los niños. **Forma de administración:** Actiq está destinado para la administración bucofaringea y, por tanto, debe colocarse en la boca contra la mejilla y desplazarse por la boca con la ayuda del aplicador, de modo que se aumente al máximo la zona mucosa expuesta al producto. La unidad de Actiq debe chuparse, procurando tragar lo mínimo posible, y no masticarse, ya que la absorción del fentanilo por la mucosa oral es rápida en comparación con la absorción sistémica por vía gastrointestinal. En pacientes con sequedad de boca, se puede utilizar agua para humedecer la mucosa oral. La unidad de Actiq debe consumirse en el transcurso de 15 minutos. Si se manifiestan signos de efectos opiáceos excesivos antes de consumir totalmente la unidad de Actiq, ésta debe retirarse inmediatamente y debe plantearse la reducción de las dosificaciones posteriores. **Titulación o Ajuste de la dosis y terapia de mantenimiento:** Actiq debe ajustarse de forma individual hasta obtener una dosis eficaz que proporcione la analgesia adecuada y que minimice los efectos adversos. En los ensayos clínicos, la dosis satisfactoria de Actiq para el dolor irruptivo no se predijo a partir de la dosis diaria de mantenimiento de opiáceos. a) Titulación o Ajuste de la dosis: Antes de proceder a la titulación de la dosis del paciente con Actiq, se presupone que el dolor persistente subyacente está controlado con el uso de terapia con opiáceos y que, en general, el paciente no padece más de 4 episodios de dolor irruptivo al día. La dosis inicial de Actiq debe ser de 200 microgramos, con aumento de la dosis según sea necesario dentro del rango de concentraciones de dosificación disponibles (200, 400, 600, 800, 1200 y 1600 microgramos). Debe llevarse un control riguroso del paciente hasta que se llegue a una dosis que ofrezca la analgesia adecuada con unos efectos secundarios aceptables utilizando una sola unidad de dosis por episodio de dolor irruptivo. Así se define la dosis eficaz. Durante la titulación de la dosis, si no se obtiene una analgesia adecuada dentro de los 15 minutos siguientes después del consumo completo de una sola unidad de Actiq, el paciente podrá consumir una segunda unidad de Actiq de la misma concentración. No deben utilizarse más de dos unidades de Actiq para tratar un solo episodio de dolor. Con la dosis de 1600 microgramos, sólo es probable que se necesite una segunda dosis en una minoría de pacientes. Si para tratar episodios consecutivos de dolor irruptivo se precisa más de una unidad de dosificación por episodio, se debe considerar el aumento de la dosis hasta la siguiente concentración disponible. b) Mantenimiento: Una vez determinada la dosis eficaz (es decir, aquella que, en términos medios, permita tratar con eficacia un episodio con una sola unidad), debe mantenerse dicha dosis y limitar el consumo a un máximo de cuatro unidades de Actiq al día. El profesional sanitario deberá llevar un control del paciente para garantizar que no se exceda el consumo máximo de cuatro unidades de Actiq al día. c) Reajuste de la dosis: Si se manifiestan más de cuatro episodios de dolor irruptivo al día durante un período de más de cuatro días consecutivos, se debe volver a calcular la dosis del opiáceo de acción prolongada utilizado para el dolor persistente. Si se aumenta la dosis del opiáceo de acción prolongada, puede que sea preciso revisar la dosis de Actiq para tratar el dolor irruptivo. Cualquier reajuste de dosis de cualquier analgésico debe ser supervisado obligatoriamente por un profesional sanitario. **Suspensión del tratamiento:** En general, en pacientes que continúan con una terapia con opiáceos crónica para el dolor persistente, el tratamiento con Actiq puede suspenderse inmediatamente si deja de ser necesario para el dolor irruptivo. En pacientes en los que sea necesario suspender toda terapia con opiáceos, debe tenerse en cuenta la dosis de Actiq a la hora de estudiar una disminución gradual de la dosis de opiáceos para descartar la posibilidad de efectos repentinos de abstinencia. **Uso en niños:** No se ha establecido la posología adecuada ni la seguridad de Actiq en niños y adolescentes. **Uso en ancianos:** Se ha constatado que los pacientes ancianos son más sensibles a los efectos del fentanilo administrado por vía intravenosa. Por lo tanto, la titulación de la dosis debe abordarse con especial precaución. En el anciano, la eliminación de fentanilo es más lenta y la vida media de eliminación terminal es mayor, lo cual puede producir una acumulación del principio activo y un mayor riesgo de efectos indeseables. No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales con Actiq en ancianos. No obstante, se ha observado en los ensayos clínicos que los pacientes mayores de 65 años necesitan dosis más bajas de Actiq para lograr un alivio eficaz del dolor irruptivo. **Uso en grupos específicos de población:** Debe tenerse especial cuidado durante el proceso de titulación en pacientes con disfunción renal o hepática. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida al fentanilo o a cualquiera de los excipientes. Empleo simultáneo de inhibidores de monoamina-oxidasa (MAO), o tras 2 semanas después de cesar el empleo de los inhibidores MAO. Depresión respiratoria grave o enfermedad pulmonar obstructiva grave. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Es importante que el tratamiento con opiáceos de acción prolongada utilizados para tratar el dolor persistente del paciente haya sido establecido antes de iniciar la terapia de Actiq. Con la administración repetida de opiáceos como el fentanilo, se puede desarrollar tolerancia o dependencia física y/o psicológica. Sin embargo, raramente se produce adicción yotrogénica por el uso terapéutico de opiáceos. Como con todos los opiáceos, hay riesgo de depresión respiratoria clínicamente significativa asociada al uso de Actiq. Debe prestarse especial atención durante el ajuste de la dosis de Actiq en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica no severa u otros trastornos médicos que les predispongan a una depresión respiratoria, ya que incluso las dosis normalmente terapéuticas de Actiq pueden reducir el impulso respiratorio hasta provocar insuficiencia respiratoria. El medicamento no debe administrarse a pacientes que nunca hayan recibido opiáceos, debido a que se incrementa el riesgo de depresión respiratoria y no se ha determinado todavía la dosis apropiada en esta población de pacientes. Actiq debe administrarse sólo con precaución extrema en pacientes que puedan ser especialmente sensibles a los efectos neurológicos de la retención de CO₂, como aquellos con un aumento constatado de la presión intracraneal o con alteración del estado de conciencia. Los opiáceos pueden enmascarar la evolución clínica de un paciente con lesiones en la cabeza y sólo deben utilizarse si están clínicamente justificados. El fentanilo intravenoso puede provocar bradicardia, por lo que Actiq debe utilizarse con precaución en pacientes con bradiarritmias. Además, Actiq debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal. No se ha valorado la influencia de la lesión hepática o renal sobre la farmacocinética del medicamento, sin embargo, cuando se administra por vía intravenosa se ha comprobado que el aclaramiento del fentanilo está alterado en las enfermedades hepática y renal debido a la alteración del aclaramiento metabólico y de las proteínas plasmáticas. Después de la administración de Actiq, la función hepática y renal alteradas pueden ambas incrementar la biodisponibilidad del fentanilo tragado y disminuir sus aclaramiento sistémico, lo cual podría conducir a un aumento y prolongación de los efectos opiáceos. Así pues, debe prestarse especial cuidado durante el proceso de titulación de dosis en pacientes con enfermedad hepática o renal moderada o grave. Se deberían tomar precauciones especiales en pacientes con hipovolemia e hipertensión. Se debería advertir a los pacientes diabéticos que el medicamento contiene dextratos (los dextratos están compuestos de un 93% de monohidrato de dextrosa y un 7% de

maltodextrina. El contenido de glucosa total por unidad de dosis es aproximadamente 1,89 gramos por dosis). Se recomienda una higiene bucal normal para evitar cualquier lesión potencial a los dientes. Se debería efectuar una valoración de cada paciente ambulatorio con respecto a las posibles exposiciones accidentales de niños. Los comprimidos deben ser mantenidos fuera del alcance y vista de los niños y siempre de personas que no sean pacientes, antes y después de su empleo. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** El fentanilo se metaboliza por medio del isoenzima CYP3A4 en el hígado y mucosa intestinal. Los potentes inhibidores del CYP3A4 tales como los antibióticos macrólidos, por ejemplo, la eritromicina, ketoconazol y ciertos inhibidores de proteasa, por ejemplo, ritonavir, pueden incrementar la biodisponibilidad del fentanilo ingerido y pueden también disminuir su aclaramiento sistémico el cual puede producir un aumento o prolongación de los efectos opiáceos. Se pueden observar efectos similares después de la ingestión simultánea de zumo de pomelo, cuya actividad inhibidora del CYP3A4 es conocida. Por eso se aconseja precaución si se administra el fentanilo concomitantemente con inhibidores del CYP3A4. El uso concomitante de otros antidepresivos del SNC, incluyendo otros opiáceos, sedantes o hipnóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, relajantes musculares, antihistaminas sedantes y alcohol puede producir efectos depresivos aditivos. Los síntomas de la retirada pueden precipitarse mediante la administración de fármacos con actividad antagonista opiácea, p. ej. naloxona, o mezclas de analgésicos agonistas/antagonistas (p. ej. pentazocina, butorfanol, buprenorfina, nalbufina). **Embarazo y lactancia:** No se disponen de datos suficientes sobre el empleo del fentanilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción. Los analgésicos opiáceos pueden causar depresión respiratoria neonatal. Con un empleo prolongado durante el embarazo existe riesgo de que se produzcan síntomas de abstinencia neonatales. El Actiq no debería usarse durante el embarazo a menos que sea absolutamente necesario. Se aconseja que no se administre fentanilo durante el parto ya que el fentanilo pasa por la placenta y puede causar depresión respiratoria en el feto. El índice de transferencia de la placenta es 0,44 (relación fetal-maternal: 1,00:2,27). El fentanilo pasa a la leche materna, por tanto, no se debe amamantar mientras se tome Actiq debido a la posibilidad de sedación y/o depresión respiratoria en el lactante. No se debe reanudar el amamantamiento hasta por lo menos 24 horas después de la última administración de fentanilo. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. No obstante, los analgésicos opiáceos pueden perjudicar la capacidad mental y/o física necesaria para la realización de tareas potencialmente peligrosas (p. ej. conducir un coche o utilizar maquinaria). Debe advertirse a los pacientes que no conduzcan ni utilicen maquinaria si sienten somnolencia o mareos mientras toman Actiq. **Reacciones adversas:** Los efectos adversos observados con Actiq son típicos de los opiáceos. A menudo estos efectos adversos propios de los opiáceos cesan o disminuyen en intensidad con el uso continuado de Actiq, o con el ajuste del paciente a la dosis adecuada. Deben verse efectos adversos opiáceos y tratarlos según corresponda. Debido a que los ensayos clínicos con Actiq han sido diseñados para valorar la seguridad y eficacia en el tratamiento del dolor irruptivo, todos los pacientes tomaban también opiáceos concomitantes, tales como morfina de liberación prolongada o fentanilo transdérmico, para su dolor persistente. De esta manera no es posible distinguir con seguridad los efectos del Actiq solo. Los efectos secundarios observados durante los ensayos clínicos con 659 pacientes que tomaban Actiq que se consideraron que estaban por lo menos relacionados posiblemente con el tratamiento fueron los siguientes (muy común >10%, común >1-10 %, poco común >0-1 %): **Corporales:** Común: astenia, cefalea. Poco común: abdomen dilatado, dolor abdominal, lesión causal, efecto de resaca, indisposición. **Sistema cardiovascular:** Poco común: hipotensión, taquicardia, vasodilatación. **Sistema digestivo:** Muy común: náuseas/vómitos. Común: estreñimiento, dispepsia. Poco común: anorexia, queilitis, disfgia, eructación, flatulencia, gingivitis, hemorragia encías, aumento salivación, obstrucción intestinal, ictericia, úlceras bucales, esomatitis, afección de la lengua. **Trastornos metabólicos y nutricionales:** Poco común: sed. **Sistema nervioso:** Común: ansiedad, confusión, mareo, sequedad de boca, insomnio, somnolencia. Poco común: coordinación anormal, sueños anormales, pensamientos anormales, agitación, amnesia, ataxia, parestesia peribulbar, reflejos disminuidos, delirio, despersonalización, depresión, labilidad emocional, euforia, alucinaciones, hiperestesia, hipocinesia, mioclonus, estupor. **Sistema respiratorio:** Común: disnea. Poco común: asma, hipoventilación, faringitis, insuficiencia respiratoria. **Piel y apéndice:** Común: prurito, sudoración. Poco común: erupción, urticaria. **Sentidos especiales:** Común: visión anormal. Poco común: mal sabor. **Sistema urogenital:** Poco común: retención urinaria. Los efectos secundarios más graves asociados a todos los opiáceos son depresión respiratoria (que lleva potencialmente a apnea o paro respiratorio), depresión circulatoria, hipotensión y colapso. Debe efectuarse un seguimiento de los síntomas de depresión respiratoria en los pacientes. **Sobredosificación:** Los síntomas de sobredosificación con fentanilo son de naturaleza similar a los de fentanilo intravenoso y a los de otros opiáceos, y son una prolongación de sus acciones farmacológicas, siendo el efecto significativo más grave la depresión respiratoria. El tratamiento inmediato en caso de sobredosis de opiáceos consiste en retirar la unidad de Actiq con ayuda del aplicador si el paciente todavía la tiene en la boca, asegurando la apertura de la vía respiratoria; estimulación física y verbal del paciente; valoración del grado de conciencia, estado ventilatorio y circulatorio; y ventilación asistida (soporte ventilatorio) si es necesario. Para el tratamiento de una sobredosificación (ingestión accidental) en una persona que nunca haya tomado opiáceos anteriormente, se debe colocar una vía intravenosa y utilizarse naloxona u otros antagonistas opiáceos según esté clínicamente indicado. La depresión respiratoria debida a la sobredosis puede durar más que los efectos de la acción del antagonista opiácea (p. ej. la semivida de la naloxona varía de 30 a 81 minutos) por lo que puede ser necesaria la administración repetida. Consulte el Resumen de las características del producto del antagonista opiácea concreto para la información sobre dicho uso. Para el tratamiento de una sobredosis en pacientes mantenidos con opiáceos, debe colocarse una vía intravenosa. El uso moderado de naloxona u otro antagonista opiácea puede estar justificado en algunos casos, pero está asociado al riesgo de precipitar la aparición de un síndrome de abstinencia agudo. Si bien no se ha observado rigidez muscular que interfiera con la respiración después del uso de Actiq, puede manifestarse con fentanilo y otros opiáceos. Si así fuera, debe tratarse con respiración asistida, con un antagonista opiácea y, como último recurso, con un agente bloqueante neuromuscular. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: Propiedades farmacodinámicas:** El fentanilo, agonista puro opiácea, actúa principalmente a través de la interacción con los receptores mu-opiáceos situados en el cerebro, la médula espinal y la musculatura lisa. El lugar principal de acción terapéutica es el sistema nervioso central (SNC). El efecto farmacológico clínicamente más útil que produce la interacción del fentanilo con los receptores mu-opiáceos es la analgesia. Los efectos analgésicos del fentanilo están relacionados con el nivel de sustancia activa en sangre, teniendo en cuenta el retraso de entrada y salida del SNC (un proceso con una semivida de 3-5 minutos). **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** Comprimido para chupar: Dextratos (93% de monohidrato de dextrosa, como D-glucosa, y 7% de maltodextrina), Ácido cítrico, Fosfato sódico dibásico, Aroma artificial de baya (maltodextrina, propilenglicol, sabores artificiales y trietilcitrat), Estearato de magnesio. Goma comestible utilizada para unir el comprimido al aplicador: Goma Purity B (E1450, un almidón comestible a base de maíz modificado), Azúcar gaseado (sucrosa y almidón de maíz), Agua destilada. Tinta de impresión: Etanol, Agua desionizada, Goma laca blanca desecerrada, Propilenglicol, Azul FD & C N° 1 (E133). **Incompatibilidades:** No procede. **Período de validez:** 2 años. **Precauciones especiales de conservación:** No conservar a temperatura superior a 30°C. Mantener Actiq almacenado en un lugar, fuera del alcance de los niños en todas las ocasiones. **Naturaleza y contenido del recipiente:** Cada unidad de dosificación de Actiq está contenida en un envoltorio de tipo blister termosellado que consta de una tapa laminada con papel/lámina metálica y un blister termoformado de PVC/Aclar, suministrado en cajas de 3 y 15 unidades individuales. **Instrucciones de uso, manipulación y eliminación:** Debe comunicarse a los pacientes y a las personas que les cuiden que la cantidad de fármaco que contiene Actiq puede resultar mortal para un niño. Igualmente, debe indicarse a los pacientes y a las personas que les cuiden que mantengan todas las unidades fuera del alcance y de la vista de los niños y que desechen apropiadamente las unidades abiertas. Las pastillas con sustancia activa residual no deben ser descartadas o extraviadas. Cualquier producto utilizado o residuo debe desecharse de acuerdo con los requisitos oficiales. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Cephalon UK Ltd. 11/13 Frederick Sanger Road Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7YD, Reino Unido. Laboratorio comercializador: Furrey Farma. Gran Vía Carlos III, 94. 08028 Barcelona. P.V.P. (IVA) Y CARACTERÍSTICAS DE DISPENSACIÓN Y REEMBOLSO: Cajas de 3 unidades 36,69 €. Cajas de 15 unidades 145,46 €. Con receta médica. Con receta de estupefacientes. Reembolsable por SNS. Aportación reducida.



ACTIQ®

Fentanilo (citrato)



ACTIQ® , control
RÁPIDO y ESPECÍFICO
del DOLOR IRRUPTIVO
oncológico, con
EVIDENCIA científica
de nivel "A" ⁽¹⁾

1. Hanks GW, de Conno F et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. British Journal of Cancer (2001) 84(5), 587-593.



 **CAELYX**[®]
doxorubicina liposomal pegilada

Neoplasia endocrina múltiple

F. J. TÉBAR MASSÓ, J. M. RODRÍGUEZ GONZÁLEZ¹

Servicios de Endocrinología y Nutrición y ¹Cirugía General y Aparato Digestivo. Unidad de Cirugía Endocrina. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

RESUMEN

El síndrome de neoplasia endocrina múltiple hace referencia a la aparición de neoplasias en uno o más órganos endocrinos asociados o no a otras patologías no endocrinas. La clasificación de MEN en la actualidad se hace en torno a 2 grandes grupos MEN 1 y MEN 2 con algunas variantes. Ambos tipos se heredan de forma autosómica dominante. En ambos encontramos procesos benignos y malignos, pero los benignos también inducen un progresivo deterioro del organismo que hace urgente e indispensable su tratamiento.

MEN 1 se caracteriza por presentar hiperparatiroidismo (casi en el 100% de los casos), tumores del eje gastroenteropancreático (30-80%) y afectación de adenohipófisis (15-50%).

MEN 2 se caracteriza por la existencia de cáncer medular de tiroides en cerca del 100% de los casos, feocromocitoma en el 50% e hiperparatiroidismo en el 10-20% del subtipo 2 A, mientras que en el subtipo 2 B encontramos hábito marfanoid, neuromas mucosos múltiples y ganglioneuromatosis.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de neoplasia endocrina múltiple. Clasificación MEN.

ABSTRACT

Multiple Endocrine Neoplasia (MEN) syndromes are considered a pathological and genetic entity characterized by neoplasia of more than one endocrine organ associated or not to not endocrine processes. MEN's classification is done at present in 2 big groups MEN1 and MEN2 by some variants. Both are inherited by character autosomal dominant. In both we find benign and malignant pathology, but even the benign one induces a progressive deterioration of the person, for what the treatment is urgent and indispensable.

MEN 1 is typically characterized by a triad of neoplasias affecting the parathyroid glands (near of 100% of patients), enteropancreatic endocrine tumours (30-80%) and affectation of anterior pituitary gland (15-50 %).

MEN 2 is characterized for medullary thyroid carcinoma (near of 100% of patients), phaeochromocytoma (50%) and hyperparathyroidism (10-20%) in the subtype 2 A, whereas in the subtype 2 B we find marfanoid habitus, multiple mucosal neuromas and gastrointestinal ganglioneuromatosis.

KEY WORDS: Multiple Endocrine Neoplasia. MEN's classification.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE

Conceptualmente el término *neoplasia endocrina múltiple* (MEN) engloba una serie de síndromes genéticos que se caracterizan por la afectación de varias glándulas con patologías de estirpe habitualmente tumoral y frecuente hiperproducción hormonal, con participación variable de alteraciones no hormonales en diferentes órganos y tejidos. Su caracterización clínica se ha reali-

zado a lo largo del siglo XX (1), siendo de gran ayuda para su comprensión y diagnóstico precoz el conocimiento genético de los diferentes tipos de MEN (2,3).

Históricamente, ya en 1903 Erdheim describió la existencia de más de un tumor endocrino en alguna de las autopsias que practicaba. En 1939 Rossier y Dressler publicaron un cuadro familiar con afectación poliglandular y úlcera péptica, que sin duda se correspondería con lo que hoy conocemos como MEN tipo 1. En 1954 Wermer

(4) fue el primero en describir en una familia, una asociación de adenomas múltiples que afectaban a hipófisis, paratiroides y páncreas y que se heredaban de forma autosómica dominante. Desde entonces se conoce como un síndrome de entidad propia denominado MEA (*multiple endocrine adenomatosis*) o MEN (*multiple endocrine neoplasia*). Sipple, en 1961, describió en una autopsia la asociación de feocromocitomas, cáncer medular de la glándula tiroidea con afectación de ambos lóbulos y aumento de tamaño de las glándulas paratiroides; con posterioridad se comprobó la aparición familiar de esta asociación recibiendo el nombre de síndrome de Sipple o MEN tipo 2 (5). En 1966 Williams y Pollock describieron dos pacientes con cáncer medular de tiroides, feocromocitomas, hábito marfanoide, neuromas cutáneos, ganglioneuromatosis intestinal y ausencia de enfermedad paratiroidea; este cuadro recibió el nombre de síndrome de MEN 2B (6), o tipo 3 (7), para diferenciarlo del síndrome de Sipple que pasó a denominarse MEN 2A. En la actualidad, tanto el MEN 1 como el 2 han sufrido diferentes ampliaciones, pero persiste dicha clasificación (Tablas I y II).

TABLA I
COMPONENTES DEL MEN 1

COMPONENTES DEL MEN 1	
<i>Hiperparatiroidismo primario</i>	
<i>Tumores gastroenteropancreáticos</i>	Insulinoma Gastrinoma Glucagonoma Somatostatina Vipoma PPoma Carcinoide
<i>Tumores hipofisarios</i>	Adenomas no funcionantes Adenomas funcionantes <ul style="list-style-type: none"> • Productores de prolactina • Productores de GH • Productores de ACTH
<i>Otros tumores</i>	Adenomas corticosuprarrenales Adenomas tiroideos Lipomas Ependimomas Angiofibromas Cordomas Colagenomas Adenomas bronquiales

Los aspectos más significativos de los últimos años en relación con MEN han sido:

1. Tipificación genética de los MEN 2A y MEN 2B en sus diferentes genotipos.
2. Perfeccionamiento del método quirúrgico e instauración de la cirugía profiláctica.
3. Aparición de análogos de somatostatina clásicos (octeótrido y lanreótrido).
4. Nuevas técnicas de radioterapia que utilizan análogos de somatostatina como transportadores de diferentes isótopos radiactivos (lutecio-DOTA-octreotato).

TABLA II
COMPONENTES DEL MEN 2

<i>MEN 2A</i>	Cáncer medular de tiroides Feocromocitoma Hiperparatiroidismo primario Liquen cutáneo amiloidótico
<i>MEN 2B</i>	Cáncer medular de tiroides Feocromocitoma Hábito marfanoide Ganglioneuromatosis intestinal Neuromas mucosos
<i>Cáncer medular de tiroides familiar</i>	Cáncer medular de tiroides Enfermedad de von Hippel Lindau Angiomas retinianos Hemangioblastomas del SNC Quiistes renales Carcinoma renal de células claras Feocromocitoma Quiistes pancreáticos Adenomas insulares de páncreas Cistoadenoma de epidídimo Subtipos: Tipo 1. Sin feocromocitoma Tipo 2. Con feocromocitoma 2 A: Sin carcinoma renal 2 B: Con carcinoma renal
<i>Neurofibromatosis</i>	Subtipos: Tipo 1 Gliomas del nervio óptico Neurofibromas Feocromocitomas Otros: leucemia mieloide crónica, neurofibrosarcoma, manchas café con leche, efélides en axilas e ingles, nódulos de Lynch, macrocefalia, retraso mental y baja talla Tipo 2 No feocromocitoma Lesiones más frecuentes: Schwanomas y meningiomas
<i>Complejo de Carney</i>	Enfermedad nodular de córtex adrenal Adenoma GH Tumores tiroideos y gonadales Otros no endocrinos
<i>Síndrome de McCune-Albright</i>	Nódulos tiroideos autónomos Adenoma o hiperplasia nodular hipófisis Adenoma o hiperplasia suprarrenal Otros no endocrinos
<i>Síndrome de Cowden</i>	Cáncer diferenciado de tiroides Otras lesiones tiroideas Otros no endocrinos

Los 3 últimos serían asociaciones compatibles con el concepto de MEN.

5. Aplicación de los estudios genéticos a la selección embrionaria, lo que permite implantar embriones que, además de no tener la enfermedad, tampoco la transmiten.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1

El MEN 1 es un síndrome genético que se transmite con carácter autosómico dominante, lo que hace que cada hijo de un progenitor afecto tenga un 50% de posibilidades de heredar la enfermedad. Su prevalencia es escasa, 5-20 casos por 100.000 habitantes, pero aumenta en aquellas áreas en las que el endocrinólogo piensa en su existencia e investiga los posibles casos y familias con meticulosidad (8). También se han descrito casos aislados con patologías que remedan al MEN 1 (fenocopias). Es importante matizar que la lesión suele ser multicéntrica y precedida de una fase de hiperplasia. El diagnóstico genético del propósito y su familia se hace indispensable (9,10). El debut clínico de la enfermedad es excepcional que se produzca antes de los 15 años y el primer cuadro en aparecer es el hiperparatiroidismo primario (HPT), que además es el cuadro más frecuente con una penetrancia prácticamente del 100% en la edad media de la vida.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO (HPT)

El HPT es el cuadro clínico más frecuente en el MEN 1. Frecuentemente se diagnostica entre los 15 y 25 años, en fase subclínica (hipercalcemia asintomática) y coincidiendo con una situación histológica de hiperplasia y anatómica de afectación poliglandular (11). En los casos cuyo diagnóstico se realiza en fase clínica sus manifestaciones no difieren de las existentes en el HPT esporádico, por lo que litiasis y nefrocalcinosis, osteoporosis, afectación gastrointestinal o cualquier otra manifestación de hipercalcemia como poliuria o trastornos psiquiátricos, son posibles. El dato que con mayor frecuencia conduce al diagnóstico es la hipercalcemia y el que lo confirma la elevación de la PTHi (parathormona intacta). Es importante recordar que la hipercalcemia puede servir de estímulo para la hipersecreción de otras hormonas pudiendo llevar a la confusión diagnóstica, lo que justifica que sea el HPT el primer cuadro a tratar quirúrgicamente (12).

De hacerse estudio prequirúrgico de imagen, la gammagrafía con Sestamibi ⁹⁹Tc es la prueba que proporciona más información (13) (Fig. 1). Pero este estudio todavía tiene más utilidad tras la cirugía no resolutive, en la localización de la recidiva o paratiroides ectópicas (Fig. 1).

La existencia de HPT familiar o la coexistencia de HPT y afectación tumoral de hipófisis o del eje gastroentero-pancreático obligan a realizar el estudio genético para diagnóstico de MEN 1.

TUMORES HIPOFISARIOS (TH)

Aunque menos frecuente que el HPT, la prevalencia de TH alcanza hasta un 60% de los casos. Los más frecuentes son los productores de prolactina (PRL), hormona de crecimiento (GH) u hormona adrenocorticotrofa (ACTH).sobre todo en su forma más frecuente que es el prolactinoma (14). También pueden presentarse como no funcionantes.

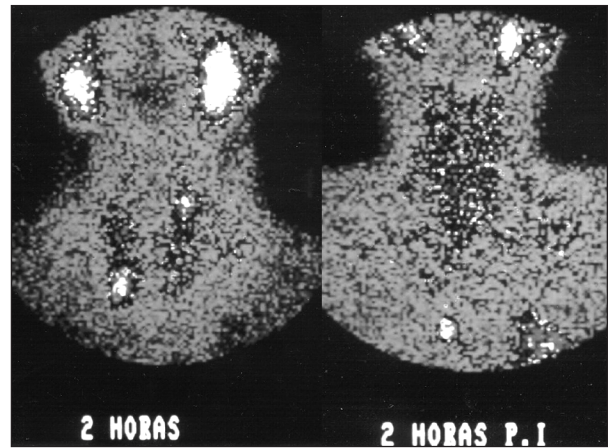


Fig. 1. Gammagrafía con ⁹⁹Tc-sestamibi. A la izquierda hiperplasia de paratiroides. A la derecha paratiroides ectópica localizada tras paratiroidectomía total.

Prolactinoma

Se manifiesta también en la edad media de la vida y lo hace con los síntomas y signos habituales de la hiperprolactinemia, es decir el síndrome de amenorrea-galactorrea en la mujer o la impotencia en el hombre. Pero puede diagnosticarse en fase subclínica en el seguimiento habitual de un paciente genéticamente diagnosticado. En el momento del diagnóstico el tumor puede estar ya en la fase de macroprolactinoma (> 1 cm), sin embargo, en los pacientes diagnosticados en forma subclínica lo normal es encontrar estadios de microprolactinoma a veces con escasas o nulas manifestaciones radiológicas. La RNM y si no es posible la TAC son las exploraciones de imagen de elección (15).

Adenoma productor de GH

Se expresa clínicamente como acromegalia, pero en la actualidad la mayor parte de hiperproducciones de GH se diagnostican con nula o escasas manifestaciones clínicas debido al seguimiento que se le hace a los pacientes con diagnóstico genético precoz. Hay que tener en cuenta que algunos tumores del MEN 1, como los pancreáticos, pueden ser productores de GHRH y crear conflictividad en el diagnóstico etiológico. En el diagnóstico son básicos la concomitante elevación de IGF-1 y la no supresión de la GH tras la administración oral de 75 g de glucosa. Como en el caso anterior RNM y si no TAC son de elección en el diagnóstico de imagen (11,16).

Adenoma productor de ACTH

Es raro y su manifestación clínica será la de síndrome de Cushing, pero como en el caso anterior hemos de tener en cuenta la pluripotencialidad secretora de algunos tumores que podrían segregar CRH o ACTH ectópica. La elevación, a veces leve, de ACTH con cortisolemias que no

se frenan con dosis bajas de dexametasona y si lo hacen con dosis altas nos da el diagnóstico, pero a veces es necesario recurrir a la cateterización de senos petrosos inferiores para mayor seguridad. El estudio radiológico con RNM o TAC también será obligatorio (17).

Tumores del tracto gastro-entero-pancreático (TGEP)

Los llamados tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos constituyen la principal causa de mortalidad en el MEN 1 por su potencial maligno, que abarca al 40-70% de ellos según las series (18). En este sentido, la urgencia en su diagnóstico es muy superior a los demás componentes del síndrome.

Gastrinoma

Este tumor productor de gastrina, alcanza hasta un 50% de prevalencia, presentando a su vez el 50% de ellos un alto grado de malignidad y gran capacidad de metastatizar. Su expresión clínica es la úlcera péptica, controlable con los actuales anti-H2 o inhibidores de la bomba de protones. Con frecuencia asocia diarrea y malabsorción intestinal. Una gastrina basal elevada en presencia de normocalcemia puede ser ya diagnóstica, pero ante la duda los test con secretina o el más fácil tras un desayuno de prueba (75 g de pan, 50 g de jamón York, 200 g de fruta y 200 g de leche o yogur azucarados), una comida baja en proteínas para evitar el estímulo y liberación de gastrina en sujetos normales, con extracciones basal y a los 10, 20, 30, 45 y 60 minutos tras la ingesta nos ayudan a confirmar el diagnóstico si la gastrinemia se duplica. Además este test nos sirve también para explorar el PP. Es el test que mejor predice la existencia de gastrinoma pero tiene un 12% de falsos positivos. Sin embargo, la elevación concomitante de gastrina y PP es muy sugestiva de tumor pancreático.

La localización habitual del gastrinoma es el páncreas pero también puede localizarse en el duodeno. Su localización por técnicas de imagen es difícil ya que su habitual pequeño tamaño hace que TAC o RNM sean ineficaces en los primeros estadios que son los de mayor interés terapéutico. Prácticamente ocurre lo mismo con la gammagrafía con octreótida-¹¹¹In pero puede ser de mayor utilidad. Con la ecografía endoscópica se obtienen mejores resultados cuando el tumor es > 5 mm. Por último, los estudios vasculares tampoco son de gran utilidad si no se acompaña el cateterismo venoso de una infusión de calcio y estudio de gradientes para localizar la zona pancreática de mayor producción hormonal y así orientar al cirujano (18-21).

Insulinoma

Su prevalencia baja al 25% de los MEN 1 y su malignidad desciende al 5% de ellos. Sin embargo, el insulinoma maligno tiene la característica de metastatizar con gran rapidez, hasta el punto que cuando se

expresa clínicamente ya ha metastatizado, habitualmente en hígado. Cuando es benigno, la expresión histopatológica puede ser la de hiperplasia, hiperplasia nodular, adenoma o adenomas. Lo que hace que tras una primera resección sea frecuente la recidiva. En cualquier caso, la expresión clínica es la del síndrome de hipoglucemia de ayuno que se acompaña de concentraciones plasmáticas de insulina y péptido C inadecuadamente altas. En general una glucemia plasmática inferior a 45 mg/dl debe considerarse en el rango de hipoglucemia, y en ésta situación cualquier concentración de insulina que se mida en plasma debe ser considerada hiperproducción endógena y obliga a someter al paciente a otras exploraciones. Un cociente insulina (mcU/ml) / glucosa (mg/dl) > 0,3 en estas condiciones, sugiere hiperinsulinismo endógeno.

Aunque la hipoglucemia en ayunas sea la manifestación típica, no es frecuente que esta aparezca en las primeras horas de ayuno y en el estudio se debe someter al paciente a un periodo de ayuno de al menos 72 horas con extracciones de glucosa, insulina y péptido C cada 6 horas hasta verificar glucemia < 45 mg/dl. Además, los pacientes acostumbrados a las frecuentes hipoglucemias, hacen un acostumbamiento y tolerancia a dicha situación que minimiza la expresión clínica.

El habitual pequeño tamaño de los insulinomas hace que las técnicas de imagen tengan escasa rentabilidad diagnóstica. La mayor sensibilidad la presenta la ecografía endoscópica sobre todo combinada con gammagrafía con octeótido, seguida de la arteriografía combinada con TAC. Como se ha dicho antes, es conveniente que estos estudios se acompañen de un cateterismo venoso con infusión de calcio y estudio de gradientes (18,22).

Otros tumores

Los demás tumores neuroendocrinos asociados a MEN 1 son infrecuentes. El *PPoma* que es el más frecuente de ellos, se comporta clínicamente como no funcionante, pero la determinación de PP basal o tras desayuno de prueba permite tipificarlo adecuadamente. El *glucagonoma* con expresión clínica importante en forma de eritema necrolítico migratorio, síndrome catabólico y variable intolerancia a la glucosa, conlleva un altísimo grado de malignidad y precoces metástasis. El *vipoma* se manifiesta por un cuadro de diarrea acuosa con pérdida de importantes cantidades de potasio y bicarbonato que conducen a una situación de acidosis metabólica hipokaliémica. La diarrea persiste incluso en situación de ayuno con sonda de aspiración gástrica. Se acompaña además de aclorhidria y todo ello se conoce como síndrome de Wermer-Morrison. El *somatostatina* puede cursar de forma asintomática, pero lo frecuente es que se manifieste por litiasis biliar, esteatorrea y un grado variable de intolerancia hidrocárbona que con frecuencia llega a una diabetes mellitus (18).

El *tumor carcinoide* merece alguna consideración aparte al diferenciarse el asociado a MEN 1 del de presentación esporádica. En primer lugar el carcinoide del MEN 1 es infrecuente, tan sólo un 7%, y mientras que el

esporádico asienta con más frecuencia en la región apendicular y colorectal, el asociado a MEN 1 lo hace preferentemente en bronquios y timo (50% de casos) y el resto entre páncreas, duodeno o estómago. El carcinóide tímico aún siendo frecuentemente no funcionante, es agresivo en su comportamiento, lo que para algunos aconsejaría el realizar una timectomía al mismo tiempo que se operan las paratiroides.

Clínicamente el síndrome carcinóide se caracteriza por la aparición de episodios de vasodilatación cutánea con coloración eritemato-violácea facial sobre todo en región malar con un fondo telangiectásico. Además puede haber broncoespasmo, dolor abdominal a veces acompañado de diarrea e hipotensión. Característicamente los episodios se desencadenan ante un estímulo como el alcohol, estrés, esfuerzos defecatorios, etc., pero también de forma espontánea. Un dato de gran interés clínico es que la aparición de estas crisis supone la existencia de metástasis hepáticas a excepción de en el carcinóide bronquial. El estudio bioquímico se basa en la demostración de concentraciones elevadas de 5 hidroxindolacético en la orina de 24 horas o de serotonina en plasma. La detección de serotonina en orina puede ser necesaria para el diagnóstico del carcinóide gástrico ya que al carecer el carcinóide gástrico de la L-aminoácido descarboxilasa aromática no pueden transformar el 5 hidroxitriptófano en serotonina, sin embargo el riñón sí tiene dicha enzima y puede realizar la transformación. El estudio de imagen irá dirigido inicialmente al sitio de sospecha, TAC o RNM de mediastino o región duodeno-pancreática, endoscopia digestiva alta o cápsula endoscópica, tránsito intestinal (yeyuno/íleon), gammagrafía con octreoscan ya que muchos expresan receptores de somatostatina tipo 2, o con MIBG-II31 que también es concentrada por algunos de ellos (18,23,24).

En definitiva los TGEP por su clínica a veces insidiosa, su malignidad a veces importante y su habitual pequeño tamaño, unido a la dificultad exploratoria de la zona y a la falta de pruebas especialmente sensibles, precisan de la sagacidad del clínico y de un precoz enfoque del problema. La determinación de cromogranina A es de gran utilidad (25).

Con cierta frecuencia, hasta en un 30% de los casos, en el MEN 1 se detectan otros tumores de menor entidad como los adenomas corticosuprarrenales o tiroides, la mayor parte de ellos son no funcionantes y es raro que necesiten cirugía, pero sí requieren estudios bioquímicos y de imagen para tipificarlos y en su caso observar su evolución. También en grado variable aparecen endimomas, angiofibromas, cordomas, colagenomas y lipomas.

ESTUDIO GENÉTICO DEL MEN 1

En la actualidad el estudio genético permite separar los familiares afectados de los que no lo están y ha de hacerse primero al propósito para tipificar la mutación y posteriormente al resto de la familia. El propósito presenta un cuadro típico con 2 o más afectaciones glandulares, una con antecedentes familiares o un hiperparati-

roidismo primario por hiperplasia glandular, sobre todo con más de un paciente en la familia.

El gen del MEN 1 se sitúa en una pequeña zona del cromosoma 11, el locus 11q13, y su clonación ha sido posible hace pocos años recibiendo el nombre de *menin*, que codifica una proteína de 610 aminoácidos cuyo papel principal parece ser el de supresor tumoral. En la actualidad se conocen unas 300 mutaciones del gen y el objetivo es la correlación genotipo-fenotipo para una correcta interpretación clínica, pero hasta el momento actual dicha correlación es escasa (26).

TRATAMIENTO DEL MEN 1

Es evidente que el *tratamiento quirúrgico* de aquellos tumores que expresan malignidad debe realizarse con urgencia, sobre todo bajo la premisa que cuando se diagnostican muchos de ellos ya tienen metástasis, y que además, son malos respondedores a quimioterapia o radioterapia.

El tratamiento quirúrgico de elección en el HPT (11, 27) es la paratiroidectomía total con implante de tejido paratiroideo en músculo (habitualmente antebrazo) y crioconservación del resto. Esto permite, en caso de no remisión del cuadro, detectar a través de gammagrafía con ⁹⁹Tc-Sestamibi o por cateterismo venoso las paratiroides ectópicas. Cirujanos más conservadores prefieren la paratiroidectomía subtotal dejando media paratiroides. La posibilidad de paratiroides ectópicas, hasta en un 15% de la población, obliga al cirujano a una disección precisa de la zona. Algunos autores preconizan la timectomía sistemática a la par de la paratiroidectomía para la prevención del carcinóide tímico.

Tras la paratiroidectomía puede presentarse un cuadro de hipocalcemia, bien por falta de actividad paratiroidea, bien por "hambre de calcio por el hueso", cuadro que aparece con frecuencia en HPT más evolucionados y con huesos osteoporóticos. En ésta última situación los suplementos de calcio y vitamina D pueden extenderse a semanas e incluso meses (27).

De forma extraordinariamente rara la hiperplasia de paratiroides puede coexistir con un carcinoma de paratiroides. En este caso, se recomienda la cirugía en bloque que incluya a la glándula tiroides y los ganglios laterocervicales y pretraqueales llegando a mediastino superior. Si aparecen recidivas del carcinoma es preferible reoperar, ya que a menor masa tumoral mejor control de la hipercalcemia (28).

El tratamiento quirúrgico del *insulinoma* siempre debe seguir al diagnóstico. La existencia de múltiples adenomas o incluso de áreas de hiperplasia requieren habitualmente exploraciones intraoperatorias del tipo de la ecografía directa sobre el páncreas o el muestreo a diferentes niveles de insulina/péptido C. En los insulinomas malignos, se debe actuar de forma agresiva sobre el tumor original así como eliminar las metástasis que sean asequibles, de esta forma el tratamiento médico será más efectivo (22,29,30).

La cirugía del *gastrinoma* sólo tiene éxito en una tercera parte de los pacientes, que son aquellos en los que

el tumor es benigno; los gastrinomas malignos metastatizan con facilidad y la cirugía debe ir dirigida a disminuir al máximo la masa tumoral para una mayor efectividad del tratamiento médico. En caso de no encontrar el tumor en la primera operación, no estaría indicado hacer una duodenopancreatectomía profiláctica, sino esperar algún tiempo y repetir las exploraciones (21,31,32).

Para *glucagonomas*, *vipomas* y *somatostatinomas* valen las mismas consideraciones expuestas para los anteriores tumores, pero con la consideración de su mayor y frecuente malignidad (33-35).

El tratamiento del *carcinoide* va a depender mucho de su localización y de la existencia o no de metástasis hepáticas o en otra localización. Globalmente la cirugía radical sólo es posible en los carcinoides bronquiales. En cualquier caso es importante la exéresis de ganglios y metástasis que se pueda quitar con el fin de disminuir la masa tumoral sobre la que tengan que actuar las otras terapias complementarias (23,36).

El *tratamiento de los tumores hipofisarios* tiene como objetivo eliminar o reducir la masa tumoral y normalizar la hipersecreción hormonal. Este fin puede precisar cirugía, radioterapia o simplemente tratamiento médico.

El tratamiento quirúrgico, la adenomectomía hipofisaria, en la actualidad se hace por vía transesfenoidal o por endoscopia, no obstante precisa de un neurocirujano experto en este abordaje (para que un neurocirujano adquiera suficiente experiencia debe realizar al menos 50 adenomectomías/año) (14,15,37-39). En la actualidad se exige concentraciones de GH < 1 mU/L y/o IGF-1 normal. En una reciente serie sobre cirugía de adenomas GH, el 99% de microadenomas y el 55% de macroadenomas no complicados alcanzó el rango de curación.

El tratamiento radioterápico con radiación externa, 4.500 cGy fraccionado en 25 dosis o 180 cGy/día, es efectivo en reducir el crecimiento tumoral pero a largo tiempo (2 años), por lo que habitualmente se utiliza como complemento de la cirugía. La radioterapia convencional puede producir daños colaterales y suele derivar en hipopituitarismo. Diferentes perspectivas pudieran tener el tratamiento con radiocirugía a través de *gamma-knife*. La radiocirugía estereotáctica con *gamma-knife* libera radiación a partir de una fuente de cobalto-60 en una única sesión con radiación mínima a los tejidos adyacentes al tumor. Su mayor riesgo sería la posible lesión de las vías ópticas y un gran inconveniente su elevado coste. Hoy en día se considera la mejor forma de tratamiento radioterápico para tumores, con mejor resultado a menor tamaño del tumor; necesita menos Gy, unos 25 Gy para tumores secretores y unos 20 para no funcionantes, de los cuales la mayor energía se concentra en el centro del tumor y a la periferia llega la dosis mínimamente efectiva (40).

El tratamiento médico incluye fundamentalmente los *agonistas dopaminérgicos*, los *análogos de somatostatina* y los *antagonistas del receptor de GH*. De aquellos, la bromocriptina fue el primero y más utilizado para el tratamiento de la hiperprolactinemia aunque en la actuali-

dad se prefiere el uso de cabergolina por su mejor tolerancia y menor dosis para controlar el cuadro. Los agonistas dopaminérgicos son capaces de, además de controlar la hiperproducción hormonal, disminuir el tamaño tumoral, pero no a la misma dosis, para este último empeño se necesitan dosis de bromocriptina de 20 a 25 mg/día o de cabergolina de 1,5 a 2 mg semanales. La quinagolida se utiliza a dosis de 25 a 300 µg/día. (14,15). Los análogos de somatostatina tienen su principal indicación en el control de adenomas secretores de GH, ya que estos tumores expresan una alta concentración de receptores de somatostatina de tipo 2. En la actualidad podemos disponer de formas retard de cómoda utilización sobre todo para los pacientes. El octeótrido retard. (Sandostatín Lar[®]) y lanreótido retard. (somatulina autogel) se utilizan en dosificación mensual, aunque somatulina podría extender su acción en algunos casos hasta 56 días (14,41). Su fracaso terapéutico puede condicionar el uso de el antagonista del receptor de GH pegvisomat.

El tumor productor de ACTH es mal respondedor al tratamiento médico, pero pueden ensayarse análogos de somatostatina. En caso de no ceder con el tratamiento médico o radioterápico se aconseja el tratamiento médico sobre la producción directa de cortisol con ketoconazol (17).

NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLE TIPO 2

Además del MEN 2A y 2B, principales componentes del síndrome, en la tabla II se recogen otras asociaciones que hoy en día se contemplan como componentes del MEN 2 (42,43). Por razones de mayor interés describiremos sólo los componentes de MEN 2A y MEN 2B.

El MEN 2 se presenta, sobre todo el 2B, a edades más tempranas que el MEN 1. Como media el debut del MEN 2

A se realiza hacia los 5 años con el desarrollo de cáncer medular de tiroides (CMT), pero este todavía puede manifestarse antes en el MEN 2B, el paciente más joven descrito presentaba 14 meses. El MEN 2A es más frecuente que el MEN 1 y este a su vez más que el MEN 2B (44,45).

Desde el punto de vista histopatológico, también es característica la existencia de una fase de hiperplasia celular que precede a la tumoral. En esta fase ya hay disfunción hormonal y es posible el diagnóstico bioquímico. Más discutido en la actualidad es la multicentricidad y bilateralidad de las lesiones, cosa lo en nuestra experiencia ha ocurrido en el 100% del CMT y en el 99% de los feocromocitomas.

Los casos índice proceden de tres fuentes fundamentales: a) estudios necrópsicos; b) diagnóstico de CMT a raíz de cirugía de tiroides (o más raramente de cirugía de feocromocitoma); y c) de forma prequirúrgica como resultado de los estudios citológicos del nódulo tiroideo o del hallazgo de bilateralidad del feocromocitoma o del hallazgo de calcitonina elevada en el estudio del nódulo tiroideo (cuando esta prueba se incluye en el protocolo de estudio del nódulo tiroideo, como es nuestro caso).

CÁNCER MEDULAR DE TIROIDES

Su presentación en el MEN 2 es prácticamente del 100% y como se dijo anteriormente, su precoz expresión histopatológica, obliga a adoptar medidas terapéuticas antes de que pueda manifestarse clínica y hasta funcionalmente.

El CMT procede de las células C o parafoliculares del tiroides, típicas células neuroendocrinas caracterizadas por producir y secretar una hormona propia que es la calcitonina; pero además, al igual que otras células neuroendocrinas, las células C tienen pluripotencialidad hormonal lo que implica la posibilidad de secreción de otras hormonas como ACTH, etc. Las células C se sitúan de forma difusa por toda la glándula, pero la mayor concentración celular se encuentra entre el 1/3 superior y 2/3 inferiores de cada lóbulo, por lo que la presentación inicial del tumor en esta zona es la más frecuente. En el CMT familiar la lesión celular se establece a nivel germinal y posteriormente somático y contrasta con la lesión uninodular y sin hiperplasia del CMT esporádico en donde la lesión se produce ya directamente a nivel somático (46).

En el MEN 2A pese a empezar el desarrollo lesional sobre los 5 años, como el crecimiento tumoral suele ser muy lento, el "nódulo" no se detecta hasta los 15 a 25 años, pero en este estadio clínico la existencia de metástasis, al menos ganglionares, ya es segura y la curación del CMT prácticamente imposible. En nuestra experiencia la aparición de metástasis puede ser tan frecuente como para poderla encontrar en niños entre de 5 a 10 años en estadio lesional de microcarcinoma sin nódulo palpable ni evidencia ecográfica del tumor. Esta evidencia justifica la tiroidectomía profiláctica o curativa antes de los 5 años (45,47-49).

En el MEN 2B, el CMT es todavía más agresivo apareciendo y metastatizando de forma más precoz, por lo que la tiroidectomía profiláctica no debe demorarse más allá de los 2 años (6,7).

En los casos índice la presentación del CMT suele ser la de nódulo o nódulos tiroideos (Fig. 2) acompañados ya de adenopatías locorreionales, lo que implica

un peor pronóstico y una actitud quirúrgica mucho más agresiva. Más raramente estos pacientes presentan ya metástasis a distancia (hígado, pulmón y huesos preferentemente) o síntomas secundarios a la producción hormonal del tumor. En este sentido, la manifestación secundaria más frecuente es la diarrea, causada directamente por la acción de la calcitonina en el yeyuno. Pero la diarrea, también puede ser debida a la producción de péptidos vasoactivos intestinales como el VIP o *VIP-like*. Más raramente la producción de ACTH o CRH puede dar lugar a un síndrome de Cushing.

En el estudio de un nódulo tiroideo, nuestro grupo realiza sistemáticamente una determinación de calcitonina basal, y, si el resultado manifiesta dudas, estimulada con calcio o pentagastrina. En nuestra experiencia una calcitonina que supere de forma basal o en cualquier tiempo del estímulo los 100 pg/ml ya puede darse como estudio positivo para CMT. Esta práctica habitual ha permitido el diagnóstico prequirúrgico de un número importante de CMT de nuestra casuística. Los estudios isotópicos no tienen indicación prequirúrgica y no mucha utilidad posquirúrgica. De ellos quizás el más útil es el que utiliza el DMSA ⁹⁹Tc, aunque desgraciadamente no podamos utilizarlo en España en la actualidad. De los utilizables por orden de elección están el octreótido ¹¹¹In, el MIBG ¹³¹I y el sestamibi ⁹⁹Tc. Cualquiera de ellos se beneficia de la técnica de Spect. Mejores expectativas presenta la exploración PET y todavía mejor la PET-TAC.

La forma familiar del CMT aislado precisa de la existencia de 10 miembros al menos sin evidencia objetiva de feocromocitoma ni HPT en todos los individuos vivos afectados o de riesgo.

FEOCROMOCITOMA

La segunda patología en importancia tanto en el MEN 2A como en el 2B es el feocromocitoma, tumor de la médula adrenal productor de catecolaminas, que se presenta hasta en un 50% de los portadores de la enfermedad y a veces con tal virulencia que puede ser la pri-

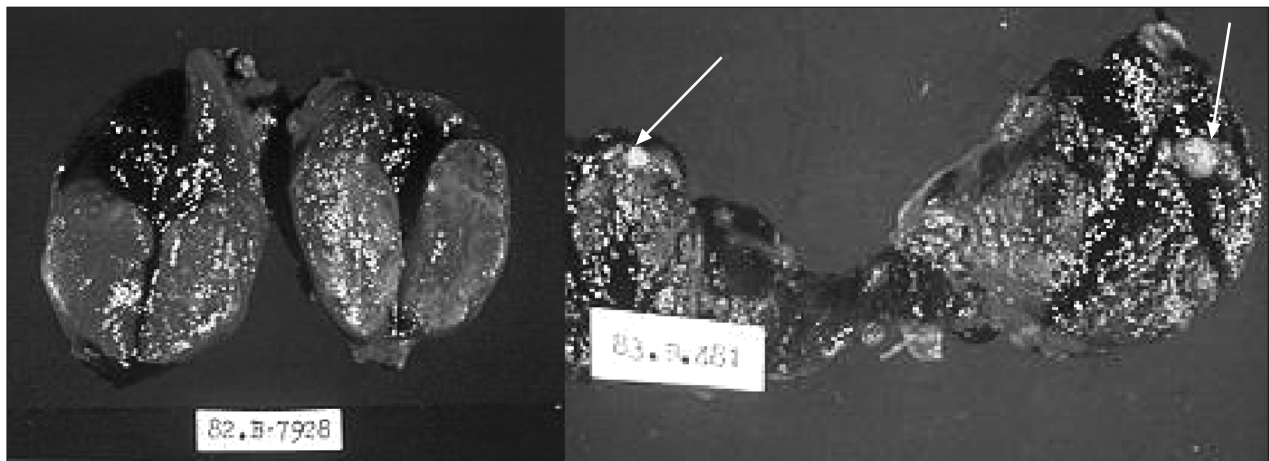


Fig. 2. CMT en un caso índice con grandes tumores en cada lóbulo tiroideo, frente a los microcarcinomas en su hijo.

mera manifestación de la enfermedad e incluso provocar la muerte en su debut. Sin embargo, en nuestra experiencia, cuando esto ocurre, es decir cuando el feocromocitoma se desarrolla e incluso es la primera manifestación clínica de la enfermedad, el CMT ya existe y posiblemente en fase nodular e incluso metastásica aunque no se haya diagnosticado.

La hipertensión arterial mantenida o en crisis hipertensivas es la manifestación clínica fundamental del feocromocitoma. Como síntomas asociados tenemos también la taquicardia, cefalea, sofoco, dolor torácico o abdominal y crisis de sudoración y palidez que se pueden corresponder con suelta de catecolaminas. Algunos pacientes aquejan dolores ocasionales y autolimitados en la zona del tumor que se pudieran atribuir a pequeñas necrosis del feocromocitoma.

El diagnóstico bioquímico se basa en la demostración de un aumento en la producción de catecolaminas, para lo que la técnica más sensible es el análisis de catecolaminas y sus metabolitos, las metanefrinas y ácido vanilmandélico, en orina de 24 horas. En pacientes portadores de MEN 2, pequeñas elevaciones en la eliminación de catecolaminas precisan de estudios morfológicos complementarios para el diagnóstico precoz del feocromocitoma. Incluso en portadores con catecolaminas normales es prudente a partir de los 20 años realizar una exploración suprarrenal periódica. TAC o RNM son las técnicas morfológicas de elección en el estudio del feocromocitoma. De los isótopos, el más utilizado es la MIBG-¹³¹I previo bloqueo tiroideo con lugol o similar. La venografía o arteriografía suprarrenal previo bloqueo alfa adrenérgico ya han quedado obsoletas y no se recomienda su uso, al igual que no debe realizarse punción de masa suprarrenal alguna antes de asegurarse que no es un feocromocitoma para evitar una suelta masiva de catecolaminas de consecuencias infaustas (50).

En nuestra casuística, el 55,2% de los pacientes con MEN 2 han desarrollado feocromocitoma, la mayoría de forma bilateral, aunque la investigación rutinaria de su existencia hace que el diagnóstico se realice cada vez más frecuentemente como afectación unilateral con suprarrenal contralateral normal o discretamente hiperplásica (51).

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

En el MEN 2A es el proceso menos frecuente, estimándose su prevalencia en un 10-25% de los casos. No se contempla en los demás componentes del MEN 2. Nunca es el proceso que lleva al diagnóstico del MEN 2, sino que su diagnóstico se realiza habitualmente en el estudio complementario de pacientes con CMT o feocromocitoma.

Dado que su diagnóstico se realiza en la actualidad de forma precoz, es muy raro que pueda llegar a dar manifestaciones clínicas de hipercalcemia. No obstante en la literatura sí se describen casos de MEN 2A con clínica típica.

Por lo demás todo es igual al hiperparatiroidismo primario descrito en el MEN 1.

LIQUEN CUTÁNEO AMILOIDÓTICO

Se presenta asociado a MEN 2A, pero no en todos los casos. La lesión se desarrolla a partir de la línea media alta de la espalda y crece siguiendo los dermatomas de forma bilateral pero con diferente intensidad en uno y otro lado. Etiopatogénicamente se debe al depósito de material amiloide en la unión dermoepidérmica y su expresión clínica es la de una lesión eritematosa, mínimamente elevada, pruriginosa y con aspecto liqueoide.

Un aspecto importante es que a veces la lesión dérmica precede a la aparición del CMT por lo que podríamos calificarla de marcador fenotípico de MEN 2A.

HÁBITO MARFANOIDE

Lo presentan hasta el 95% de los portadores de MEN 2B. Este componente fenotípico del síndrome incluye una delgadez generalizada con escaso desarrollo muscular, extremidades superiores largas con laxitud articular y alteraciones esqueléticas como cifoescoliosis vertebral, *pectum excavatum* o *carinatum*, pies cavos y alteraciones del paladar. Sin embargo a diferencia del Marfan clásico, no presenta alteraciones aórticas o ectopia lentis.

NEUROMAS CUTÁNEOS Y GANGLIONEUROMATOSIS INTESTINAL

Son dos aspectos clínicos típicos del MEN 2B. Desde las primeras descripciones del síndrome se observó la presencia de neuromas en las mucosas de los labios, lengua y ojos (Fig. 3). Además, el estudio biopsico del intestino de estos pacientes demostró la existencia de una ganglioneuromatosis de los plexos submucosos y mientéricos. Anatomopatológicamente los neuromas se corresponden con nervios engrosados, ramificados y con abundante perineuro. Clínicamente se manifiestan como pequeños mamelones blandos en las áreas descritas que ya son perceptibles en los primeros años de la vida. Lengua y labios, por tanto, están engrosados. También pueden estar presentes en la córnea y en la conjuntiva ocular. La ganglioneuromatosis aislada no pertenece al MEN 2 pero sí si se acompaña de neuromas cutáneos.

ESTUDIO GENÉTICO DEL MEN 2

Es hoy en día bien conocido que los genes responsables del MEN 2A y MEN 2B se encuentran localizados en el cromosoma 10. El del MEN 2A se halla en una pequeña región entre los *loci* D10S141 y D10S94, con un tamaño de 480 kb y centrados en el *locus* RET. Existen diferentes mutaciones del protooncogén responsables del MEN 2A y cáncer familiar de tiroides aislado (codones 609, 611, 618, 620 ó 634). Estas mutaciones son germinales y también se encuentran en el ADN de los tumores, pero no en sujetos sanos. La mutación del

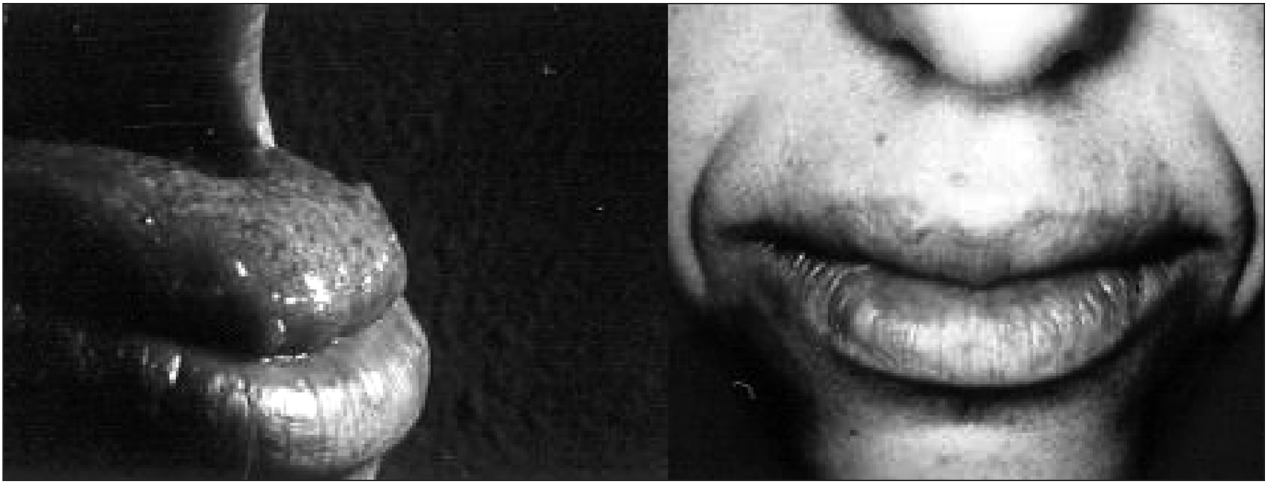


Fig. 3. Lengua y labios con neuromas en un caso de MEN 2B. Obsérvese el engrosamiento de los labios y la protusión en lengua y labios de los neuromas.

MEN 2B se sitúa en el codón 918 RET. En la actualidad, es imprescindible realizar el estudio de protooncogén RET a todo CMT y/o feocromocitoma aunque tengan aspecto de esporádicos (52).

TRATAMIENTO DEL MEN 2

Al igual que sucedía en el MEN 1, el tratamiento del MEN 2 es fundamentalmente quirúrgico y con prácticamente nulas posibilidades de quimioterapia o radioterapia. El feocromocitoma tiene prioridad quirúrgica, hasta el punto que antes de operar un CMT o HPT hay que descartar la existencia de aquél.

El tratamiento del *feocromocitoma* pasa por una primera fase de tratamiento médico en donde se realiza un bloqueo alfa adrenérgico y si fuese necesario también beta. El bloqueo alfa se realiza con fenoxibenzamina a dosis iniciales de 20 a 30 mg/día, para subir la dosis hasta 70 a 90 mg/día si fuera necesario. El objetivo es normalizar la HTA y que desaparezca la sintomatología por liberación de catecolaminas. Otros agentes como la prazosina o la doxazosina también pueden utilizarse. Los agentes bloqueantes deben suspenderse al menos 24 horas antes de la intervención (53,54).

Clásicamente se ha propuesto, por la bilateralidad de las lesiones, la suprarrenalectomía bilateral. Actualmente se realiza, cuando sólo se aprecia un feocromocitoma, la cirugía de esa suprarrenal afecta y la vigilancia de la otra. Si la cirugía es bilateral, antes, durante y después de la cirugía hay que instaurar el correspondiente tratamiento esteroideo para evitar la insuficiencia suprarrenal. La cirugía endoscópica es en la actualidad de elección si el tamaño del tumor lo permite.

En la actualidad es importante establecer un programa de cirugía profiláctica en el CMT, en el que se incluyen todos los portadores aunque estén asintomáticos o incluso sin alteración analítica o ecográfica de tumor. Esta cirugía la realizamos antes de los 5 años en el MEN 2A y antes de los 2 en el MEN 2B. Si el tumor ya tiene manifestaciones, aunque sea microcarcinoma, hay que pensar que pueda

tener ya metástasis ganglionares, por lo que la cirugía, además de la obligatoria tiroidectomía total, se seguirá del abordaje ganglionar meticuloso que incluya, además de las cadenas latero-cervicales, los ganglios centrales llegando hasta mediastino superior (49,53).

Cuando la cirugía ha tenido éxito, la calcitonina baja a valores normales tanto de forma basal como tras estímulo con calcio o pentagastrina, lo que supone estar por debajo de 100 pg/ml; pero la existencia de restos tumorales o metástasis, se acompaña de calcitoninas superiores a esta cifra. Otro marcador a utilizar en el seguimiento del CMT es el CEA. El seguimiento del paciente con calcitonina y CEA debe prolongarse al menos 10 años, pues están descritas recidivas tras 5-8 años con calcitoninas normales. Recientemente hemos tenido una recidiva tras 25 años de seguimiento posquirúrgico con criterios de curación.

La evidencia de actividad tumoral del CMT obliga a buscar el o los focos con estudios morfológicos (TAC, RNM), isotópicos (octreoscan, DMSA, sestamibi), laparoscopia para exploración hepática y sobre todo hoy en día estudios con PET-TAC (55).

Las recidivas no tienen respuesta a quimioterapia, y con radioterapia a veces hemos observado disminución de la calcitonina pero no curación. Respuesta algo más optimista pero moderada sobre los niveles de calcitonina y posiblemente sobre el crecimiento tumoral se obtiene con análogos de somatostatina; pero en cualquier caso, si se consigue localizar el foco, la cirugía precoz se hace indispensable, habiéndose comprobado que se consigue más supervivencia extirpando cuantos focos vayan apareciendo.

El tratamiento del *HPT* no difiere del descrito en el MEN 1.

CORRESPONDENCIA:
Francisco Javier Tébar Massó
C/ Junterones, 6, 2º
30008 Murcia
e-mail: fjtebar@terra.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia-syndromes or the twentieth century. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2617-20.
2. Hoff AO, Cote CG, Cagel RF. Multiple endocrine neoplasias. *Annu Rev Physiol* 2000; 62: 377-411.
3. Johnston LB, Chew SL, Trainer PJ, et al: Screening children at risk of developing inherited endocrine neoplasia syndromes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52(2): 127-36.
4. Wermer P. Genetics aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med* 1954; 16: 362-3.
5. Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid glands. *Am J Med* 1961; 31: 163-6.
6. Khairi MR, Dexter RN, Burzynski NJ, Johnston CC Jr. Mucosal neuroma, pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: multiple endocrine neoplasia type 3. *Medicine* 1975; 54: 89-112.
7. Dyck PJ, Carney A, Sizemore GW, Okazaki H, Brimijoin WS, Lambert E. Multiple endocrine neoplasia type 2B: phenotype recognition. *Ann Neurol* 1979; 6: 302-14.
8. Skogseid B, Rastad J, Öberg K. Multiple endocrine neoplasia type 1, clinical features and screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23(1): 1-18.
9. Hai N, Cosugi S. Gene diagnosis and clinical management of multiple endocrine neoplasia type 1. *Biomed Pharmacother* 2000; 54 (suppl 1): 47s-57s.
10. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29(3): 541-567.
11. Trump D, Farren B, Wooding C, et al. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) in 220 patients. *Q J Med* 1996; 89: 653-69.
12. Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29(3): 465-78.
13. Caixas A, Berna L, Hernández AM, et al. Efficacy of preoperative diagnostic imaging localization of 99Tc- sestamibi scintigraphy in hyperparathyroidism. *Surgery* 1997; 121: 535-541.
14. McCutcheon IE. Management of individual tumor syndromes: pituitary neoplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23(1): 37-51.
15. Webster J. Clinical management of prolactinomas. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1999; 13(3): 395-408.
16. Byrne JV. Imaging of the pituitary and hypothalamus. In: Hay ID, Wass JA. *Clinical Endocrine Oncology*. 2nd edition. Massachusetts. USA: Blackwell Publishing; 2008. p. 200-14.
17. Newell-Price J. Cushing's disease. In: Hay ID, Wass JA. *Clinical Endocrine Oncology*. 2nd edition. Massachusetts. USA: Blackwell Publishing; 2008. p. 253-261.
18. Tébar Massó FJ, Lluch Verdú I, Burgasé Estalló I, Hernández Cascales AB, Fernández López M, Portillo Ortega P. Tumores endocrinos digestivos. *Medicine* 2008; 10(8): 499-507.
19. Vassilopoulou-Sellin R, Ajani J. Islet cell tumors of the pancreas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23(1): 53-65.
20. Langer P, Bartsch DK, Schilling T, et al. Randomized controlled trial of standardized meal stimulation for the detection of enteropancreatic endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Br J Surg* 2000; 87(9): 1256-78.
21. White ML, Doherty GM. Gastrinomas (Zollinger-Ellison syndrome). In: Hay ID, Wass JA. *Clinical Endocrine Oncology*. 2nd edition. Massachusetts. USA: Blackwell Publishing; 2008. p. 462-8.
22. Vella A, Service FJ. Insulinomas and hypoglycemia. In: Hay ID, Wass JA. *Clinical Endocrine Oncology*. 2nd edition. Massachusetts. USA: Blackwell Publishing; 2008. p. 455-461.
23. Halfdanarson TR, Hobday TJ. Carcinoid syndrome. In: Hay ID, Wass JA. *Clinical Endocrine Oncology*. 2nd edition. Massachusetts. USA: Blackwell Publishing; 2008. p. 488-497.
24. Duh QY., Hybarger CP, Geist R, et al. Carcinoids associated with multiple endocrine neoplasia syndromes. *Am J Surg* 1987; 154: 142-8.
25. Granberg D, Sridsberg M, Seensalu R, et al. Plasma chromogranin in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(8): 2712-7.
26. Chandrasekharappa SC, Teh TB. Clinical and molecular aspects of multiple endocrine neoplasia type 1. In: Dahia PLM, Eng Ch. *Genetics Disorders of Endocrine Neoplasia*. Basel, Switzerland: Karger; 2001. p. 50-80.
27. Clarke BL. Parathyroid adenomas and hyperplasia. In: Hay ID, Wass JA. *Clinical Endocrine Oncology*. 2nd edition. Massachusetts. USA: Blackwell Publishing; 2008. p. 172-9.
28. Akeström G, Hellman P, Björklund P. Parathyroid carcinoma. In: Hay ID, Wass JA. *Clinical Endocrine Oncology*. 2nd edition. Massachusetts. USA: Blackwell Publishing; 2008. p. 180-4.
29. Grama D, Skogseid B, Wilander E, et al. Pancreatic tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: clinical presentation and surgical treatment. *World J Surg* 1992; 16: 611-8.
30. Hashimoto LA, Walsh RM: Preoperative localization of insulinomas is not necessary. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 368-73.
31. Bordi C, Corleto VD, Azzoni C, et al. The antral mucosa as a new site for endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(5): 2236-42.
32. Wilson SD. Gastrinoma. In: Clark OH, Duh QY, Kebebew E. *Textbook of Endocrine Surgery*. 2nd edition. Philadelphia, USA: WB Saunders; 2005. p. 745-56.
33. Amber V, Bloom SR. VIPomas. In: Hay ID, Wass JA. *Clinical Endocrine Oncology*. 2nd edition. Massachusetts. USA: Blackwell Publishing; 2008. p. 469-73.
34. Wass JAH. Somatostatinomas. In: Hay ID, Wass JA. *Clinical Endocrine Oncology*. 2nd edition. Massachusetts. USA: Blackwell Publishing; 2008. p. 479-481.
35. Martin NM, Meeran K, Bloom SR. Glucagonomas. In: Hay ID, Wass JA. *Clinical Endocrine Oncology*. 2nd edition. Massachusetts. USA: Blackwell Publishing; 2008. p. 474-8.
36. Granberg D, Öberg K. Lung and thymic neuroendocrine tumors. In: Hay ID, Wass JA. *Clinical Endocrine Oncology*. 2nd edition. Massachusetts. USA: Blackwell Publishing; 2008. p. 482-487.
37. Kawamata T, Iseki H, Shibasaki T, Hori T. Endoscopic augmented reality navigation system for endonasal transsphenoidal surgery to treat pituitary tumors: technical note. *Neurosurgery* 2002; 50(6): 1393-7.
38. Yaniv E, Rappaport ZH. Endoscopic transseptal transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *Neurosurgery* 1997; 40(5): 944-6.
39. Cudlip SA. Surgery for pituitary tumors. In: Hay ID, Wass JA. *Clinical Endocrine Oncology*. 2nd edition. Massachusetts. USA: Blackwell Publishing; 2008. p. 222-30.
40. Plowman PN. Pituitary radiotherapy. In: Hay ID, Wass JA. *Clinical Endocrine Oncology*. 2nd edition. Massachusetts. USA: Blackwell Publishing; 2008. p. 231-6.
41. Wass JAH. Acromegaly. In: Hay ID, Wass JA. *Clinical Endocrine Oncology*. 2nd edition. Massachusetts. USA: Blackwell Publishing; 2008. p. 246-52.
42. Tébar Massó FJ, Rodríguez González JM. Introducción histórica y clasificación actual de MEN. En: Tébar Massó FJ, Rodríguez González JM. *Neoplasias Endocrinas Múltiples*. Barcelona: Edikamed; 2004. p. 1-5.
43. Pomares Gómez FJ, Domínguez Escribano JR, López Penabaz L. Consideraciones generales en el abordaje del paciente con MEN 2. En: Tébar Massó FJ, Rodríguez González JM. *Neoplasias Endocrinas Múltiples*. Barcelona: Edikamed; 2004. p. 126-131.
44. Grant CS. Medullary thyroid carcinoma and associated multiple endocrine neoplasia type 2. In: Hay ID, Wass JA. *Clinical Endocrine Oncology*. 2nd edition. Massachusetts. USA: Blackwell Publishing; 2008. p. 515-22.
45. Tébar J, Madrid J, Hernández AM, Parrilla P, Candel MF, Rodríguez JM. Neoplasias endocrinas múltiples tipo II: presentación de 6 familias tipo IIa y 1 tipo IIb. *Endocrinología* 1990; 37(5): 199-200.
46. Sola Pérez J, Ferrer Níguez B. Anatomía patológica en el síndrome MEN 2. En: Tébar Massó FJ, Rodríguez González JM. *Neoplasias Endocrinas Múltiples*. Barcelona: Edikamed; 2004. p. 139-43.
47. Ponce JL, Parrilla P, Tébar J, et al. Carcinoma medular de tiroides (22 casos): análisis de las diferencias entre la variedad esporádica (10 casos) y la variedad familiar (12 casos). *Cir Esp* 1986; 40: 920-9.

48. Astorga Jiménez R, Navarro González E. Cáncer medular de tiroides. Estudio clínico y terapéutico. En: Tébar Massó FJ, Rodríguez González JM. Neoplasias Endocrinas Múltiples. Barcelona: Edikamed; 2004. p. 149-55.
49. Rodríguez JM, Pomares F, Torregrosa NM, Ríos A, Carbonell P, Glower G, et al. Prophylactic thyroidectomy in MEN 2A syndrome: experience in a single center. *J Am Coll Surg* 2002; 195(2): 159-66.
50. Solomon A, Bouloux P. Pheochromocitoma. In: Hay ID, Wass JA. *Clinical Endocrine Oncology*. 2nd edition. Massachusetts, USA: Blackwell Publishing; 2008. p. 352-9.
51. Pomares FJ, Cañas R, Rodríguez JM, Hernández AM, Parrilla P, Tébar J. Differences between sporadic and multiple endocrine neoplasia type 2 A pheochromocitoma. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 195-200.
52. Mulligan ML. Multiple endocrine neoplasia type 2: molecular aspects. En: Dahia PLM, Eng Ch. *Genetic Disorders of Endocrine Neoplasia*. Basel, Switzerland: Karger; 2001. p. 81-102.
53. Evans DB, Lee JE, Merrell RC, Hickey RC. Adrenal medullary disease and multiple endocrine neoplasia type 2: appropriate management. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1994; 23(1): 167-76.
54. Snow KJ, Boyd III AE. Management of individual tumor syndromes, medullary thyroid carcinoma an hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23(1): 157-66.
55. Tébar Massó FJ, Hernández Martínez AM, Gallego García MT. Control posquirúrgico en el síndrome MEN 2. En: Tébar Massó FJ, Rodríguez González JM. *Neoplasias Endocrinas Múltiples*. Barcelona: Edikamed; 2004. p. 174-8.

Carcinoma suprarrenal: actualización

J. CALZAS RODRÍGUEZ, F. MORENO ANTÓN, J. ANTONIO GUERRA MARTÍNEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

RESUMEN

El carcinoma de la corteza suprarrenal es un tumor infrecuente y dotado de una gran agresividad. Debido a su baja incidencia disponemos de pocos datos sobre su historia natural y respuesta al tratamiento, aunque se han hecho importantes avances a nivel diagnóstico y molecular. Dado que se diagnostican en estadios avanzados, la supervivencia a 5 años es pobre. El único tratamiento potencialmente curativo es la resección quirúrgica completa. Pero, incluso tras la misma, la recurrencia local y/o a distancia es muy frecuente. De ahí, la necesidad en pacientes con alto riesgo de recaída de evaluar terapias adyuvantes (sistémica/radioterapia en lecho tumoral). En la enfermedad metastásica no susceptible de cirugía, el mitotano y la quimioterapia sólo producen una mejoría temporal limitada, por lo que es prioritario el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas contra esta neoplasia mortal.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma de la corteza suprarrenal. Mitotano. Cirugía. Quimioterapia. Terapias biológicas.

ABSTRACT

Adrenocortical carcinoma are rare, highly malignant tumors. Due to its rarity there is a paucity of data on its natural history and response to therapy despite improvements in clinical detection and molecular understanding. Given the generally advanced stage at diagnosis, the overall 5-year survival remains poor. Complete surgical resection is the only potentially curative treatment. Unfortunately, even for patients who undergo complete resection, recurrent and metastatic disease are extremely common. Thus adjuvant treatment options need to be evaluated in high-risk patients (e.g. chemotherapy/radiation therapy of the tumour bed). In metastatic disease not amenable to surgery, mitotane and cytotoxic chemotherapy has generally produced disappointing responses, implying the need for the development of new therapies for this lethal disease.

KEY WORDS: Adrenocortical carcinoma. Mitotane. Surgery. Chemotherapy. Targeted therapies.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma suprarrenal (1-4) es un tumor de baja incidencia (1-2 casos/1.000.000 habitantes/año). La afectación es más frecuente entre los 40 y 50 años, aunque existe otro pico de incidencia antes de los 5 años. Existe un discreto predominio en mujeres. Su etiología permanece desconocida.

Más de la mitad (60%) de los adenocarcinomas adrenales pueden dar clínica endocrinológica, habitualmente síndrome de Cushing y/o virilización (5). A veces producen síntomas feminizantes, siendo raro el carcinoma secretor de aldosterona. En los niños, 90% son funcionantes y se manifiestan habitualmente como un síndrome virilizante con pubertad precoz. Los carcinomas suprarrenales afuncionantes, más frecuentes en hom-

bres, son de diagnóstico más tardío que los funcionantes, llegando a alcanzar gran tamaño, lo que produce síntomas locales como dolor y efecto masa y síndrome constitucional. Otra forma de manifestación es por los datos clínicos secundarios a la invasión de estructuras vasculares (trombosis de cava inferior, vena renal o tronco portal) o las metástasis a distancia, siendo los órganos más frecuentemente afectados el pulmón, hígado, ganglios linfáticos y hueso.

La evaluación inicial debe incluir una tomografía computarizada o imágenes por resonancia magnética del abdomen, además de los estudios endocrinos correspondientes (6-8) (Tabla I). Los exámenes hormonales son patológicos hasta en un 80% de carcinomas. La producción ineficiente hormonal debida a fallos en las vías enzimáticas origina la secreción de distintos tipos de

TABLA I

ESTUDIOS DE LABORATORIO DE LA FUNCIÓN CORTICOSUPRARRENAL Y PRUEBAS DE IMAGEN

*Determinaciones hormonales**Exceso glucocorticoides (mínimo 3 de 4 tests)*

Test de supresión de Dexametasona (1 mg, 23 h)

Excreción de cortisol urinario libre (24 h orina)

Cortisol basal (suero)

ACTH basal (plasma)

Esteroides sexuales y precursores esteroides

DHEA-S (suero)

17-OH-progesterona (suero)

Androstendiona (suero)

Testosterona (suero)

17β-estradiol (suero, en ♂ y ♀ postmenopausia)

Exceso de mineralocorticoides

Potasio (suero)

Cociente aldosterona/renina (plasma, sólo en pacientes con HTA y/o hipokaliemia)

Exclusión de feocromocitoma (1 de 2 tests)

Excreción de catecolaminas (24 h orina)

Metanefrinas, normetanefrinas y AVM (24 h orina)

Pruebas de imagen

TAC o RMN de tórax y abdomen

Gammagrafía ósea (sospecha metástasis óseas)

FDG-PET (opcional)

Recomendaciones del grupo de trabajo de carcinomas suprarrenales del European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT), mayo 2005.

precursores intermedios de la síntesis esteroidea de baja actividad biológica (11-deoxicortisol, DHEA, androstenediona y 11-desoxicorticosterona). Es característico del carcinoma suprarrenal encontrar un patrón hormonal mixto con aumento del cortisol, y niveles altos de DHEA-S plasmático y de 17-cetosteroides urinarios. La caracterización bioquímica del síndrome hormonal es de gran utilidad, además de en el diagnóstico, en el seguimiento del paciente. La evolución de los niveles hormonales permite monitorizar la respuesta al tratamiento médico, confirmar la ausencia de enfermedad residual y la detección de recidivas tumorales. El TAC suele mostrar masas adrenales de tamaño grande, de bordes irregulares y heterogéneas con áreas de necrosis central y hemorragia intratumoral. En ocasiones son visibles calcificaciones. El TAC, al igual que las otras pruebas de imagen, subestima el tamaño del tumor cuando este se compara con el tamaño real que presenta en la resección. Tras inyección de contraste existe realce de las zonas sólidas y, a veces, realce en anillo periférico. Se diferencia del adenoma por su bajo contenido

de grasa. Son signos sospechosos de malignidad en una masa adrenal valores de atenuación superiores a 10 HU (unidades Hounsfield) en el CT sin contraste, o en un CT con inyección de contraste un lavado de contraste < 50% y un valor de atenuación > 35 HU en imágenes obtenidas a los 10 ó 15 minutos. En RMN, se presenta como masas heterogéneas e hipointensas en T1, e hiperintensas respecto al hígado o bazo en secuencias potenciadas en T2. Los carcinomas muestran realce marcado y heterogéneo en estudio tras inyección de gadolinio con un lavado lento en las secuencias dinámicas de eco-gradientes. Las imágenes T1-weighted en fase y fuera de fase pueden ser el método no invasor más efectivo para diferenciar las masas suprarrenales benignas, ricas en lípidos, de las malignas: la pérdida de señal con la técnica de desplazamiento químico es indicativo de adenoma. La RMN no aporta ventajas sustanciales con respecto al TAC. La principal ayuda es en los casos de sospecha de afectación de la cava o ante signos que sugieran invasión por contigüidad de estructuras vecinas de cara a un posible abordaje quirúrgico. Recientes

estudios (9-11) muestran el valor de la PET con 18F-fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) para diferenciar lesiones adrenales malignas de benignas y en la detección de metástasis. Los carcinomas presentan una alta captación de FDG aunque hay una minoría de adenomas corticales que captan, pero con menor intensidad. Otros radio-trazadores están en estudio, como el 11C-metomidate, que se une a la enzima adrenal 11 β -hidroxilasa, y que podría mejorar la especificidad.

La PAAF realizada bajo control de imagen puede ser catastrófica en caso de feocromocitoma, por lo que debe excluirse. No distingue claramente entre masas adrenales benignas o malignas, aunque sí es de valor en metástasis y linfomas y para el diagnóstico diferencial con un carcinoma renal. Además, existe el riesgo de contaminación tumoral del trayecto de biopsia. Por ello, no es una técnica rutinariamente utilizada en el diagnóstico del carcinoma adrenal.

Con el creciente uso del TAC y de la ecografía, utilizados habitualmente en el estudio del abdomen, se ha encontrado un nuevo problema, que es el descubrimiento casual de una masa adrenal asintomática ("incidentaloma") al realizar dicha exploración. Son detectadas en un 0,6% de los TAC y aunque la mayoría son adenomas benignos, un 7% son carcinomas. En incidentalomas, la tasa de CCA cuando son < 4 cm es de 2%, se eleva a un 6% para tumores mayores de 4 cm, y es de 25% en tumores > 6 cm. Se recomienda (12,13) la resección quirúrgica para todas las lesiones sólidas mayores o iguales de 4cm y para aquellas menores de 4 cm con estudio hormonal positivo. Para una masa suprarrenal descubierta accidentalmente de menos de 4 cm y no funcionante, se realizará una RMN que descarte malignidad y, posteriormente, un seguimiento radiológico, TAC a los seis meses, y en caso de crecimiento se hará una suprarrenalectomía.

Para el diagnóstico de malignidad (14) se incluye el peso > 100 g, tamaño > 6 cm, y varios parámetros microscópicos (criterios de Weiss [15]): alto grado nuclear con aneuploidía y pleomorfismo nuclear, elevado número de mitosis por campo (> 5x50 HPF), presencia de mitosis atípicas, necrosis tumoral, arquitectura difusa del tumor, proporción de células claras (< 25%), invasión de sinusoides, vascular y capsular. Desde el punto de vista inmunohistoquímico la tinción tumoral con IGF2 y MIB1 (16) se presenta prometedora para ayudar a diferenciar lesiones malignas de benignas.

La revisión de datos publicados muestra que la mayor parte de los pacientes adultos (60%) son diagnosticados en estadios III y IV (17). Aproximadamente un 25-30% debutan con metástasis a distancia. Esto suele ser la consecuencia de la gran tendencia que tiene a invadir las estructuras vasculares, lo que origina una metastatización precoz. Actualmente ha aumentado el número de tumores que son detectados de forma accidental en el curso de una exploración radiológica realizada para el estudio de cualquier patología abdominal, lo que se traduce en un mayor porcentaje de pacientes diagnosticados en estadio II (18). En los niños un 70% de los carcinomas adrenales se presentan al diagnóstico en estadio I-II.

El estadio (Tabla II) y la resección completa (R0) son determinantes pronósticas. Los carcinomas suprarrenales son tumores agresivos, con supervivencia a 5 años de 35% (18-20). Es de 70% estadio I, 50% estadio II, 25% estadio III y < 5% estadio IV. La supervivencia de la enfermedad irresecable es inferior a 12 meses, mientras que tras la resección curativa alcanza el 50% a los 5 años. Se ha descrito un peor pronóstico para los carcinomas secretores de cortisol (21). El pronóstico es mejor en niños (22) que en adultos, con una supervivencia a 5 años de 50%, que se eleva a 70% tras resección quirúrgica completa. Parámetros patológicos (23,24) y moleculares (25) con implicaciones pronósticas son un índice mitótico alto (> 20 x 50 HPF), mitosis atípicas, necrosis tumoral, invasión vascular, un alto porcentaje de células positivas para Ki-67/MIB1 y la pérdida de p53.

TABLA II
ESTADIFICACIÓN

<i>Tumor (T)</i>
T1: tumor < 5 cm, confinado en glándula suprarrenal
T2: tumor > 5 cm, confinado en glándula suprarrenal
T3: tumor se extiende más allá glándula suprarrenal con invasión de grasa, sin invasión de órganos vecinos
T4: tumor con invasión de órganos adyacentes
<i>Ganglios linfáticos (N)</i>
N0: no hay ganglios positivos
N1: ganglios positivos
<i>Metástasis (M)</i>
M0: no hay metástasis a distancia
M1: metástasis a distancia
<i>Estadios</i>
I: T1, N0, M0
II: T2, N0, M0
III: T1-2, N1, M0 T3, N0, M0
IV: T3-4N1, M0 cualquier T, N, M1

Criterios McFarlane-Sullivan.

GENÉTICA MOLECULAR

Todavía no comprendemos bien las bases moleculares de la oncogénesis adrenocortical, pero varios de los mecanismos que conducen a la formación de estos tumores han sido descritos recientemente (26-29).

Existe un pequeño porcentaje relacionado con síndromes hereditarios familiares, en varios de los cuales se ha identificado el defecto molecular responsable y que han aportado claves importantes para la comprensión de la tumorigénesis en la corteza adrenal. El síndrome de Li-Fraumeni se relaciona con mutaciones en

la línea germinal del gen supresor p53 (17p13). El síndrome de Beckwith-Wiedemann es debido a la disregulación de genes con impronta genómica implicados en la regulación del crecimiento situados en la región 11p15 del brazo corto del cromosoma 11, como los genes IGF-II, H19, y CKDN1C (p57). Otros síndromes genéticos que se asocian con tumores adrenales son el síndrome de Carney (mutación del gen de PRKAR1A—proteína quinasa A dependiente del AMPc, localizado en 17q22-24), el síndrome de Gardner (mutación del gen supresor APC) y la neoplasia endocrina múltiple tipo I—MEN I— (mutaciones en la línea germinal del gen supresor menina, en la región 11q13).

En los carcinomas esporádicos se han encontrado diversas alteraciones genéticas. En más del 80% existe una pérdida de heterocigosidad (LOH) en el cromosoma 17 p, 11p y 11q, las cuales son muy infrecuentes en casos de adenomas o hiperplasias. En un 30% hay mutaciones puntuales y germinales en el gen supresor de tumores p53, localizado en el cromosoma 17p13. La mutación germinal en el exón 10 del gen p53 (R337H) podría explicar, al menos parcialmente, la alta frecuencia de carcinoma suprarrenal en la población infantil del sur de Brasil. El cromosoma 11p está fuertemente implicado en la patogénesis de estos tumores, existiendo una serie de genes localizados en el mismo, como el IGF-2, H19 y el p57 relacionados con el desarrollo fetal y el crecimiento de la glándula suprarrenal. Se ha demostrado en aproximadamente el 90% de las neoplasias corticoadrenales una pérdida de heterocigosidad en la región 11p15 con la sobreexpresión del gen IGF-II (Insulin-like Growth Factor II). Este factor mitogénico ejerce su acción de regulación autocrina a través del receptor IGF-I (30). Es muy frecuente la activación de la vía de señalización Wnt/ β -catenina, con la acumulación citoplasmática-nuclear de β -catenina detectada por inmunohistoquímica. También se ha descrito una pérdida alélica en el locus relacionado con el gen del Von Hippel Lindau (3p), del gen del retinoblastoma (13q) y del gen del ACTH-R (receptor de la ACTH). Recientes estudios demuestran que EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) (31) es expresado en la gran mayoría de carcinomas adrenales, que existen niveles altos de TGF- α , que es un ligando del receptor de EGF, que hay una sobreexpresión del FGFR (Fibroblast Growth Factor Receptor) y que los pacientes con CCA tienen altos niveles de VEGF (Vascular Endotelial Growth Factor) (32). Se están estudiando tumores adrenocorticales con microarrays que permiten identificar perfiles genéticos característicos de los CCA con implicaciones pronósticas (33).

Hay una serie de alteraciones de la esteroidogénesis—caracterizadas por diversos fallos enzimáticos adquiridos durante la transformación neoplásica (11- β hidroxilasa, 17- α hidroxilasa, 21-hidroxilasa,...)— que hace que estos tumores secreten distintos tipos de precursores, muchos de ellos con escaso poder hormonal que hace que los síndromes endocrinos aparezcan sólo cuando el tumor adquiere un determinado tamaño. La hiperproducción de hormonas esteroideas por el tumor en ausencia de estimulación de hormonas tróficas, como la ACTH, se ha intentado explicar a través de la activación de la vía de señalización AMPc—proteína quinasa A, inactivación de la

fosfodiesterasa o por otros caminos alternativos (activación de la vía calcio-fosfatidilinositol) (34).

TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas en el carcinoma de la corteza suprarrenal son la cirugía, y el tratamiento médico (mitotano y quimioterapia) (35,36). Los resultados obtenidos con la terapia sistémica se encuentran sesgados por el pequeño número de pacientes en las series, la variabilidad en el estadiaje y en el grado histológico (criterios de inclusión), y la ausencia en varios de estos estudios de los criterios objetivos con los que se evaluó la respuesta a los tumores.

CIRUGÍA

El único tratamiento curativo es la resección quirúrgica (37). Se debe intentar una resección lo más radical posible del tumor y órganos adyacentes afectados, con el objetivo de realizar una resección completa tumoral, con márgenes microscópicamente libres (R0). En caso de no ser posible, podría estar indicada, aunque es un tema de controvertido, la extirpación de la mayor cantidad posible de masa tumoral (citorreducción), siempre que el riesgo quirúrgico no sea extremadamente alto, ya que aunque no es curativa, permite una mejoría de los síntomas en casos de tumores funcionantes y facilita la acción de los fármacos adrenolíticos y de la quimioterapia.

En casos seleccionados de tumores localmente avanzados irreseccables de inicio se debería intentar, tras un tratamiento sistémico, realizar una resección completa del tumor. Así mismo, en tumores metastásicos se debería valorar la cirugía radical del primario y de las metástasis, siempre que sea posible, ya que se asocia con un aumento de la supervivencia (38).

Si la resección quirúrgica es completa, la medición hormonal deberá confirmar la ausencia de enfermedad residual. La glándula no afectada por el tumor puede estar atrófica debido la hipersecreción de cortisol por el tumor, por lo que en el postoperatorio el paciente deberá recibir suplementos de corticosteroides hasta obtener la recuperación funcional de la misma.

Incluso cuando el tumor es completamente resecado, un alto porcentaje de los pacientes desarrollan recurrencia a menudo a distancias, siendo esta la razón para justificar un tratamiento sistémico adyuvante con la intención de aumentar la supervivencia.

MITOTANO (LYSODREN®, O,P'-DDD)

Es una sustancia con actividad citotóxica sobre la corteza suprarrenal, produciendo una degeneración de las zonas reticular y fasciculada (39). Para su actividad adrenalítica requiere activación en metabolitos activos a través del citocromo mitocondrial P-450. Cada comprimido de Lysodren® contiene 500 mg de mitotano. Una vez administrado por vía oral, el mitotano se almacena fundamen-

talmente en la grasa. Tiene una vida media muy larga. Se metaboliza principalmente a través del hígado. Se recomiendan dosis bajas de inicio de 1-2 g al día administrados con los alimentos, con incrementos semanales hasta alcanzar dosis de 6 g diarios, o la máxima dosis tolerable. Siempre que sea posible (en Europa a través de HRA Farma, que es el laboratorio que distribuye el fármaco: info@lysodren-europe.com) se deben medir los niveles séricos de mitotano (40) para guiarse a la hora de dosificar el Lysodren®. Esto es especialmente útil en los casos en los que se considere necesario administrar dosis iniciales mayores para alcanzar antes niveles terapéuticos (p. e., pacientes muy sintomáticos), dado que la ventana terapéutica del mitotano es estrecha, entre 14 y 20 mg/l. Hay una correlación lineal entre la dosis acumulativa de Lysodren® y los niveles de mitotano en plasma, de forma que cuando se alcanzan concentraciones terapéuticas, aproximadamente a los 3-5 meses, se puede reducir la dosis a 1-3 g diarios con ajustes según niveles y se continuará hasta toxicidad o progresión.

Los efectos adversos son muy frecuentes, y reversibles con reducción de dosis o retirada del fármaco. Los más comunes son los trastornos gastrointestinales (náuseas/vómitos, diarrea, mucositis, anorexia); trastornos del sistema nervioso (astenia, confusión, vértigo, somnolencia, letargia ataxia, polineuropatía, pérdida de memoria y capacidad de concentración, depresión); reacciones cutáneas; y alteraciones analíticas (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, aumento enzimas hepáticas y aumento del tiempo de hemorragia). Aparece insuficiencia suprarrenal (addisonismo) debido a su actividad suprarrenolítica y a su acción sobre el metabolismo del cortisol que precisa suplemento hormonal desde el inicio, siendo necesario medir los niveles de cortisol urinario libre para determinar la dosificación óptima de los glucocorticoides de sustitución –hidrocortisona o prednisona–. El tratamiento sustitutivo con mineralocorticoides (fludrocortisona) no es necesario en todos los pacientes, dado que la zona glomerulosa es más resistente al efecto adrenolítico del mitotano y el déficit de aldosterona puede no aparecer hasta varios meses después de iniciar la terapia. Un manejo inadecuado de la insuficiencia suprarrenal puede incrementar los efectos secundarios del mitotano y reducir su tolerancia. Las reacciones adversas en niños son prácticamente comparables a las de los adultos. No obstante, también se puede observar retraso neuropsicológico, hipotiroidismo y retraso del crecimiento.

Desde los años sesenta se ha utilizado el mitotano para el tratamiento del carcinoma de la corteza suprarrenal inextirpable (o cirugía incompleta), metastático o en recaída (39). En varios estudios el tratamiento con mitotano no mejora la tasa de supervivencia, mientras que otros han obtenido un aumento significativo de la supervivencia, especialmente en pacientes con niveles de mitotano en plasma superiores a los 14 mg/l. Proporciona unos índices de respuesta tumoral objetiva del 25-30%, y aunque raras se han comunicado remisiones completas de larga duración, sobre todo en niños. Además, el mitotano reduce drásticamente la síntesis de cortisol, lo que conduce a la desaparición del síndrome de

hipersecreción endocrina en un 75% de pacientes con carcinoma suprarrenal secretor, siendo necesaria la hormonoterapia de sustitución. La respuesta bioquímica al mitotano se realiza midiendo el cortisol urinario.

Un tema controvertido ha sido su empleo en adyuvancia (41). Recientemente se han publicado los resultados de un interesante estudio retrospectivo (42) de una gran cohorte de pacientes con CCA de diferentes instituciones italianas y alemanas, tras un largo seguimiento. En el mismo, 47 pacientes italianos con estadios I-III resecados recibían tratamiento adyuvante con mitotano, y la supervivencia libre de recurrencia, el –principal objetivo del estudio– era comparada con la obtenida en dos grupos controles independientes de 55 pacientes italianos y 75 alemanes, que durante el mismo periodo de tiempo, se trataban exclusivamente con resección quirúrgica radical. La SLE obtenida era significativamente superior en el grupo del mitotano: una supervivencia libre de recurrencia de 42 *versus* 20 meses en el grupo control italiano, y de 25 meses en el grupo control alemán. Los pacientes de los dos grupos italianos eran comparables, mientras que los pacientes del grupo control alemán tenían tumores con características pronósticas más favorables, lo que hace aún más impresionantes los resultados con el mitotano (43). El beneficio del tratamiento adyuvante con mitotano, tanto en la supervivencia libre de enfermedad como en la supervivencia global ajustado a factores pronósticos, siguió siendo estadísticamente significativo en un análisis multivariante. Un dato importante de este estudio es que el beneficio se alcanza con dosis bajas de mitotano (44) (1-5 g/día), lo que explica la baja tasa de efectos adversos asociados con el mismo. La óptima duración del tratamiento adyuvante no está bien definida, pero dado que la mayoría de las recidivas ocurren en los dos primeros años, este debería ser de 2 a 5 años para estadios I-II y de forma indefinida para pacientes con estadios III y IV resecados. Una guía práctica sobre el uso de mitotano en el tratamiento adyuvante ha sido publicada este año (41).

QUIMIOTERAPIA

De los resultados del tratamiento quimioterápico (45) es difícil extraer conclusiones ante el número pequeño de pacientes y la gran diversidad en los tratamientos, tipos de fármacos y dosis, que se recogen en las series. Se han utilizado combinaciones exclusivas de quimioterapia tipo cisplatino-etopósido (46) y 5-fluorouracilo-adriamicina-cisplatino, con unas respuestas objetivas del 20-30%. Un estudio en niños (47) sugiere que la administración de etopósido y cisplatino, tras la resección quirúrgica completa, puede ser efectiva. En un intento por mejorar estos resultados se ha combinado mitotano con diversos quimioterápicos, basados en estudios *in vitro* en los que mitotano (48) revierte la resistencia a drogas al disminuir la sobreexpresión del gen MDR-1 en las células tumorales del CCA. La mayoría de estos estudios no demuestran una ventaja de la administración de uno o varios citotóxicos asociados al mitotano sobre su empleo como agente único (49).

Resultados muy prometedores han sido obtenidos por Berruti (50), con mitotano utilizado en combinación con etopósido, doxorubicina y cisplatino en pacientes con carcinomas suprarrenales irresecables. Obtuvo un 49% de respuestas objetivas con un 7% de remisiones completas y una mediana de tiempo a la progresión y de supervivencia global para los respondedores de 18, 2 y 48 meses, respectivamente, aunque a expensas de una toxicidad importante. Un régimen menos tóxico, la combinación de mitotano con estreptozotocina, consigue tasas de respuestas 35% (51). Un estudio de quimioterapia en segunda línea (52), en pacientes que han progresado al esquema anterior, muestra actividad con la combinación de vincristina, cisplatino, tenipósido y ciclofosfamida. Algunos trabajos recientes han utilizado fármacos de tercera generación como la gemcitabina (con erlotinib) (53) o irinotecán (54) sin demostrar actividad en esta neoplasia. Hay un ensayo danés fase II abierto con la combinación de docetaxel y cisplatino.

Actualmente está en marcha el primer ensayo fase III en cáncer suprarrenal, un estudio multinacional denominado FIRM-ACT (*First International Randomized Trial in Locally Advanced and Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment*) (www.firm-act.org) en el que 300 pacientes con estadios III-IV serán aleatorizados a recibir mitotano, doxorubicina, etopósido y cisplatino (esquema de Berruti) o mitotano con estreptozotocina (esquema de Khan).

RADIOTERAPIA Y RADIOFRECUENCIA ABLATIVA

Se pensaba que los carcinomas de la corteza suprarrenal eran resistentes a la radioterapia. No obstante, estudios con modernas técnicas y equipos de radioterapia demuestran que la radioterapia abdominal puede ser útil en recurrencias locales no candidatas a cirugía. Así mismo, se emplea la radioterapia paliativa en metástasis óseas y/o cerebrales. Existen pocos datos sobre su empleo tras la resección quirúrgica (radioterapia adyuvante). Algunos grupos (55) sugieren que la administración de radioterapia (45-55 Gys) en el lecho tumoral reduce la alta tasa de recurrencias locales. Un estudio randomizado en pacientes de alto riesgo (p. e., estadios III) parece justificado para evaluar la eficacia de la radioterapia postoperatoria. La radiofrecuencia ablativa (56) puede ser una alternativa a la cirugía en algunos pacientes con carcinoma metastásico y tumores adrenales menores de 5 cm.

TRATAMIENTO MÉDICO DE LA HIPERSECRECIÓN HORMONAL

Debido a que los efectos del mitotano tardan semanas en aparecer y a su toxicidad limitante de dosis, frecuentemente se utiliza conjuntamente con inhibidores de la función suprarrenal con intención de mejorar lo antes posible las manifestaciones clínicas asociadas con una excesiva producción de hormonas. La normalización de los niveles de cortisol se consigue administrando ketoconazol (400-1200 mg/d), aminoglutetimida (1g/d) o metirapona (2-3g/d). Todos estos fármacos tienen el riesgo de causar

insuficiencia suprarrenal, pudiendo ser necesaria la administración de esteroides sustitutivos. No se debe administrar espirolactona para corregir la hipokalemia, en combinación con mitotano, ya que este diurético puede impedir la acción del mitotano.

NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

El CCA expresa niveles altos de la P-glicoproteína, codificada por el gen MDR-1. Es una proteína de membrana integrante de la familia de transportadores dependientes de ATP, que causa resistencia a quimioterapia actuando como bomba de expulsión del fármaco al exterior de la célula. Hay un ensayo fase II abierto que evalúa el efecto de la quimioterapia con tariquidar (XR9576), un potente inhibidor de la P-glicoproteína de tercera generación (57).

El crecimiento y progresión de los tumores de la corteza suprarrenal requiere la formación de una trama vascular guiada por el proceso de angiogénesis. De ahí que la inhibición de la angiogénesis tumoral pueda ser una estrategia terapéutica interesante. Se ha diseñado un ensayo con bevacizumab y está en marcha un estudio en pacientes refractarios a quimioterapia con sunitinib, un inhibidor tirosinasa multidiana. Dado que el EGFR está sobreexpresado en las neoplasias adrenales, la inhibición del mismo constituye un tratamiento antitumoral atractivo. Existe un ensayo activo con gefitinib (57).

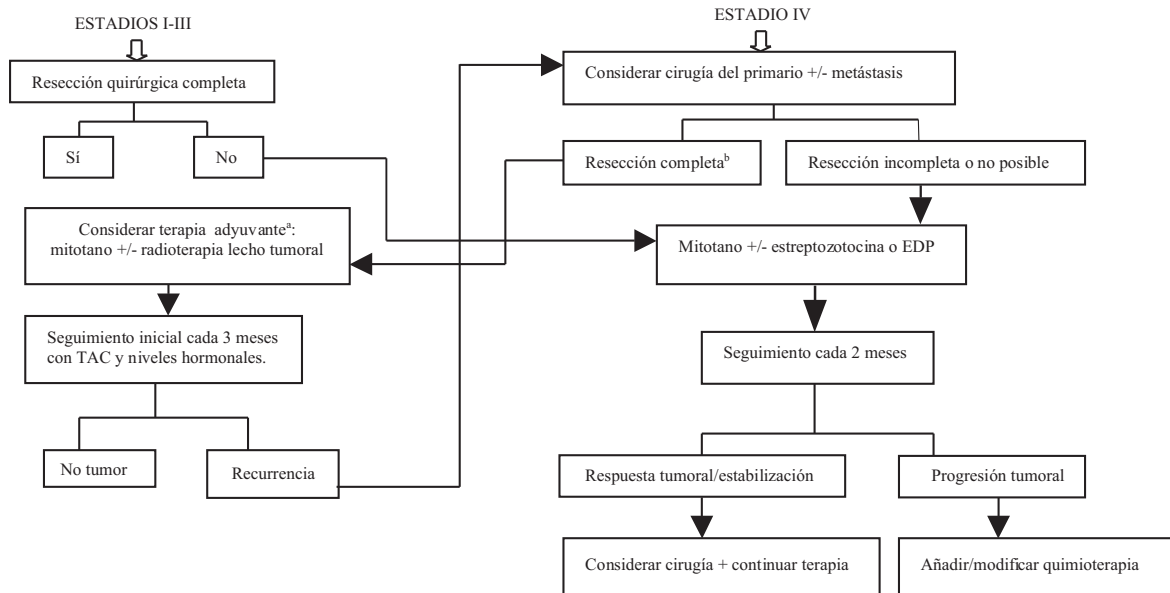
La sobreexpresión de IGF-II parece tener un papel clave en el desarrollo del cáncer adrenal. Experimentos in vitro demuestran que actúa por la vía del receptor IGF-I, por lo que el desarrollo de moléculas que inhiban este receptor tirosinasa puede ser crucial. Finalmente se están llevando a cabo investigaciones en el campo de agentes inductores de la diferenciación tumoral (p. e., tiazolidinadionas utilizadas en el tratamiento de la diabetes tipo 2) y de la terapia génica e inmunoterapia (58).

En conclusión, la escasa incidencia del carcinoma adrenal hace que no dispongamos de adecuados ensayos clínicos, y ciertamente ninguno en fase III, para poder apoyar nuestras decisiones terapéuticas en datos científicos. Esto lleva a que sea necesario establecer un algoritmo terapéutico con los escasos datos disponibles para, en la práctica clínica, tratar lo más adecuadamente posible a estos enfermos (Tabla III).

PERSPECTIVAS DE FUTURO

Se han creado registros centrales en varios países europeos (p. e., Francia, Alemania, Italia) para pacientes con carcinoma suprarrenal, los cuales nos permitirán conocer la incidencia real de esta neoplasia —que se estima superior a la reportada en series antiguas—, la distribución actual por estadios y la evaluación del impacto de los diferentes tratamientos antineoplásicos en su supervivencia. En los últimos años han sido fundados dos grupos cooperativos internacionales: ENS@T (*European Network for the Study of Adrenal Tumors*) (<http://www.ensat.org>) y el *Collaborative Group for Adrenocortical Carcinoma Therapy*

TABLA III
ALGORITMO DE LA ESTRATEGIA DE MANEJO DE LOS CARCINOMAS SUPRARRENALES



^aDebe considerarse en todos los pacientes con alto riesgo de recurrencia (estado II, III).

^bLa resección completa en estadio IV debe seguirse siempre de terapia adyuvante. EDP: etopósido, doxorubicina, cisplatino.

Modificada de Allolio y Fassnacht. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006.

(COACT) (<http://www.med.umich.edu/intmed/endocrinology/acs.htm>). Este último ha puesto en marcha un estudio internacional fase III en estadios avanzados (FIRMACT) que determinará el régimen de quimioterapia de referencia para futuras comparaciones y lo que es más importante, crea la base estructural –con la colaboración de múltiples centros y países– para nuevas investigaciones y ensayos clínicos en cáncer suprarrenal p. e., en el campo de la adyuvancia.

Los avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares nos ayudarán en el futuro a una mejor elección de los agentes y/o procedimientos terapéuticos. En este sentido se están ensayando actualmente tratamien-

tos con inhibidores de la telomerasa (59), agentes inductores de apoptosis, supresores de inestabilidad génica, inhibidores tirosín-kinasa y de la angiogénesis e inductores de diferenciación adrenocortical.

CORRESPONDENCIA:

Julia Calzas Rodríguez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de Fuenlabrada
Camino del Molino, 2
28942. Fuenlabrada, Madrid
e-mail: jcalzas.hflr@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- Rodgers SE, Evans DB, Lee JE, Perrier ND. Adrenocortical carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15: 535-53.
- Dackiw AP, Lee JE, Gagel RF, et al. Adrenal cortical carcinoma. *World J Surg* 2001; 25: 914-26.
- Liou LS, Kay R. Adrenocortical carcinoma in children. Review and recent innovations. *Urol Clin N Am* 2000; 27: 403-21.
- Wajchendberg BL, Albergaria Pereira MA, Medonca BB, et al. Adrenocortical carcinoma. Clinical and laboratory observations. *Cancer* 2000; 88: 711-36.
- Darracott Vaughan E. Diseases of the adrenal gland. *Med Clin N Am* 2004; 88: 443-66.
- NG L, Libertino JM. Adrenocortical Carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol* 2003; 169: 5-11.
- Mayo-Smith WW, Boland GW, Noto RB, Lee MJ. State-of-the-Art Adrenal Imaging. *Radiographics* 2001; 21: 995-1012.
- Roman S. Adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2006; 18: 36-42.
- Leboulleux S, Dromain C, Bonniaud G, Aupérin A, Caillou B, Lumbroso J. et al. Diagnostic and prognostic value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in adrenocortical carcinoma: a prospective comparison with computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 920-6.
- Mackie GC et al. User of 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating locally recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2665-71.
- Metser U, Miller E, Lerman H, et al. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses. *J Nucl Med* 2006; 47: 32-7.
- Young WF. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007; 356: 601-10.
- Kuruba R and Gallagher SF. Current management of adrenal tumors. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 34-46.
- Volante M, Buttigliero C, Greco E, et al. Pathological and molecular features of adrenocortical carcinoma: an update. *J Clin Pathol* 2008; 61: 787-93.

15. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery JAL. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 202-6.
16. Schmitt A, Saremaslani P, Schmid S, et al. IGFII and MIB1 immunohistochemistry is helpful for the differentiation of benign from malignant adrenocortical tumours. *Histopathology* 2006; 49: 298-307.
17. Chen D, Ernest Sosa R, Scherr D. Treatment of adrenocortical carcinoma: contemporary outcomes. *Curr Urol Rep* 2004; 5: 65-72.
18. Icard P, Goudet P, Charpenay C, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons Study Group. *World J Surg* 2001; 25: 891-7.
19. Vassilopoulou-Sellin R, Schultz PN. Adrenocortical carcinoma. Clinical outcome at the end of the 20th century. *Cancer* 2001; 92: 1113-21.
20. Kebebew E, Reiff E, Duh QY, Clark OH, McMillan A. Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: have we made progress? *World J Surg* 2006; 30: 872-8.
21. Abiven G, Coste J, Groussin L, et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2650-5.
22. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda EC, Caran E, Oliveira-Filho AG, et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol* 2004; 22: 838-45.
23. Assié G, Antoni G, Tissier F, Caillou B, Abiven G, Gicquel C, et al. Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 148-54.
24. Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, Nissan A, Marshall D, Dudas M, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic, and molecular characterization. *J Clin Oncol* 2002; 20: 941-50.
25. Gicquel C, Bertagna X, Gaston V, et al. Molecular markers and long-term recurrences in a large cohort of patients with sporadic adrenocortical tumors. *Cancer Res* 2001; 61: 6762-7.
26. Koch CA, Pacak K, Chrousos GP. The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5367-84.
27. Soon PSH, McDonald KL, et al. Molecular markers and the pathogenesis of adrenocortical cancer. *The Oncologist* 2008; 13: 548-61.
28. Libé RM, Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 13-28.
29. Barlaskar FM, Hammer GD. The molecular genetics of adrenocortical carcinoma. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8: 343-8.
30. Weber MM, Fottner C, Wolf, E. The role of the insulin-like growth factor system in adrenocortical tumorigenesis. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 69-75.
31. Fassnacht M, Hahner S, Heinrich B, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) as a potential new target in the treatment of patients with adrenocortical carcinoma: results of preclinical studies. Ninth European Congress of Endocrinology, 2007, p P145 (abstract).
32. Zaharieva S, Atanassova I, Orbetzova M, et al. Circulating vascular endothelial growth factor and active rennin concentrations and prostaglandin E2 urinary excretion in patients with adrenal tumours. *Eur J Endocrinol* 2004; 136: 1122-9.
33. De Fraipont F, Atifi M, Cherradi N, et al. Gene expression profiling of human adrenocortical tumors using complementary deoxyribonucleic acid microarrays identifies several candidate genes as markers of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1819-29.
34. Bertherat J, Groussin L, Bertagna X. Mechanisms of disease: adrenocortical tumors. Molecular advances and clinical perspectives. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 632-41.
35. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 667-80.
36. Allolio B, Fassnacht M. Adrenocortical Carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2027-38.
37. Shen WT, Sturgeon C, Duh QY. From incidentaloma to adrenocortical carcinoma: the surgical management of adrenal tumors. *J Surg Oncol* 2005; 89: 186-92.
38. Schulick R, Brennan M. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 719-26.
39. Hahner S, Fassnacht M. Mitotane for adrenocortical carcinoma treatment. *Curr Opin Invest Drugs* 2005; 6: 386-94.
40. Baudin E, Pellegriti G, Bonnay M, Penfornis A, Laplanche A, Vassal G, et al. Impact of monitoring plasma mitotane levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 1385-92.
41. Terzolo M, Berruti A. Adjunctive treatment of adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 25: 221-6.
42. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2372-80.
43. Schteingart DE. Adjuvant mitotane therapy of adrenal cancer-use and controversy (Editorial). *N Engl J Med* 2007; 356: 2415-8.
44. Terzolo M, Pia A, Berruti A, et al. Low-dose monitored mitotane treatment achieves the therapeutic range with manageable side effects in patients with adrenocortical cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2234-8.
45. Ahlman H, Khorram-Manesh A, Jansson S, Wängberg B, Nilsson O, Jacobsson CE, et al. Cytotoxic treatment of adrenocortical carcinoma. *World J Surg* 2001; 25: 927-33.
46. Williamson SK, Lew D, Miller GJ, Balcerzak SP, Baker LH, Crawford ED. Phase II evaluation of cisplatin and etoposide followed by mitotane at disease progression in patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 1159-65.
47. Hovi L, Wikstrom S, Vettenranta K, et al. Adrenocortical carcinoma in children: a role for etoposide and cisplatin adjuvant therapy? Preliminary report. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 324-7.
48. Abraham J, Bakke S, Rutt A, Meadows B, Merino M, Alexander R, et al. A phase II trial of combination chemotherapy and surgical resection for the treatment of metastatic adrenocortical carcinoma: continuous infusion doxorubicin, vincristine, and etoposide with daily mitotane as a P-glycoprotein antagonist. *Cancer* 2002; 94: 2333-43.
49. Fareau GG, Lopez A, Stava Ch, Vassilopoulou-Sellin R. Systemic chemotherapy for adrenocortical carcinoma: comparative responses to conventional first-line therapies. *Anti-Cancer Drugs* 2008; 19: 637-44.
50. Berruti A, Terzolo M, Sperone P, Pia A, Casa SD, Gross DJ, et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 657-66.
51. Khan TS, Imam H, Juhlin C, et al. Streptozocin and mitotane in the treatment of adrenocortical cancer patients: long-term survival in its adjuvant use. *Ann Oncol* 2000; 11: 1281-7.
52. Khan TS, Sundin A, Juhlin C, et al. Vincristine, cisplatin, teniposide, and cyclophosphamide combination in the treatment of recurrent or metastatic adrenocortical cancer. *Med Oncol* 2004; 21: 167-77.
53. Quinkler M, Hahner S, Wortmann S, et al. Treatment of advanced adrenocortical carcinoma with erlotinib plus gemcitabine. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2057-62.
54. Baudin E, Docao C, Gicquel C, et al. Use of a topoisomerase I inhibitor (irinotecan, CPT-11) in metastatic adrenocortical carcinoma. *Ann Oncol* 2002; 13: 1806-9.
55. Fassnacht M, Hahner S, Polat B, Koschker AC, Kenn W, Flentje M, et al. Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4501-4.
56. Wood BJ, Abraham J, Hvizda JL, Alexander HR, Fojo T. Radiofrequency ablation of adrenal tumors and adrenocortical carcinoma metastases. *Cancer* 2003; 97: 554-60.
57. Kirschner LS. Emerging treatment strategies for adrenocortical carcinoma: a new hope. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 14-22.
58. Schott M, Reincke M, Ortmann D, Bornstein SR. Immunotherapy: new strategies for the treatment of adrenocortical carcinoma. *Horm Metab Res* 2003; 35: 451-3.
59. Else T, Giordano TH, Hammer GD. Evaluation of telomere length maintenance mechanisms in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1442-9.

Abordaje quirúrgico de los tumores adrenales primarios y secundarios. I. Vías de acceso a la glándula suprarrenal

P. MORENO LLORENTE, M. DURÁN POVEDA¹

Unidad de Cirugía Endocrina. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona. ¹Unidad de Cirugía Endocrina. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

RESUMEN

Desde que en 1889 Thornton documentara la primera suprarrenalectomía, son varias las vías de abordaje que se han propuesto para realizar la exéresis de las glándulas suprarrenales. Factores como bilateralidad, patología, malignidad, tamaño de la lesión, patología abdominal asociada, hábito corporal del paciente, manifestaciones clínicas de la enfermedad, experiencia del cirujano con las posibles vías de abordaje y las complicaciones potenciales, condicionarán la elección de una u otra alternativa.

En este artículo revisamos las distintas alternativas para realizar la suprarrenalectomía, valorando las indicaciones de cada una de ellas, sus ventajas y complicaciones.

PALABRAS CLAVE: Glándula suprarrenal. Adrenalectomía. Cirugía laparoscópica. Cirugía mínimamente invasiva.

INTRODUCCIÓN

En 1552 Bartholomaeus Eustachius hace referencia, por primera vez, a las glándulas suprarrenales como «glándulas colocadas sobre el riñón».

La situación de las glándulas suprarrenales en el retroperitoneo, su gran vascularización (el aporte arterial procede de tres vías: la arteria frénica superior, la aorta y la arteria renal), sus relaciones (la vena cava inferior en caso de la suprarrenal derecha y la vena renal izquierda, bazo y cola de páncreas en el caso de la glándula izquierda), así como la importancia de conocer y entender las enfermedades que las afectan, ha hecho que la adrenalectomía se constituya en un reto para los cirujanos al ser una operación altamente especializada que requiere de una experiencia quirúrgica demostrada.

Desde que en 1889 Thorston documentara la primera suprarrenalectomía, se han descrito diversas vías de

ABSTRACT

Many different methods and refinements have been proposed to perform adrenal surgery since Thornton described his first adrenalectomy in 1889.

The rational approach to the adrenal gland in a particular patient concerns many factors as: the presence of unilateral versus bilateral disease, the type of adrenal disease, the presence or likelihood of malignancy, the size of the primary tumour or gland, the presence of other abdominal disease, the body habitus of the patient, the potential role for complications associated to the patient or to the approach and the familiarity of the surgeon with the various procedures.

KEY WORDS: Adrenal gland. Adrenalectomy. Laparoscopic surgery. Minimally invasive surgery.

abordaje como la propuesta en 1927 por Mayo con una incisión en el flanco, la vía posterior de Young en 1936 y, finalmente, el acceso laparoscópico propuesto por Gagner en 1992 entre otras (1-4).

La elección de una u otra vía depende de factores tan diversos como la presencia o sospecha de malignidad, bilateralidad de la enfermedad, tamaño de la glándula o del tumor, historia de cirugía abdominal previa o presencia de lesiones abdominales asociadas, sintomatología clínica, preferencias del cirujano por una u otra vía así como el conocimiento de las potenciales complicaciones de cada una de ellas (5).

Las indicaciones de adrenalectomía (Tabla I), los planteamientos diagnósticos y terapéuticos, así como la preparación preoperatoria del paciente, que dependerá de la patología a tratar, son las mismas independientemente de que el abordaje sea abierto o laparoscópico.

TABLA I

INDICACIONES DE SUPRARRENALECTOMÍA

-
- Feocromocitoma
 - Hiperaldosteronismo primario (síndrome de Conn)
 - Síndrome de Cushing (adenoma productor de cortisol, hiperplasia por hiperproducción de ACTH con fracaso de tratamiento o hiperplasia primaria)
 - Incidentalomas suprarrenales no funcionantes, supuestamente benignos, siempre que sean mayores de 4 cm o presenten crecimiento evidente en el seguimiento
 - Lesiones metastásicas aisladas
 - Quistes o mielolipomas que produzcan síntomas
-

VÍAS DE ACCESO A LA GLÁNDULA SUPRARRENAL

ABORDAJES ABIERTOS

Las vías tradicionales de abordaje abierto de la glándula suprarrenal son cuatro: la vía anterior transperitoneal, la vía lumbar retroperitoneal, la retroperitoneal posterior, y el abordaje toracoabdominal.

Vía anterior o transperitoneal

Constituye la vía de abordaje estándar de la glándula suprarrenal y un acceso muy familiar para el cirujano general. Clásicamente utiliza una incisión abdominal media, o bien una subcostal uni- o bilateral. En ocasiones, se ha empleado la incisión de Makuuchi, una variante de la incisión subcostal, empleada en la cirugía hepática y trasplante, que ofrece una excelente exposición del campo quirúrgico.

En el lado derecho, se realiza de entrada un descenso del ángulo hepático del colon y una maniobra de Kocher suficiente para exponer la vena cava inferior. Ocasionalmente, en glándulas de localización muy alta, es necesario añadir la sección del ligamento triangular hepático derecho para facilitar la retracción del lóbulo hepático derecho medialmente. En este momento, se procede a disecar la glándula de la vena cava inferior que suele localizarse craneal y medial, entrando directamente en la vena cava inferior en un trayecto corto. Seguidamente, se procede a la disección de la glándula prestando especial atención a la ligadura y sección de pequeños vasos, venosos y arteriales, que llegan de la vena o por detrás de ella respectivamente.

En el lado izquierdo, la exposición de la glándula depende de su situación (por encima, detrás o por debajo del páncreas) y las relaciones de esta con las estructuras vecinas. Cuando está situada sobre o inferior al páncreas se puede acceder a ella a través de la transcavidad de los epiplones, se secciona el peritoneo parietal posterior rechazando el páncreas superiormente, lo que permite la exposición de la glándula y el riñón. La vena suprarrenal izquierda se identifica en la cara medial e inferior de la glándula y drena en la vena renal izquierda. Posteriormente se diseca la glándula del tejido graso perirrenal. La ventaja potencial del aborda-

je a través de la transcavidad es que se evita la retracción esplénica y potenciales lesiones del bazo.

En caso de que la glándula suprarrenal izquierda se sitúe en más alta, sobre la cola del páncreas, se procede a la decolación espleno-pancreática, especialmente en caso de tumores voluminosos (5,6).

La tabla II muestra las ventajas, inconvenientes e indicaciones que existen entre los distintos abordajes abiertos.

Vía posterior

Es la vía de abordaje más directa a las glándulas suprarrenales. Se coloca al paciente en decúbito prono con ligera flexión del tronco. Clásicamente se han descrito tres incisiones (Fig. 1): la de Hugh-Young, la transtorácica y la lumbar o en palo de Jockey que sigue la dirección paralela a la 12ª costilla.

Esta última incisión es la más utilizada; en ella, se seccionan los músculos paravertebrales y dorsal ancho para reseca posteriormente la última costilla accediendo de este modo al retroperitoneo. Se retrae superiormente la 11ª costilla y el ángulo pleural costofrénico, y se diseca la grasa perirrenal hasta localizar la glándula.

Otra alternativa es la propuesta por Hugh-Young, que se extiende desde la 10ª costilla a unos 5 cm de la línea media y se extiende en sentido caudal y vertical para horizontalizarse a nivel de la cresta iliaca.

Una tercera vía de abordaje es el acceso lumbar directo con una incisión oblicua desde el ángulo costovertebral hasta un punto intermedio entre la pala iliaca y la arcada costal (5,7) (Fig. 1).

Vía lateral

Consiste en otro abordaje retroperitoneal con el paciente en decúbito lateral sobre el lado opuesto al que va a ser abordado. Puede ser intercostal, transcostal o subcostal en relación a las 2 últimas costillas, centrandolo la incisión a nivel de la línea axilar media y prolongándola en uno u otro sentido a demanda (5).

Vía toracoabdominal

Vía de abordaje poco utilizada que expone abdomen, retroperitoneo y porción inferior del hemitórax (5). Clásicamente indicada en tumores de gran tamaño.

Hoy en día ha quedado obsoleta y, en casos en que es necesaria una amplia exposición porque el tamaño del tumor lo requiere, pueden utilizarse incisiones, como la de Makuuchi.

*ABORDAJES CERRADOS**Adrenalectomía laparoscópica*

Michael Gagner publicó en 1992 la primera adrenalectomía laparoscópica (AL) (4). Actualmente la AL es el procedimiento quirúrgico de elección en patología

TABLA II

VÍAS DE ACCESO A LA GLÁNDULA SUPRARRENAL. VENTAJAS, INCONVENIENTES E INDICACIONES

	<i>Vía anterior</i>	<i>Vía retroperitoneal</i>	<i>Vía lateral</i>	<i>Vía toracoabdominal</i>
<i>Ventajas</i>	Abordaje familiar para el cirujano general y endocrino Único que permite abordaje bilateral Accesible a cualquier tamaño del tumor Permite la evaluación completa de la cavidad y la resección oncológica	Vía más directa No produce íleo postoperatorio ni adherencias peritoneales Más rápida Menor estancia hospitalaria que la anterior (8)	Paciente obeso Cirugía abdominal previa	
<i>Inconvenientes</i>	Requiere la movilización de órganos abdominales (colon, bazo, páncreas) Morbilidad asociada a la incisión (dolor, evisceración, eventración) Predispone el íleo intestinal postoperatorio Facilita la formación de adherencias Mayor tiempo quirúrgico Mayor estancia hospitalaria	Dificultad para hacer hemostasia en caso de hemorragia Tamaño de la lesión Riesgo de neumotórax Acceso unilateral (lesiones bilaterales: 2 incisiones)	Dificultad para hacer hemostasia en caso de hemorragia Tamaño de la lesión Riesgo de neumotórax Acceso unilateral (lesión bilateral: 2 incisiones cambio postural)	Pacientes obesos o con patología respiratoria Morbilidad asociada a la incisión (dolor, condiciona la estancia hospitalaria, riesgo de eventración)
<i>Indicaciones</i>	Adrenalectomía bilateral Carcinoma corticoadrenal	Glándulas de tamaño normal o hiperplásicas Tumores no superiores a 5 cm	Pacientes obesos importantes Si problemas respiratorios severos Tumores superiores a 6 cm	Carcinoma corticoadrenal

adrenal benigna y, aunque no existen estudios prospectivos randomizados, estudios comparativos entre suprarrenalectomía abierta y cerrada muestran claramente ventajas de la AL frente al abordaje abierto en relación con una menor estancia hospitalaria, menor dolor postoperatorio y necesidad analgésica, menor sangrado, mejor resultado estético, incorporación laboral precoz y menor índice de complicaciones en pacientes tan lábiles como los afectos de síndrome de Cushing (9-15).

El tiempo quirúrgico va a depender de la experiencia del cirujano.

Para realizar la AL se requiere de los mismos principios que en la cirugía abierta: conocer la anatomía quirúrgica y la patología suprarrenal, así como un cuidadoso manejo de los tejidos con control de la hemostasia.

Actualmente, el abordaje laparoscópico constituye el procedimiento que ha reemplazado prácticamente en su totalidad al abordaje abierto en el tratamiento de la patología adrenal (10).

INDICACIONES DEL ABORDAJE LAPAROSCÓPICO

Como hemos comentado en la introducción, son las mismas que para la cirugía abierta (Tabla I).

CONTRAINDICACIONES

— Sospecha de carcinoma suprarrenal: se han descrito recidivas locales en relación con la rotura o la simple manipulación del tumor. También se refieren implantes en orificios de los trocares. Podemos decir, además, que en comparación con la cirugía abierta, hay más recidiva local, más recidiva ganglionar y más implantes peritoneales.

— Feocromocitoma maligno presenta similares resultados que el carcinoma suprarrenal.

— Contraindicaciones generales para cirugía laparoscópica: patología cardiorrespiratoria severa o alteraciones hematológicas.

CONTRAINDICACIONES RELATIVAS

— Experiencia del cirujano.

— Cirugía previa en la proximidad de la suprarrenal.

— Tamaño. Lesiones mayores de 10-12 cm, aunque pueden ser resecables, presentan más dificultad técnica y elevado porcentaje de malignidad.

Las dos últimas están a su vez condicionadas por la experiencia del cirujano.

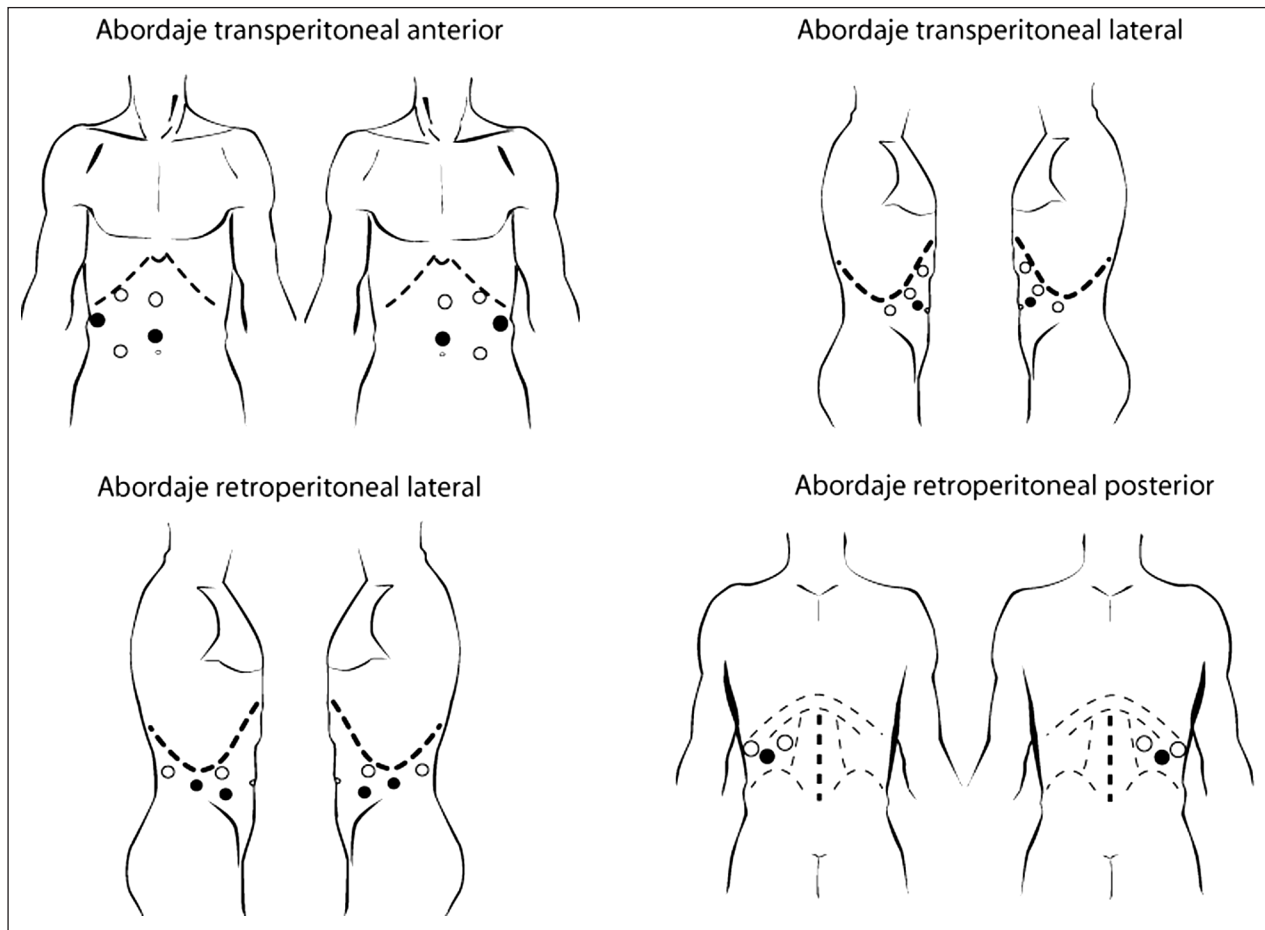


Fig. 1. Imagen cortesía de Jorge Benito Hernández.

VÍAS DE ABORDAJE LAPAROSCÓPICO

Se distinguen tres vías de abordaje habitual: lateral transperitoneal (Gagner), anterior transperitoneal y retroperitoneal (10,11,16). A pesar de que la vía de Gagner es la más utilizada, se han descrito excelentes resultados con todas ellas. La tabla III muestra las ventajas e inconvenientes asociadas a cada una de ellas.

VÍA LATERAL TRANSPERITONEAL O DE GAGNER (10,16-18)

Adrenalectomía derecha

—Colocación del paciente. El paciente se coloca en decúbito lateral izquierdo de aproximadamente 70°. Con el fin de abrir el espacio entre el reborde costal y la cresta iliaca, se baja el nivel de la parte inferior del cuerpo, y se coloca un rodillo bajo el hemitórax izquierdo.

—Se colocan cuatro trócares (Fig. 1). El neumoperitoneo puede hacerse con la aguja de Verres, con técnica abierta o con trocar de visión directa.

• El primer trocar, por el que se introducirá el laparoscopio, se coloca en línea axilar media 2-3 cm por debajo del reborde costal.

• El segundo trocar se sitúa en la línea axilar anterior, también junto al reborde costal. Servirá para introducir la tijera, el gancho, aplicador de clips, o sellador de vasos tipo Ligasure® o bisturí armónico.

• Trocar de 10 mm (algunos cirujanos lo utilizan de 5 mm) en la línea axilar posterior, para la pinza de disección, o el aspirador.

• Trocar de 5 mm en la línea medio clavicular, por debajo del xifoides para introducir el retractor hepático, que siempre se colocará bajo visión directa.

—Técnica. Es la misma que para la cirugía abierta.

• Sección amplia del ligamento triangular del hígado. Esto permite, con el retractor hepático, exponer toda la zona suprarrenal y visualizar la cava. La asociación de la maniobra de Kocher es un gesto individualizado y a demanda para cada paciente.

• Apertura del retroperitoneo, generalmente de abajo hacia arriba, a lo largo del borde derecho de la cava. La cava es la referencia para identificar la suprarrenal. Conviene exponer, tras separar el hígado lo más posible, el borde superior de suprarrenal.

• Disección cuidadosa del borde medial de la glándula junto a la cava. Se asciende hasta encontrar la salida de la vena suprarrenal. Esta se sitúa bastante alta y es anterolateral (más anterior de lo que parece dada la posición del

TABLA III

DIFERENCIAS ENTRE LOS DISTINTOS ABORDAJES DE AL

	<i>Ventajas</i>	<i>Inconvenientes</i>	<i>Contraindicaciones</i>
Anterior transperitoneal	Espacio amplio Permite AL bilateral Campo quirúrgico habitual Apta en tumores grandes	Más trócares (4-6) Difícil en obesos	Carcinoma corticoadrenal Tumores > 10-12 cm
Lateral transperitoneal	Espacio amplio Más sencilla y fácil Menos trocares (3 o 4) Campo quirúrgico habitual Apta en tumores grandes	Cambio postural en lesiones bilaterales	Carcinoma corticoadrenal Tumores > 10-12 cm
Retroperitoneal	No entra en cavidad peritoneal Menor absorción de dióxido de carbono	Espacio reducido Hemostasia dificultosa Tumores > 6 cm Campo no habitual para el cirujano	Tumores > 6 cm Cirugía perirrenal previa Fibrosis retroperitoneal Carcinoma corticoadrenal

paciente). Tras disecar lo más posible la vena, y teniendo en cuenta que puede ser muy corta, se secciona entre clips (1 en la parte glandular y 2 en la salida de la cava). Excepcionalmente puede coexistir otra vena más alta que drena en la suprahepática derecha.

- Disección progresiva de la suprarrenal llegando incluso a la porción retrocava. El pedículo arterial medio (proviene de la aorta) se secciona con bisturí armónico o coagulación.

- Se prosigue sobre el borde superior, seccionando igualmente el pedículo arterial medio, rama de la arteria frénica inferior.

- La disección se continúa hacia la porción inferior, controlando el pedículo arterial inferior que viene de la renal.

- Se extrae la glándula con una bolsa extractora. Generalmente no se necesita drenaje.

Adrenalectomía izquierda

—Colocación del paciente: Es igual que en el lado derecho, pero en decúbito lateral derecho.

—Colocación de los trocares (Fig. 1). Se utilizan tres o cuatro trocares. El cuarto trocar se introduce solamente en caso de necesidad.

—El primer trocar se sitúa en la línea axilar anterior algo por debajo del reborde costal y por él se introduce la óptica.

—El segundo trocar (10 mm) se sitúa en la línea axilar media-posterior, también junto al reborde costal. Servirá para introducir la tijera, el gancho, aplicador de clips, o sellador de vasos tipo Ligasure® o bisturí armónico.

—El tercero (10 mm) en línea media clavicular, y por él se introduce la pinza atraumática.

—Ocasionalmente, un cuarto trocar de 5 mm para un retractor facilita la exposición separando bien el bloque esplenopancreático o el ángulo esplénico del colon y riñón.

—Técnica.

- Movilización *amplia* del ángulo esplénico del colon.

- Disección del ligamento esplenoparietal y el esplenorrenal ascendiendo hasta el pilar izquierdo del diafragma y visualizando el fundus gástrico que permite bascular todo el bloque esplenopancreático. Constituye la maniobra más útil, ya que permite la localización de la glándula (a veces difícil en obesos con tumores pequeños) y crea el espacio imprescindible para la disección, un ángulo diedro entre la vena esplénica y la renal, en cuyo fondo está la suprarrenal.

- Sección de la vena suprarrenal izquierda que drena en la cara anterior de la vena renal. En ocasiones hay que aplicar un clip también a la vena diafragmática inferior que puede confluir con la vena adrenal. Más en profundidad, en la misma zona, está el pedículo arterial medio.

- Se sigue la cara interna de la glándula para controlar el pedículo arterial superior, rama de una diafragmática.

- A continuación se actúa sobre el borde superior y la cara posterior. Tras disecar la cara externa junto al riñón, se puede volver a la parte inferior donde encontramos el pedículo vascular inferior. Tras seccionar las adherencias posteriores, se extrae.

Vía anterior transperitoneal

COLOCACIÓN

Paciente en decúbito supino, con las piernas en abducción 45°. Se coloca un rodillo bajo la escápula, con la mesa en anti-Trendelenburg de 20°. El cirujano se coloca entre las piernas.

TRÓCARES

—En el lado derecho se utilizan cinco trócares (Fig. 1). El primero (10 mm) se coloca 6 cm supraumbilical y sirve para la mano derecha del cirujano (tijera, gancho...). Otro subxifoideo (10 mm) para el retractor hepático y otro (10

mm) en línea media (entre los dos primeros) para una pinza o separador que separe la cava. Un cuarto trocar (10 mm) en línea medioclavicular para el fibroscopio. El último (5 mm) se coloca en línea axilar anterior junto al reborde costal para la pinza atrumática.

—En el lado izquierdo se utilizan cuatro trócares: uno de 10 mm en línea medio clavicular (fibroscopio), otro (de 5 o 10 mm) supraumbilical (para la pinza o el aspirador), otro subxifoideo de 5 mm (para el separador) y el último en línea axilar anterior de 10 mm (para tijera, bisturí, aplicador de clips...).

—Técnica:

- En el lado derecho la disección es similar a la descrita previamente.

- En el lado izquierdo el objetivo es acceder al espacio donde se localiza la suprarrenal, levantando la cola del páncreas. Esto puede realizarse: a) accediendo a la transcavidad a través del ligamento gastrocólico; b) bajando medialmente el ángulo esplénico del colon y buscando el espacio suprarrenal; y c) a través del mesocolon, a la izquierda del Treitz y junto al borde del páncreas, podemos localizar la vena renal izquierda y la suprarrenal.

Vía retroperitoneal

—Colocación del paciente en decúbito lateral de 90° o en decúbito prono (“posición en navaja”).

—Trócares (Fig. 1). En la línea axilar media se realiza una incisión de unos 2 cm, se disecciona el músculo, y se llega hasta la grasa del espacio retroperitoneal. Ahora se introduce un trocar balón que se “infla” para conseguir, mediante disección roma, espacio en el retroperitoneo y colocar los restantes trócares. Así se evita la perforación del peritoneo. Se colocan otros tres trocares bajo el reborde costal, todos en el espacio retroperitoneal.

—Técnica. Similar a la descrita para la vía transperitoneal, aunque en el lado izquierdo no se realiza movilización espleno-pancreática (19).

Esta vía está indicada en tumores primarios o metastásicos inferiores a 6 cm (19).

El abordaje retroperitoneal ha demostrado ofrecer todas las ventajas de la cirugía mínimamente invasiva incluyendo menos dolor, menos hemorragia, movilización precoz y menor estancia hospitalaria (20). Un estudio prospectivo randomizado que compara la AL transperitoneal con la AL retroperitoneal ha demostrado la superioridad de la vía retroperitoneal en cuanto al tiempo de convalecencia y la posibilidad de hernias en la incisión del trocar, siendo significativamente menores (11). Sin embargo, sigue siendo una vía de abordaje poco familiar para el cirujano general con la que no se siente cómodo y que requiere mayor curva de aprendizaje que la lateral transperitoneal (20).

Presenta como ventajas su sencillez, facilidad y seguridad. Crea un espacio grande y necesita menos trócares para su acceso. Como inconvenientes destaca que, en casos bilaterales, precisa un cambio postural, y que en las adrenalectomías izquierdas necesita movilizar bazo y cola de páncreas (Tabla III).

La anterior no requiere cambios posturales en las bilaterales y es un campo más habitual para el cirujano. Sin embargo, requiere más trócares y plantea más dificultad en obesos.

La vía retroperitoneal no entra en cavidad abdominal, lo que es útil en caso de cirugía abdominal previa, y por consiguiente, no requiere la movilización de vísceras abdominales. La presencia de adherencias intraabdominales no limita su uso. Pero el espacio es pequeño, lo que limita el tamaño de los tumores resecaados, y el campo es poco habitual para el cirujano general (21).

COMPLICACIONES

El índice global de complicaciones de la AL es menor que la de la adrenalectomía abierta (22,23). Gagner publicó un 12% de complicaciones en una serie de 100 pacientes con una tasa de reconversión a laparotomía del 3% (13), pero se han reportado cifras que oscilan entre el 1 y 15%, dependiendo de la experiencia del cirujano, el tipo de paciente intervenido, etc. Los feocromocitomas presentan mayor tasa de conversión debido a que son tumores de mayor tamaño, muy vascularizados y friables. No se han encontrado diferencias hemodinámicas significativas entre la vía abierta y laparoscópica (24). Se ha utilizado también helio en vez de CO₂ para disminuir los efectos hemodinámicos y respiratorios.

Los pacientes con síndrome de Cushing son habitualmente obesos, con mayor cantidad de grasa abdominal y periadrenal, y más fragilidad tisular. Además, pueden presentar complicaciones cardiovasculares.

Las complicaciones más frecuentes son hemorrágicas, bien por lesión vascular o por hemorragia debido a la gran vascularización de la glándula. Para evitarlas debe realizarse una correcta identificación de la vena suprarrenal y evitar colocar clips a ciegas. El manejo cuidadoso de la cava y la completa liberación del ligamento triangular hepático proporcionan una correcta visualización y previenen complicaciones en caso de adrenalectomía derecha. La vena renal izquierda debe identificarse en caso de adrenalectomía izquierda. La hemorragia de la glándula se previene con disección cuidadosa, evitando tracciones y pinzar la glándula directamente.

Adrenalectomía laparoscópica en cáncer primario

El carcinoma suprarrenal es una enfermedad maligna y letal con pocas opciones terapéuticas aparte de la cirugía. La curación de un paciente con carcinoma adrenocortical implica la resección completa del tumor incluyendo los ganglios linfáticos regionales y los órganos adyacentes afectados. Clásicamente constituye una contraindicación para el abordaje laparoscópico por la posibilidad de no realizar una cirugía oncológicamente correcta (R0), por la posibilidad de recurrencia en la entrada de los trócares o por rotura de la cápsula tumoral durante su manipulación, situación esta que facilita

su diseminación en peritoneo o retroperitoneo (12,13,25,26).

La utilización de la vía laparoscópica para el tratamiento del cáncer adrenal, aunque posible, exige un estudio individualizado para cada paciente. Su utilización es aceptable en pacientes muy seleccionados con tumores de pequeño tamaño y confinados a la glándula.

La AL deberá convertirse a cirugía abierta o a cirugía laparoscópica asistida con la mano, en su defecto, cuando exista evidentes dificultades en la disección, invasión, adherencias o escasa experiencia laparoscópica por parte del cirujano.

De igual forma, a pesar de que muchos tumores de gran tamaño pueden solucionarse por laparoscopia, parece prudente convertir la técnica cuando se sospecha o hay evidencia de malignidad (25). El consenso general establece el límite de resección de un tumor mediante abordaje laparoscópico en 6-8 cm aunque tumores de mayor tamaño han sido extirpados por laparoscopia en base a la pericia quirúrgica del cirujano. Sin embargo, son en estas lesiones de gran tamaño donde la cirugía laparoscópica asistida con la mano ofrece un apoyo considerable (27,28).

No obstante y en términos generales, la adrenalectomía abierta constituye la operación más segura en casos conocidos o sospechosos de carcinoma suprarrenal (5,21).

Cabe señalar como avances de la AL la resección robótica todavía con limitada experiencia (29,30) y sí con un clara desventaja asociada a su coste (10).

CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA DE LAS METÁSTASIS ADRENALES

En 1982 Twomey y posteriormente otros autores demostraron el aumento de supervivencia a largo plazo tras la resección de metástasis adrenales aisladas (31,32). No parece haber diferencias entre la AL y la vía abierta en lo que concierne a supervivencia, pero en el grupo de AL la morbilidad es claramente menor, con

menos dolor y un periodo de convalecencia más corto (33).

A diferencia del carcinoma corticoadrenal, no hay riesgo importante de recidiva del tumor en los orificios del trocar (34). El tamaño del tumor, inferior a 4,5 cm parece ser un factor predictivo positivo para la supervivencia. Sin embargo, el tiempo libre de enfermedad no ha demostrado ser factor predictivo (33).

ADRENALECTOMÍA SUBTOTAL LAPAROSCÓPICA

Se ha realizado tanto en pacientes con enfermedad unilateral bien circunscrita como en pacientes con afectación bilateral, bien por feocromocitoma no MEN o por hiperplasia productora de cortisol o aldosterona (29,35). En estos, la intención es evitar la insuficiencia suprarrenal.

Está contraindicado en la enfermedad de Cushing dado el alto riesgo de padecer simultáneamente recidiva (30%) y crisis de insuficiencia suprarrenal en situación de estrés (30). Debe obtenerse buen plano de disección entre el tumor y el tejido normal por lo que, algunos autores aconsejan el uso sistemático de ecografía endoscópica cuando se considera esta técnica (13). La experiencia es todavía escasa, y en el caso de los feocromocitomas familiares, las recidivas llegan al 20%.

CORRESPONDENCIA:

P. Moreno Llorente
Servicio de Cirugía y del Aparato Digestivo
Sección de la Unidad de Cirugía Endocrina
Hospital de Bellvitge
Barcelona
pmoreno@bellvitgehospital.cat

BIBLIOGRAFÍA

1. Thornton JK. Abdominal nephrectomy for large sarcoma of the left suprarenal capsule: recovery. *Trans Clin Soc London* 1890; 23: 150.
2. Mayo CH. Paroxysmal hypertension with tumor of retroperitoneal nerve. *JAMA* 1927; 89: 1047.
3. Young HH. A technique for simultaneous exposure and operation on the adrenals. *Surg* 1936; 63: 179.
4. Gagner M, Lacroix A, Bolte E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Eng J Med* 1992; 327:1033.
5. Prinz RA, Falimirski ME. Operative approach to the adrenal glands. In: Clark O, Duh QY, editors. *Textbook of Endocrine Surgery*. 1st ed. Philadelphia (Penn): WB Saunders Company; 1997. p. 529-34.
6. Hughes S, Lynn J. Surgical anatomy and surgery of the adrenal glands. In: Lynn J, Bloom SR, editors. *Endocrine Surgery*. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1993.
7. Edis AJ. Posterior adrenalectomy. *Surg Technique III*, 1978; 3: 13.
8. Proye CAG, Huart JY, Cuvillier XD, et al. Safety of the posterior approach in adrenal surgery: experience in 105 cases. *Surgery* 1993; 114: 1126.
9. Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Surg Clin North Am*, 1996; 76: 523.
10. Wang DS, Terashi T. Laparoscopic adrenalectomy. *Urol Clin N Am* 2008; 35: 351.
11. Rubinstein M, Gill IS, Aron M, et al. Prospective, randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy. *J Urol* 2005; 174: 442.
12. Gagner M, Breton G, Pharand D, Pomp A. Is laparoscopic adrenalectomy indicated for pheochromocytomas? *Surgery* 1996; 120: 1076.
13. Gagner M, Pomp A, Heniford BT, Pharand D, Lacroix A. Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 100 consecutive procedures. *Ann Surg* 1997; 226: 238.
14. MacGillivray DC, Shichman SJ, Ferrer FA. A comparison of open vs. laparoscopic adrenalectomy. *Surg Endosc* 1996; 10: 987.

15. Guazzoni G, Montorsi F, Boccardi A, et al. Transperitoneal laparoscopy versus open adrenalectomy for benign hyperfunctioning adrenal tumours: A comparative study. *J Urol* 1995; 153: 1957.
16. Gagner M, Lacroix A, Prinz RA, et al. Early experience with laparoscopic approach for adrenalectomy. *Surgery* 1993; 114: 1120.
17. Arca MJ, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. In: Scout-Conner CEH, ed. *The SAGES manual: fundamentals of laparoscopy and GI endoscopy*. New York: Springer; 1985. p. 353.
18. Starr FL, Prinz RA. Transabdominal laparoscopic adrenalectomy. In: Gagner M, Inabnet WB, editors. *Minimally invasive endocrine surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 185.
19. Bonjer HJ, Kazemier G, De Herder W. Retroperitoneal endoscopic adrenalectomy. In: M Gagner, WB Inabnet, editors. *Minimally invasive endocrine surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 193.
20. Barczynski M, Konturek A, Gołkowski F, et al. Posterior Retroperitoneoscopic Adrenalectomy: a comparison between the Initial experience in the invention phase and introductory phase of the new surgical technique. *W J Surg* 2007; 31: 65.
21. Perrier ND, Kennamer DL, Bao R, et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy. Preferred technique for removal of benign tumors and isolated metastases. *Ann Surg* 2008; 248: 666.
22. Brunt LM, Doherty GM, Norton JA, et al. Laparoscopic adrenalectomy compared to open adrenalectomy for benign adrenal neoplasms. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 1.
23. Lee J, El-Tamer M, Schiffner T, Progame, et al. Open and laparoscopic adrenalectomy: analysis of the National Surgical Quality Improvement Program. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 953.
24. Tiberio GA, Baiocchi GL, Arru L, et al. Prospective randomized comparison of laparoscopic versus open adrenalectomy for sporadic pheochromocytoma. *Surg Endosc* 2008; 22: 1435.
25. Saunders BD, Doherty G. Laparoscopic adrenalectomy for malignant disease. *Lancet Oncol* 2004; 5: 718.
26. Lino K, Oki Y, Sasano H. A case of adrenocortical carcinoma associated with recurrence after laparoscopic surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 243.
27. Suzuki H. Laparoscopic adrenalectomy for adrenal carcinoma. *Curr Opin Urol* 2006; 16:47.
28. Cobb WS, Kercher KW, Sing RF, et al. Laparoscopic adrenalectomy for malignancy. *Am J Surg* 2005; 189: 405.
29. Neumann HPH, Bender BU, Reincke M, Bender BU, et al. Preserved adrenocortical function after laparoscopic bilateral adrenal sparing surgery for hereditary pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2608.
30. Rubino F, Bellantone R, Gagner M. Laparoscopic adrenal-sparing surgery. In: Gagner M, Inabnet WB, editors. *Minimally Invasive Endocrine Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 217.
31. Twomey P, Montgomery C, Clark O. Successful treatment of adrenal metastases from large-cell carcinoma of the lung. *JAMA* 1982; 248: 581.
32. Strong V, D'Angelica M, Tang L, et al. Laparoscopic adrenalectomy for isolated adrenal metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14.
33. Duh QY. Laparoscopic adrenalectomy for isolated adrenal metastasis: the right thing to do and the right way to do it. *Ann Surg Oncol* 14(12): 3288.
34. Gittens PR Jr, Solish AF, Trabulsi EJ. Surgical management of metastatic disease to the adrenal gland. *Semin Oncol* 2008; 35: 172.
35. Walz MK, Peitgen K, Saller B, et al. Subtotal adrenalectomy by the posterior retroperitoneoscopic approach. *World J Surg* 1998; 22: 621.

Abordaje quirúrgico de los tumores adrenales primarios y secundarios. II. Manejo quirúrgico de cada entidad

A. ARJONA, F. J. PADILLO, C. PERA-MADRAZO

Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

RESUMEN

Las lesiones suprarrenales suponen un grupo de entidades que requieren la realización de pruebas diagnósticas complejas, no sólo para definir la propia entidad nosológica, sino también para determinar el tratamiento a realizar.

Una vez realizado el diagnóstico, en los casos de lesiones benignas, en los que se requiera la realización de suprarrenalectomía, la vía de abordaje de elección en la actualidad, es la vía laparoscópica. En los casos de lesiones malignas de pequeño tamaño, la utilización de esta vía se está expandiendo cada vez más, si bien se debe exigir como requisito indispensable la realización de una resección amplia con márgenes de seguridad, que eviten la aparición de recidivas. En las lesiones malignas de gran tamaño, mantenemos la propuesta de la vía abierta con una incisión en "J", que permite un abordaje amplio de la tumoración, facilitando también la limpieza ganglionar regional con márgenes oncológicos de seguridad.

PALABRAS CLAVE: Tumores adrenales. Cirugía.

INTRODUCCIÓN

El manejo de los tumores adrenales supone un reto para el cirujano tanto en el diagnóstico como en el adecuado tratamiento. Los pacientes que son remitidos al cirujano por un tumor adrenal lo hacen por diversas causas: un síndrome clínico por hiperproducción hormonal, la presencia de una masa que produce síntomas locales en el paciente, el hallazgo de una masa incidental descubierta en la realización de un TC abdominal o bien el hallazgo de una masa adrenal en el contexto de una enfermedad oncológica pudiendo ser una potencial metástasis. Los tumores adrenales pueden ser funcionantes (aldosteronomas, productores de cortisol, virilizantes, feocromocitoma) o no funcionantes. Existen otros que son identificados de forma incidental, los inci-

ABSTRACT

Adrenal tumours required complicated diagnosis studies in order to define the therapeutic approach. Once the diagnosis has been performed, laparoscopic adrenalectomy is the election approach in benign tumours. In small malignant tumours, laparoscopic approach is increasing. However, in malignant tumours higher than 10 cm, an open "J" laparotomy with an extended resection is recommended to avoid residual tumour.

KEY WORDS: Adrenal tumours. Surgery.

dentalomas, cuyo manejo también se tratará posteriormente.

ALDOSTERONOMAS

El hiperaldosteronismo primario es un trastorno caracterizado por una hiperproducción de aldosterona por las glándulas adrenales con supresión de la actividad de la renina plasmática (1) y sus causas más frecuentes son el adenoma adrenal (80%), la hiperplasia bilateral (15%) y el carcinoma adrenal e hiperaldosteronismo cortisol-responder (1%). El diagnóstico (Fig. 1) debería ser sospechado en pacientes con hipertensión e hipokaliemia, hipertensión refractaria a tratamiento médico, y pacientes con masa adrenal más hiperten-

sión., que se confirmaría por una elevación persistente de aldosterona en orina (mayor de 12 $\mu\text{g}/\text{día}$) a pesar de la supresión con dieta rica en sodio o administración endovenosa de solución salina. Una vez establecido el diagnóstico bioquímico hemos de diferenciar si se trata de un aldosteronoma, que debe ser tratado de forma quirúrgica o una hiperplasia bilateral en la que el tratamiento sería médico con espironolactona y suplementos de potasio. Los pacientes con un adenoma productor de aldosterona suelen tener un cuadro más severo con hipertensión refractaria, hipokaliemia más severa, y niveles de aldosterona en plasma $\geq 25 \text{ mg}/\text{dl}$ y en orina $\geq 30 \mu\text{g}/\text{día}$ y son más jóvenes por regla general.

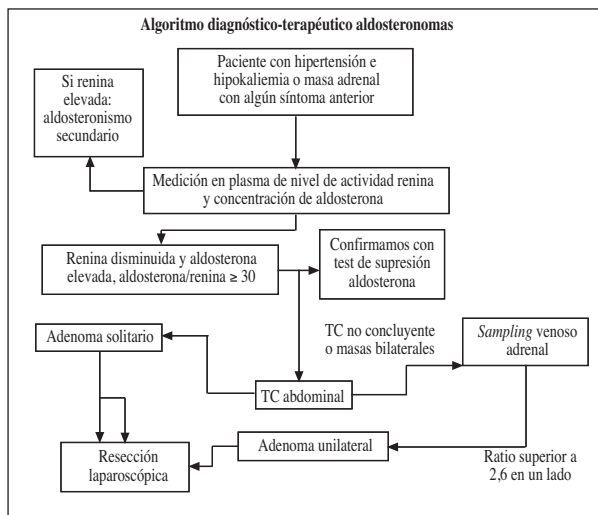


Fig. 1. Adenomas o adenocarcinomas adrenales productores de cortisol.

La TC abdominal con corte finos de aproximadamente 3 mm, es la prueba de elección para la localización de la lesión, si bien tiene la limitación de que las lesiones menores de 0,5 cm pueden pasar desapercibidas y etiquetar al paciente de hiperplasia adrenal bilateral. Para confirmar que no nos encontramos ante un microadenoma, las técnicas de imagen se apoyan en otras técnicas como el muestreo venoso adrenal (*sampling*) (2-4). Se administra ACTH y se toman muestras de niveles de cortisol y aldosterona en venas adrenales y en cava inferior. Una ratio de aldosterona/cortisol cinco veces mayor en un lado que en otro es altamente sugestivo de adenoma mientras que ratio similares es más sugerente de hiperplasia bilateral (5). En la actualidad se acepta que el muestreo debería realizarse en casos en los que la TC no es concluyente o presenta una anomalía bilateral en suprarrenales (6).

Otro problema que se plantea es tratar de diferenciar entre una hiperplasia adrenal bilateral de un aldosteronoma bilateral (lo cual es extremadamente raro). El aldosteronoma bilateral debería ser sospechado cuando el paciente se presenta con unos niveles de potasio más bajos que la hiperplasia bilateral, y un cociente aldoste-

rona/renina superior a 100 $\mu\text{g}/\text{dl}$ tras la administración de captopril (7).

La cirugía está indicada cuando se trate de un adenoma. El tratamiento preoperatorio incluye espironolactona, suplementos de potasio y un antihipertensivo. El procedimiento quirúrgico de elección es la adrenalectomía laparoscópica, con menor tasa de complicaciones, una más temprana incorporación laboral, y una tasa de curación similar a la vía abierta (8). El abordaje retroperitoneal laparoscópico es una opción adecuada en tumores de pequeño tamaño, segura, con baja tasa de complicaciones, y un tiempo quirúrgico de aproximadamente 90 minutos, destacando que la experiencia acumulada en este tipo de intervenciones mejora tanto el tiempo operatorio como la ausencia de complicaciones (9) Otra controversia podría surgir en la realización de una adrenalectomía total o parcial, pero ya que el hiperaldosteronismo suele tener múltiples lesiones, la adrenalectomía parcial o enucleación tiene una tasa de fallo en el control de la presión arterial no despreciable, por lo que sería de elección la adrenalectomía total (10). La laparotomía estaría indicada en aquellos raros casos en que se sospeche un carcinoma suprarrenal en lesiones de tamaño superior a 4-6 cm. La resolución de la hipokaliemia tras la cirugía es casi del 100%, y la mejoría de la hipertensión se produce en un 70%.

SÍNDROME DE CUSHING

El síndrome de Cushing es, en la mayoría de los casos, producido por corticoterapia exógena. Pero el que ocurre de forma endógena se debe a un exceso de producción de cortisol debido a un tumor adrenal benigno o maligno (10-20%), tumores de producción ectópica de ACTH (5-10%), o tumores hipofisarios (80-85%).

Los dos test de *screening* que empleamos en el diagnóstico son el cortisol libre en orina de 24 horas y el test de supresión con bajas dosis de dexametasona. En este una baja dosis de dexametasona (1 mg) es aplicada vía oral a la noche y se mide los niveles de cortisol en plasma a la mañana siguiente, lo normal es que la dexametasona inhiba la producción de cortisol encontrando unos niveles de menos de 5 μg por 100 ml, no siendo suprimido en el síndrome de Cushing.

Una vez realizado el diagnóstico de Cushing se debe determinar la etiología. Dos amplias categorías del síndrome existen, aquellas que son corticotropina dependiente e independiente causados por lesiones adrenales. Para diferenciarlos se debe determinar la ACTH en plasma, en los tumores adrenales, esta estará extremadamente baja, menos de 5 pg/ml. Altos niveles de ACTH indicarían un origen hipofisario o ectópico, los niveles por encima de 500 pg/ml indican típicamente un origen ectópico.

Después del diagnóstico bioquímico, se debe establecer el diagnóstico por imagen para determinar un adecuado tratamiento. La TC de alta resolución o la RNM son las pruebas de elección para la detección de una masa adrenal.

El tratamiento quirúrgico es curativo si el tumor es extirpado en su totalidad. En el caso del síndrome de Cushing por adenoma adrenal sería de elección el abordaje laparoscópico (11-13). Cuando sospechamos un adenocarcinoma la elección es la vía abierta para una correcta exposición de la cavidad abdominal. La hiperplasia adrenal micronodular pigmentada bilateral es una rara causa de Cushing, y es tratada con adrenalectomía bilateral. Los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico del síndrome de Cushing deben recibir una dosis preoperatoria de hidrocortisona 100 mg i.v. y posteriormente 100 mg cada 6 horas, la cual debe ser disminuida de forma gradual hasta pasar a vía oral. Los resultados a largo plazo tras adrenalectomía uni- o bilateral muestran una resolución de la sintomatología cercano al 100% (12,13).

TUMORES ADRENAL VIRILIZANTES O FEMINIZANTES

Dentro de los tumores adrenales productores de hormonas estos tumores son extremadamente raros, y aún más los feminizantes. La mayoría de los tumores virilizantes son carcinomas y la mayoría de los feminizantes son benignos.

Cuando una mujer presente síntomas virilizantes se deben analizar los niveles de testosterona y dehidroepiandrosterona (DHEA) en suero, así como los niveles en orina de 24 horas de 17-hidroxiandrosterona y cetosteroides. Si los niveles están elevados se debe sospechar un tumor virilizante adrenal. El test de supresión con dexametasona con 1 mg cada 8 horas durante 5 días suprime la producción de andrógenos y 17-cetosteroides en orina en una mujer normal, fallando en aquellas pacientes que presentan un tumor adrenal (sensibilidad 100%) (14).

Como la mayoría de estos tumores llegan ser un carcinoma adrenocortical, no estaría indicada la adrenalectomía laparoscópica, salvo en ocasiones que exista una pequeña masa en suprarrenal sin evidencia de invasión en la TC, pero que si encuentra alguna evidencia de malignidad se convertirá a cirugía abierta.

CARCINOMA ADRENOCORTICAL

Es una rara neoplasia endocrina que representa sólo el 1% de las masas adrenales. Afectan a las mujeres dos veces más frecuentemente que a los hombres. Aproximadamente un 40% de los tumores se presentaran como grandes masas en retroperitoneo sin evidencia de hiperactividad hormonal, mientras que aproximadamente un 60% se presentarán como una masa adrenal funcional, rara vez se presentarán como incidentalomas los cuales representan sólo un 1% de estos tumores (15,16).

Suelen ser tumores de gran tamaño, por lo que se deben sospechar cuando la lesión adrenal supere los 6 cm de tamaño, aunque un 10% son menores a 6 cm (17). En algunas series la media de tamaño de adenocarcinomas resecados fue de 12 a 16 cm, y en un tercio de los pacientes la enfermedad se encontraba localizada, en

otro tercio tenía enfermedad regional, y el tercio restante metástasis a distancia.

En cuanto al diagnóstico, aunque la TC y la RNM son similares para establecer localización y relación con estructuras vecinas la RNM es superior para demostrar invasividad de venas adrenales, renal, cava inferior. Esto es útil para definir la estrategia quirúrgica en caso de necesitar la realización de *bypass* venosos, y debido a que una resección en bloque ofrece la única cura, el abordaje laparoscópico no estaría indicado. Una incisión subcostal bilateral o laparotomía media son las incisiones preferidas. En las lesiones derechas se debe movilizar el ligamento triangular, y el hígado movilizado medialmente. La invasión de parénquima renal, diafragma, hígado no contraindican la resección en bloque. Si existe evidencia de una invasión de vena cava, pudiera ser necesario la realización de *bypass* si hay crecimiento de tumor dentro de la misma. En las lesiones izquierdas se debe movilizar la flexura esplénica hasta la vena mesentérica inferior, a lo largo del parietocólico izquierdo y abriendo el ligamento gastrocólico exponiendo el borde inferior del páncreas. La vena adrenal izquierda sale medial al tumor y desemboca en la vena renal izquierda. Se puede extirpar la vena renal izquierda si existe invasión, ya que el drenaje renal se efectuará a través de las venas lumbares y gonadales gracias al trombo previo en la vena renal que aporta un adecuado drenaje alternativo. La vena diafragmática inferior generalmente desemboca próxima a la adrenal izquierda por lo que debe ser extirpada.

Según la clasificación TNM el estadio I comprenden aquellos tumores con un tamaño inferior a 5 cm sin invasión locorregional (T1), N0 y M0, así el estadio II comprenden aquellos tumores con un tamaño superior a 5 cm pero sin invasión locorregional y además N0 y M0. Para ambos estadios la resección es la única cura con una supervivencia a los 5 años del 40 al 60%. Los pacientes con estadio III (T1 o T2 con N1 [ganglios positivos]), y T3 (tumor de cualquier tamaño con invasión local pero sin afectación de órganos adyacentes) N0M0 deberían ser resecados, siendo la supervivencia a los 5 años de hasta el 30%. Los pacientes con estadio IV (T4 [invasión de órganos adyacentes, T3N1, y M1]) tienen una media de supervivencia a los 5 años del 10%. La operación debe ser planteada de forma paliativa para paliar dolor, obstrucción intestinal, o complicaciones metabólicas (15-17). Un mayor tamaño tumoral y una mayor producción de cortisol son considerados como factores de peor pronóstico (18).

Además de que el adenocarcinoma es una rara enfermedad la recurrencia tras la cirugía es común. El mitotane es el primer tratamiento sistémico para la recurrencia del carcinoma suprarrenal. Aquellos pacientes en los que se estabiliza la enfermedad o aquellos en los que responden al mitotane tienen un pronóstico más favorable que aquellos que progresa, el mitotane debería ser considerado como tratamiento sistémico en la mayoría de pacientes con adenocarcinoma recurrente de suprarrenal, incluyendo como terapia preoperatoria para aquellos con enfermedad recurrente que pueden ser subsidiarios de cirugía (18).

METÁSTASIS ADRENALES

La presencia de una masa adrenal en un paciente con historia previa o actual de presencia de enfermedad maligna es una metástasis hasta que no se demuestre lo contrario. Los tumores que más frecuentemente metastatizan a glándula adrenal son el carcinoma de pulmón y más aún el carcinoma de células pequeñas (46-62%), en segundo lugar está el carcinoma renal (18-57%), melanoma (16%), adenocarcinoma gástrico (12%), hepatocarcinoma (10%), adenocarcinoma esofágico (5-12%) y por último el carcinoma de mama (3-5%) (19).

La TC abdominal aporta datos de malignidad como la aparición de masas bilaterales, tumores mayores de 4 cm, masas con bordes irregulares, necrosis, adenopatías, invasión local. La RNM puede también diferenciar masa benignas de malignas, ya que los adenomas tienen un aclaramiento rápido del gadolinio, mientras que las lesiones malignas tienen una prolongada retención (20).

La PET nos diferencia la naturaleza de la masa adrenal observando la actividad metabólica de dicha masa, además es superior a la TC corporal total para demostrar la existencia de metástasis en otras localizaciones (21,22). Si existe un incidentaloma en el contexto de un paciente oncológico, la realización de RNM y PET aportan un alto grado de diagnóstico para diferenciar metástasis de enfermedad benigna (23).

Igualmente la punción aspiración con aguja fina se establece como un método seguro para tomar muestras histológicas de lesiones adrenales sospechosas de malignidad con una sensibilidad del 95% y alta especificidad (24-28).

La resección quirúrgica está indicada si el tumor primario ha sido completamente extirpado y no existe evidencia de otros focos de metástasis (19,20). La resección laparoscópica para pequeñas metástasis adrenales aisladas está siendo realizado por diversos grupos, si bien deberán analizarse los resultados a distancia de los estudios que se están realizando (29,30).

INCIDENTALOMA ADRENAL

Se define así a aquellos tumores adrenales que son descubiertos por técnicas de imagen sin presentar clínica de desórdenes adrenales. Pero la mejora y el aumento del uso de técnicas de imagen ha hecho que la incidencia de estos tumores haya aumentado. El manejo de estos tumores incluyen dos objetivos fundamentales, uno establecer si existe una hipersecreción hormonal y otro si son malignos (31,32).

La incidencia es de aproximadamente un 1% de los individuos sometidos a técnicas de imagen abdominales. En el diagnóstico diferencial se incluyen tumores adrenales funcionantes, metástasis, adenocarcinoma adrenal, quistes (que son diferenciados con pruebas de imagen), mielolipomas (benignos), hematomas (más frecuentes en el lado derecho). La mayoría son adenomas adrenales no funcionantes (33). En la figura 2 se presenta un algoritmo diagnóstico-terapéutico de los incidentalomas.

La presencia de un carcinoma en el contexto de un incidentaloma es extremadamente raro, en general el carcinoma tiende a ser más grande y más comúnmente secreta andrógenos, por eso una elevada DHEA en sangre sugiere carcinoma adrenal. Igualmente es rara la presencia de metástasis adrenal sin un tumor primario evidente.

La realización de la PAAF en el incidentaloma es limitada, e incluso calificada por algunos como inútil en el manejo del incidentaloma, ya que raramente altera la decisión terapéutica y puede ser también dependiente de la fortuna en el momento de la realización (34). Sin embargo otros grupos la recomiendan en conjunción con la RNM para tamaños superiores a 3 cm y no funcionantes (35). El tamaño es una vía efectiva para determinar el riesgo de carcinoma, llegando hasta un 25% en mayores de 6 cm.

Las indicaciones para adrenalectomía en incidentalomas son para tumores hiperfuncionantes y tamaño superior a 5 cm (Fig. 2), pero para tamaños de entre 3-5 cm no funcionantes no hay criterios claros, depende en gran medida de las condiciones del paciente, tanto la edad como las comorbilidades, pero la resección podría estar indicada (36-38).

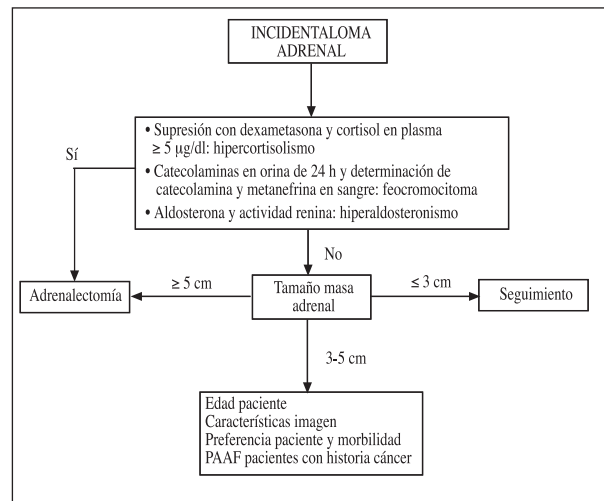


Fig. 2. Manejo de incidentaloma adrenal.

FEOCROMOCITOMA

Es un tumor que nace de las células cromafines y sustentaculares de la médula adrenal y paraganglios extraadrenales. Tradicionalmente ha sido calificado como el tumor de los 10%, debido a que tiende a ser un 10% bilateral, 10% extraadrenal, 10% maligno y 10% hereditario (asociados a MEN 2, Von Hippel Lindau, síndrome Carney y neurofibromatosis tipo I). La mayoría de los feocromocitoma son benignos y secretan epinefrina, norepinefrina o dopamina. En caso de secretar otros tipos de hormonas serían susceptibles de malignidad (39,40).

Hemos de sospechar la presencia de un feocromocitoma en un paciente que presente hipertensión paroxística.

tica, palpitations, ansiedad que pueden corresponder a un exceso de catecolaminas. Una vez se tenga sospecha hemos de realizar pruebas bioquímicas como la medida de catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 h (41). La medición del ácido vanilmandélico tiene sólo un 75% de VPP si la hipertensión está presente, (42) pero el juntar ambas determinaciones aumenta la sensibilidad a un 98%. Recientemente la medición de metanefrinas en plasma ha aportado una alta sensibilidad. La secreción mayoritaria de noradrenalina es propia de feocromocitomas malignos y asociados a síndrome de Von Hippel Lindau (44).

La realización frecuente a la población de pruebas de imagen hace que la masa sea identificada primero y posteriormente se llegue al diagnóstico bioquímico. Cuando se sospecha un feocromocitoma la TC abdominal, RNM, I¹²³ y I¹³¹ MIBG, y PET son utilizados para localizar el tumor. La RNM es superior a la TC para detección de enfermedad extraadrenal (45). La MIBG ha sido ampliamente usada para el diagnóstico y estadiación de tumores de las células cromafines, y puede ayudar en aquellos estudios de TC y RNM en los que no se logra detectar lesiones extraadrenales o lugares de metástasis. (46) LA PET es usada para aquellos feocromocitomas que no captan con MIBG ni con técnicas de imagen convencionales. Es un eficiente método para detectar enfermedad oculta que ha sido negativa a MIBG (45) (Fig. 3).

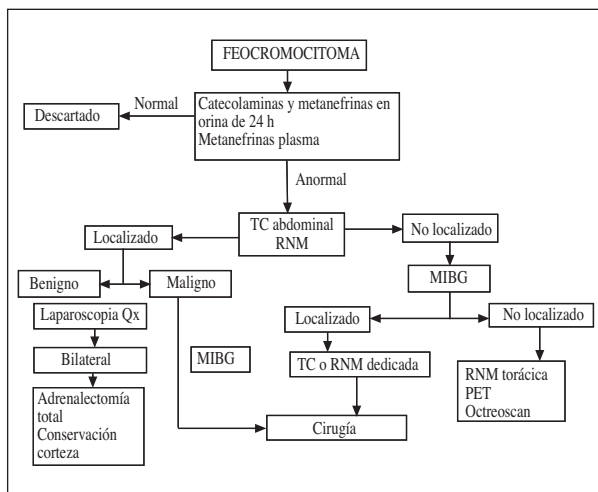


Fig. 3. Manejo del feocromocitoma.

En el manejo perioperatorio se debe realizar el bloqueo α -adrenérgico tan pronto como el diagnóstico sea hecho. Fenoxibenzamina, prazosina, doxazosina, terazosina son utilizados para el bloqueo α -adrenérgico, tras el cual el bloqueo β debe ser realizado. El tratamiento es la extirpación quirúrgica, y la vía de elección es la laparoscópica, sometido a debate por las consecuencias del neumoperitoneo en tumores secretores de catecolaminas, pero se ha demostrado que la laparoscopia es un método seguro (47). Aproximada-

mente un 15% de los feocromocitomas son malignos, en ellos la cirugía radical estaría indicada cuando sea posible. El pronóstico gira en torno a unas supervivencias de 40-74% a los 5 años (48). Pero en pacientes con existencia de metástasis la cirugía estaría indicada cuando hay asociado un síndrome de secreción por lo que se aminorarían los síntomas. La cirugía pretende eliminar el tumor primario y demás sitios de metástasis, aunque no es curativa por sí misma, si que prolonga la supervivencia y disminuye la actividad hormonal. (49) Los *pheochromocytomas* malignos son identificados como masas irregulares, grandes y con áreas de necrosis e invasión locoregional (46). El tratamiento con I¹³¹ MIBG ha sido moderadamente exitoso en la paliación de síntomas y disminución en la producción de catecolaminas, y hace prolongar la supervivencia (49). La quimioterapia ha sido desaconsejada, regímenes como el propuesto en 1988 (ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina) es hoy el más comúnmente usado (50). El octreótido ha sido utilizado pero sin buenos resultados ya que estos tumores expresan unos receptores a somatostatina 3 mientras que los análogos disponibles se unen a receptores 2 y 5 (49). La utilización de radiofármacos han sido aplicados incluyendo ¹¹¹In-Pentetreotide/¹¹¹In-DOTA-octreotide, como en el tratamiento con I¹³¹ MIBG sólo aquellos que muestren una alta actividad se beneficiarán de esta forma de tratamiento (49).

VÍAS DE ABORDAJE SUPRARRENAL

Debido a que las glándulas suprarrenales se sitúan en el retroperitoneo y tienen relaciones anatómicas con órganos y estructuras importantes, es importante elegir una adecuada vía de abordaje que aporte una correcta exposición y manejo seguro con la menor morbilidad.

CIRUGÍA ABIERTA

La vía anterior o transperitoneal a través de una laparotomía media o bien una subcostal uni- o bilateral, permite acceder a ambas glándulas a través de una sola incisión y de examinar toda la cavidad abdominal de forma cómoda. Es la vía de elección en el carcinoma de gran tamaño. En estos casos una incisión en "J", la más realizada en nuestra experiencia en los tumores de gran tamaño, permite un abordaje amplio que facilita la realización de una resección tumoral y linfadenectomía amplias, con márgenes oncológicos de seguridad (51). Sólo de esta forma se disminuye la aparición de recidivas en las neoplasias suprarrenales malignas.

La vía posterior, tradicionalmente considerada como la vía de abordaje más directa, ha dejado de utilizarse por la mayoría de los grupos. Otras vías como la toracoabdominal o la transtorácica lateral o posterior, han dejado igualmente de utilizarse.

CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA

La primera adrenalectomía laparoscópica fue realizada por Gardner en 1992, llegando a ser la vía de elección en determinados casos (52-56). Las ventajas que aporta esta vía es la menor necesidad de analgesia, menor estancia hospitalaria, más rápida incorporación laboral y mejor resultado estético (57). La contraindicación de la laparoscopia en lesiones malignas es cada vez más relativa y su uso dependerá de la experiencia del cirujano en esta técnica. Sea cual sea la vía de abordaje debe exigirse una resección completa y con criterios oncológicos (58-60).

La adrenalectomía robot-asistida se está estableciendo como una alternativa para la cirugía con resultados similares a la vía laparoscópica transperitoneal (61).

En resumen, en los últimos años, la laparoscopia ha llegado a ser el *gold standard* para la adrenalectomía, sobre todo para tumores benignos y de pequeño tamaño. En la actualidad se están ampliando estas indicaciones, incluso a lesiones malignas.

CORRESPONDENCIA:

Francisco Javier Padillo
Avda. Menéndez Pidal, s/n
14004 Córdoba
e-mail: javierpadirui@hotmial.com

BIBLIOGRAFÍA

- Conn JW. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome, J Lab Clin Med 1955; 45: 3.
- Doppman JL, Gill JR. Hiperaldosteronism. Sampling the adrenal veins. Radiology 1996; 198: 309.
- Young WF, Stanson AW, Grant CS, et al. Primary aldosteronism: adrenal vein sampling. Surgery 1996; 120: 913.
- Rossi GP, Pitter G, Bernante P, Motta R, Feltrin G, Miotto D. Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: the assessment of selectivity and lateralization of aldosterone excess baseline and after adrenocorticotropic hormone (ACTH) stimulation. J Hypertens 2008; 26(5): 989-97.
- Satoh F, Abe T, Tanemoto M, et al. Localization of aldosterone producing adrenocortical adenomas: significance of adrenal venous sampling. Hypertens Res 2007; 30: 1083-95.
- Zarnegar R, Bloom AI, Lee J, Kerlan RK Jr, Wilson MW, Laberge JM, et al. Is adrenal venous sampling necessary in all patients with hyperaldosteronism before adrenalectomy? J Vasc Interv Radiol 2008; 19(1): 66-71.
- Wu VC, Chueh SC, Chang HW, Lin WC, Liu KL, Li HY, et al. Bilateral aldosterone-producing adenomas: differentiation from bilateral adrenal hyperplasia. QJM 2008; 101(1):1 3-22.
- Shen WT, Lim RC, Siperstein AE, Clark OH, Schechter WP, Hunt TK, et al. Laparoscopy vs. open adrenalectomy for the treatment of primary hyperaldosteronism, Arch Surg 1999; 134: 628.
- Lin Y, Li L, Zhu J, Qiang W, Makiyama K, Kubota Y. Experience of retroperitoneoscopic adrenalectomy in 195 patients with primary aldosteronism. Int J Urol 2007; 14(10): 910-3.
- Ishidoya S, Ito A, Sakai K, Satoh M, Chiba Y, Sato F, Arai Y. Laparoscopic partial versus total adrenalectomy for aldosterone producing adenoma. Int J Urol 2005; 174(1): 40-3.
- Findling JW, Raff H. Newer diagnostic techniques and problems in Cushing's disease. Endocrinol Metab Clin North Am 1999; 28: 191.
- Mitchell IC, Auchus RJ, Juneja K, Chang AY, Holt SA, Snyder WH 3rd, et al. "Subclinical Cushing's syndrome" is not subclinical: improvement after adrenalectomy in 9 patients. Surgery 2007; 142(6): 900-5; discussion 905.e1.
- Powell AC, Stratakis CA, Patronas NJ, Steinberg SM, Batista D, Alexander HR, et al. Operative management of Cushing syndrome secondary to micronodular adrenal hyperplasia. Surgery 2008; 143(6): 750-8.
- Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, Haak HR, van de Velde CJ. Identification of virilizing tumors in hirsute women. N Engl J Med 1994; 331: 968.
- Paton BL, Novitsky YW, Zerey M, Harrell AG, Norton HJ, Asbun H, et al. Outcomes of adrenal cortical carcinoma in the United States. Surgery 2006; 140(6): 914-20; discussion 919-20. Epub 2006 Oct 19.
- Kendrick ML, Lloyd R, Erickson L, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, et al. Adrenocortical carcinoma: surgical progress or status quo? Arch Surg 2001; 136: 543.
- Vassilopoulos-Sellin R, Schultz PN. Adrenocortical carcinoma: clinical outcome at the end of the 20th century. Cancer 2001; 92: 1113.
- Gonzalez RJ, Tamm EP, Ng C, et al. Response to mitotane predicts outcome in patients with recurrent adrenal cortical carcinoma. Surgery 2007; 142(6): 867-75.
- Lam KY, Lo CY. Metastatic tumors of adrenal glands: a 30 year experience in a teaching hospital. Clin Endocrinol 2002; 56: 95.
- Lenert JT, Barnett CC Jr, Kudelka AP, Sellin RV, Gagel RF, Prieto VG, et al. Evaluation and surgical resection of adrenal masses in patients with a history of extra-adrenal malignancy. Surgery 2001; 130: 1060.
- Boland GW, Goldberg MA, Lee MJ, Mayo-Smith WW, Dixon J, McNicholas MM, et al. Indeterminate adrenal mass in patients with cancer: evaluation at PET with 2-(F-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. Radiology 1995; 194: 131.
- Tenenbaum F, Groussin L, Foehrenbach H, Tissier F, Gouya H, Bertherat J, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a diagnostic tool for malignancy of adrenocortical tumours? Preliminary results in 13 consecutive patients. Eur J Endocrinol 2004; 150(6): 789-92.
- Frilling A, Tecklenborg K, Weber F, Kühl H, Müller S, Stamatias G, et al. Importance of adrenal incidentaloma in patients with a history of malignancy. Surgery 2004; 136(6): 1289-96.
- Paulsen SD, Nghiem HV, Korobkin M, Caoili EM, Higgins EJ. Changing role of imaging-guided percutaneous biopsy of adrenal masses: evaluation of 50 adrenal biopsies. AJR Am J Roentgenol 2004; 182(4): 1033-7.
- Candel AG, Gattuso P, Reyes CV, Prinz RA, Castelli MJ. Fine-needle aspiration biopsy of adrenal masses in patients with extraadrenal malignancy. Surgery 1993; 114: 1132.
- Jhala NC, Jhala D, Eloubeidi MA, Chhieng DC, Crowe DR, Roberson J, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the adrenal glands: analysis of 24 patients. Cancer 2004; 102(5): 308-14.
- Stelow EB, Debol SM, Stanley MW, Mallery S, Lai R, Bardales RH. Sampling of the adrenal glands by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. Diagn Cytopathol 2005; 33(1): 26-30.

28. Nürnberg [Ultrasound of adrenal gland tumours and indications for fine needle biopsy (uFNB)] *Ultraschall Med* 2005; 26(6): 458-69.
29. Castillo OA, Vitagliano G, Kerkebe M, Parma P, Pinto I, Diaz M. Laparoscopic adrenalectomy for suspected metastasis of adrenal glands: our experience. *Urology* 2007; 69(4): 637-41.
30. Gittens PR Jr, Solish AF, Trabulsi EJ Surgical management of metastatic disease to the adrenal gland. *Semin Oncol* 2008; 35(2): 172-6.
31. Duh Q-Y. Adrenal incidentalomas. *Br J Surg* 2002; 89: 1347.
32. Kebebew E, Duh Q-Y. Operative strategies of adrenalectomy. In: *Surgical Endocrinology*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000.
33. Vierhapper H. Determination of the aldosterone/renin ratio in 269 patients with adrenal incidentaloma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115(8): 518-21.
34. Quayle FJ, Spittler JA, Pierce RA, Lairmore TC, Moley JF, Brunt LM. Needle biopsy of incidentally discovered adrenal masses is rarely informative and potentially hazardous. *Surgery* 2007; 142(4): 497-502; discussion 502-4.
35. Lumachi F, Borsato S, Tregnaghi A, Marino F, Fassina A, Zucchetta P, et al. High risk of malignancy in patients with incidentally discovered adrenal masses: accuracy of adrenal imaging and image-guided fine-needle aspiration cytology. *Tumori* 2007; 93(3): 269-74.
36. Duenschede F, Bittinger F, Heintz A, Musholt T, Korenkov M, Kann P, et al. Malignant and unclear histological findings in incidentalomas. *Eur Surg Res* 2008; 40(2): 235-8. Epub 2007 Nov 20.
37. Brunaud L, Kebebew E, Sebag F, Zarnegar R, Clark OH, Duh QY. Observation or laparoscopic adrenalectomy for adrenal incidentaloma? A surgical decision analysis. *Med Sci Monit* 2006; 12(9): CR355-62.
38. Guerrieri M, De Sanctis A, Crosta F, Arnaldi G, Boscaro M, Lezocher G, et al. Adrenal incidentaloma: surgical update. *J Endocrinol Invest* 2007; 30(3): 200-4.
39. Havlik RJ, Cahow CE, Kinder BK. Advances in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Arch Surg* 1998; 123: 626.
40. Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I, Grossman AB. The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14(3): 569-85.
41. Ilias I, Pacak K. Diagnosis and management of tumors of adrenal medulla. *Horm Metab Res* 2005; 37(12): 717-21.
42. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev* 2003; 24(4): 539-53.
43. Van der Harst E, de Herder WW, de Krijger RR, Bruining HA, Bonjer HJ, Lamberts SW, et al. The value of plasma markers for the clinical behavior of pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 2002; 147(1): 85-94.
44. Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, Grossman AB, Pacak K. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14(3): 587-99.
45. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Grossman AB. The value of radio-labeled MIBG and octreotide in the diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors. *Ann Oncol* 2001; 12 Suppl 2: S47-50.
46. Nguyen-Martin MA, Hammer GD. Pheochromocytoma: an update on risk groups. Diagnosis and management. *Hosp Physician* 2006; 42(2): 17-24.
47. Tiberio GA, Baiocchi GL, Arru L, Agabiti Rosei C, De Ponti S, Matheis A, et al. Prospective randomized comparison of laparoscopic versus open adrenalectomy for sporadic pheochromocytoma. *Surg Endosc* 2008; 22(6): 1435-9.
48. Eisenhofer G, Bornstein SR, Brouwers FM, Cheung NK, Dahia PL, de Krijger RR. Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11(3): 423-36.
49. Kaltsas GA, Papadogias D, Makras P, Grossman AB. Treatment of advanced neuroendocrine tumors with radiolabeled somatostatin analogues. *Endocrine Related Cancer* 2005; 12: 683-99.
50. Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, Gelmann EP, Goldstein DS, Stull R, et al. Malignant pheochromocytomas: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine. *Ann Intern Med* 1988; 109(4): 267-73.
51. Briceño J, et al. Diagnóstico de localización y tratamiento de los tumores cromafines. *Cir Esp* 1995; 58: 393-8.
52. Brunt LM, Moley JF, Doherty GM, Lairmore TC, DeBenedetti MK, Quasebarth MA. Outcomes analysis in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy for hormonally active adrenal tumors. *Surgery* 2001; 130(4): 629-34.
53. Godellas CV, Prinz RA. Surgical approach to adrenal neoplasms, laparoscopy versus open adrenalectomy. *Surg Onc Clin N Am* 1998; 7: 807.
54. Kazaryan AM, Mala T, Edwin B. Does tumor size influence the outcome of laparoscopy adrenalectomy? *Laparosc Adv Surg Tech* 2001; 11: 1.
55. Kebebew E, Siperstein AE, Clark OH, Duh QY. Results of laparoscopy adrenalectomy for suspected and unsuspected malignant adrenal neoplasm. *Arch Surg* 2002; 137(8): 948.
56. Plaggemars HJ, Targarona EM, van Couwelaar G, Ambra M, García A, Rebas P, et al. What has changed in adrenalectomy? From open surgery to laparoscopy? *Cir Esp* 2005; 77(3): 132-8.
57. Ramacciato G, Nigri G, Di Santo V, Piccoli M, Pansadoro V, Buniva P, et al. Minimally invasive adrenalectomy: transperitoneal vs. retroperitoneal approach. *Chir Ital* 2008; 60(1): 15-22.
58. Saunders BD, Doherty GM. Laparoscopic adrenalectomy for malignant disease. *Lancet Oncol* 2004; 5(12): 718-26.
59. Ambrosio A, Scaramuzzi M, Torlontano M, Di Sebastiano P. Laparoscopic adrenalectomy: analysis of 65 cases. *Chir Ital* 2007; 59(6): 853-6.
60. Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Deligiannis A, Szuczuk E, Petersenn S, et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy--results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery* 2006; 140(6): 943-8; discussion 948-50.
61. Brunaud L, Bresler L, Ayav A, Zarnegar R, Raphoz AL, Levan T, et al. Robotic-assisted adrenalectomy: what advantages compared to lateral transperitoneal laparoscopic adrenalectomy? *Am J Surg* 2008; 195(4): 433-8.

Tumores hipofisarios. Epidemiología, diagnóstico y tratamiento médico

P. PÉREZ SEGURA, R. ÁLVAREZ GALLEGO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Cerca de un 10% de los tumores intracraneales se establecen en la hipófisis. Una de las peculiaridades de estos tumores se basa en la localización (produciendo sintomatología visual) y en el hecho de alterar la producción hormonal. El manejo terapéutico se basa, fundamentalmente, en la cirugía y la radioterapia, aunque los tratamientos sistémicos, como en el caso de los prolactinomas, pueden tener una alta tasa de efectividad. Se revisan en este artículo los aspectos más relevantes sobre la epidemiología, el diagnóstico y la terapéutica de los tumores que asientan en la hipófisis (adenomas y craneofaringiomas).

PALABRAS CLAVE: Adenoma. Hipófisis. Craneofaringioma.

ABSTRACT

Approximately 10% of intracranial tumors are pituitary tumors. One of the characteristics of these tumors are related with location (visual defects) and the possibility of modify the hormonal production. The therapeutics is based, majority, in surgery and radiotherapy although pharmacological treatments, for example in prolactinomas, can get a high rate efficiency. We review the more relevant aspects in epidemiology, diagnostic and treatment of the pituitary tumors (adenomas and craniopharyngoma).

KEY WORDS: Adenoma. Pituitary. Craniopharyngioma.

ADENOMAS HIPOFISARIOS

EPIDEMIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Los adenomas hipofisarios representan el 10% de las neoplasias intracraneales (1-3), pero esta cifra aumenta al 25% en series de autopsias (4).

Su prevalencia es de 200 por millón de habitantes, con una incidencia de 15 pacientes nuevos por millón de habitantes (estas cifras son más bajas que las esperables en las series de autopsias, lo cual sugiere que sólo 1 de cada 1.000 tumores se manifiesta clínicamente).

Se pueden manifestar a cualquier edad, pero su frecuencia es mayor entre los 40-50 años.

Por etiología, los más frecuentes son los prolactinomas, que representan más del 50% de todos los adenomas

(y curiosamente su pico de incidencia ocurre entre los 20-30 años), seguidos por los tumores secretores de GH (25%), los no funcionantes (20%) y los secretores de ACTH (un 5% aproximadamente), los tumores productores de TSH y los gonadotropinomas son excepcionales.

Suele aparecer uno de los cinco tipos de células de la hipófisis, siendo mucho más raros los tumores mixtos originados de más de un clon celular.

La clasificación de este tipo de tumores se puede apreciar en la tabla I.

Aproximadamente el 30% de los adenomas no son funcionantes y por lo tanto no producen síndrome hipersecretor. El tamaño del adenoma no implica productividad hormonal, es decir, no porque sea un macroadenoma implica que sea productor de hormonas.

TABLA I

CLASIFICACIÓN DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS	
<i>Según tamaño</i>	Microadenomas (menores de 10 mm) Macroadenomas (mayores de 10 mm)
<i>Según producción de hormonas</i>	No funcionante* Funcionante Prolactinoma Productores de GH: GHomas Secretores de PRL y GH: tumores mamomatomatropos Productores de ACTH Secretores de TSH Secretores de LH y FSH Mixtos: secretores de varias hormonas
<i>Capacidad para perforar pared ósea o extenderse fuera de la duramadre</i>	Invasivos No invasivos

*Se consideran tumores no funcionantes aquellos que no segregan hormona alguna o lo hacen en una tasa clínicamente indetectable o en formas moleculares sin acción biológica.

CLÍNICA

Los tumores hipofisarios pueden causar sintomatología principalmente por dos motivos:

1. Por efecto de masa, en una región reducida de tamaño:

—*Cefalea*: es el síntoma más común y aparece en más de la mitad de los tumores hipofisarios. Es típica de los tumores pequeños. Se cree que debido a la limitación de espacio que ocurre en la hipófisis cualquier aumento de presión puede producir irritación meníngea y producir cefalea. A pesar de esto no existe relación entre el tamaño del adenoma y la intensidad de la cefalea.

—*Pérdida de visión*: la extensión supraselar de los tumores hipofisarios puede producir pérdida de visión por compresión del quiasma óptico, que suele comenzar como hemicuadrantanopsia bitemporal superior que si sigue progresando produce hemianopsia bitemporal. Este síntoma es el más común que hace que el paciente acuda al médico (9). Suele tardar tiempo en producirse y lo suele hacer de forma insidiosa. También es típica la pérdida de percepción del color rojo como signo precoz de afectación de las cintillas ópticas.

—*Compresión del tallo hipofisario*: el crecimiento del adenoma puede afectar a los vasos portales e interrumpir el paso de hormonas hipotalámicas a la región hipofisaria, lo que se traduce en insuficiencia hipofisaria e hiperprolactinemia.

—*Afectación del seno cavernoso*: si el tumor crece de forma lateral puede afectar al seno cavernoso y llegar incluso a comprimir sus estructuras nerviosas (pares craneales III, IV, VI y afectación de las dos primeras ramas del V), esto puede traducirse en diplopía, ptosis, oftalmoplejía y disminución de la sensibilidad facial.

—*Apoplejía hipofisaria*: la necrosis isquémica o la hemorragia intratumoral aguda causan cefalea brusca muy intensa, de comienzo súbito, pérdida de visión, desorientación, hipotensión e hipertermia. Exige intervención precoz para descomprimir la zona, ya que existe riesgo de pérdida de visión e incluso vital.

—*Otros*:

- Afectación del techo del paladar: infecciones, obstrucción nasofaríngea, salida de LCR.

- Afectación del lóbulo temporal: convulsiones.

- Afectación del lóbulo frontal: anosmia.

- Afectación hipotalámica: pubertad precoz, diabetes insípida, trastornos del sueño, distermia y alteraciones del apetito.

1. Adenomas funcionantes (Tabla II).

TABLA II

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LOS ADENOMAS FUNCIONANTES

<i>Hormona producida</i>	<i>Síndrome clínico</i>
Prolactina	Síndrome de hiperprolactinemia
GH	Acromegalia-gigantismo
ACTH	Síndrome de Cushing
TSH	Hipertiroidismo secundario
Gonadotropinas	Síndrome de producción inadecuada de gonadotropinas

DIAGNÓSTICO

Generalmente se sospecha por la clínica del paciente (pérdida de visión, alteraciones en la libido, cefalea...). El diagnóstico debe orientarse en dos direcciones:

1. Estudios de imagen para demostrar la lesión. La mejor prueba de imagen para visualizar la hipófisis y demostrar lesiones es la resonancia magnética con contraste de gadolinio. Esta es la prueba de elección, ya que permite visualizar de forma directa o indirecta adenomas de hasta 4mm de tamaño, verificar la extensión del adenoma, estructuras afectas y observar si los vasos están comprometidos. Además puede diferenciar entre adenomas hipofisarios y lesiones de otra naturaleza (5).

En los últimos años se ha observado la existencia de numerosos receptores para somatostatina, lo que ha llevado a la utilización de gammagrafía con octeotride (6) marcado, que proporciona información morfológica de la lesión y aporta utilidad terapéutica ya que el tumor detectado puede responder a análogos de somatostatina.

2. Detección de la funcionalidad o no de la lesión. En la determinación hormonal se recomienda:

—Determinación basal de prolactina (PRL): una concentración sérica de PRL generalmente indica un adenoma lactotrofo. Los valores entre 20 y 200 ng/ml no tienen por qué ser de estirpe lactotropa.

—Determinación de IGF-I (*insulin-like growth factor*) sérico: si está elevado es diagnóstico de acromegalia. En los pacientes con valores dudosos, se puede medir la concentración de GH sérica tras toma de glucosa oral.

—Cortisol libre en orina de 24 horas: si está elevado se asocia con niveles de ACTH alto lo que sugiere adenoma corticotropo.

—Niveles en sangre de subunidad α de FSH y LH: si están altos es típico de adenomas gonadotropos.

—Niveles de TSH alto o normales con niveles de T4 y T3 altos es típico de adenomas tirotropos.

Hay que tener en cuenta que los adenomas hipofisarios son un tipo de lesiones que se asocian a varios síndromes genéticos:

—MEN 1 (neoplasia endocrina múltiple tipo 1): es un síndrome genético producido por mutaciones inactivadoras de gen MENIN (gen supresor de tumores localizado en el cromosoma 11q). Se manifiesta por la predisposición a padecer adenomas paratiroideos, de los islotes pancreáticos e hipofisarios (lo más frecuente prolactinomas) (7).

—Síndrome de McCune-Albright (8): consiste en displasia fibrosa polióstica, manchas cutáneas pigmentadas y trastornos endocrinos (tumores hipofisarios, adenomas suprarrenales y ovarios con función autónoma). Son debido a la mutación de Gs α .

—Síndrome de Carney (9): se caracteriza por una pigmentación cutánea en manchas, mixomas y tumores endocrinos (adenomas testiculares, suprarrenales e hipofisarios). El 20% de los pacientes sufre acromegalia. Tiene mutación autosómica dominante y se asocia a mutaciones de microsatélites del cromosoma 2p16 y 17q.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los adenomas hipofisarios tiene como objetivo evitar la sobreproducción hormonal, la clínica provocada por el crecimiento del adenoma, preservar la visión, evitar la recurrencia y evitar la posible hipofunción hormonal asociada.

Existen varios tipos de tratamiento.

Quirúrgico

Hay dos vías clásicas de abordaje de la hipófisis: la vía transesfenoidal y la transcraneal clásica. De ambas la más utilizada actualmente es la vía transesfenoidal, ya que ofrece importantes ventajas sobre la transcraneal (Tabla III).

Siempre que sea posible, es deseable preservar la hipófisis anterior para mantener las funciones de crecimiento y reproducción. Asimismo lo deseable es extirpar selectivamente el tumor hipofisario, pero puede ser necesario realizar hemihipofisectomía no selectiva o hipofisectomía total cuando no se encuentre clara tumoración, esta sea múltiple o el tejido hipofisario esté necrótico.

Como complicaciones (11-12) hay que mencionar que la mortalidad operatoria es del 1%, el 20% de los pacientes tendrá como secuela una diabetes insípida o un hipopituitarismo transitorio. La diabetes insípida permanente, la lesión de pares craneales, perforación del tabique nasal o las alteraciones visuales pueden afectar a un 10% de pacientes.

TABLA III

VENTAJAS DE LA VÍA TRANSESFENOIDAL SOBRE LA TRANSCRANEAL

Importante disminución de la tasa de mortalidad (0-3 vs. 10%)

Reducción de complicaciones perioperatorias y postoperatorias

Eficacia del 90% para microadenomas (10)

Permite mayor preservación de tejido hipofisario normal

No se manipula el cerebro

Desventajas de la cirugía transesfenoidal

No se puede realizar si el seno esfenoidal no está neumatizado, si el tumor es diferente de adenoma

Si existe importante extensión supraselar es mejor la vía transcraneal, o en tumores muy grandes

Radioterápico

La radioterapia puede utilizarse como tratamiento de primera línea (en aquellos centros sin servicio neuroquirúrgico, pacientes añosos...) o más frecuentemente como tratamiento coadyuvante tras la cirugía o el tratamiento médico, ya que su inicio de acción es más lento.

Cuando se administra como tratamiento tras recurrencia de adenoma, su tasa de control de nuevo recurrencia a los 10 años es del 80% (13).

Se suele administrar una dosis < 50 Gy repartida en fracciones de 180 cGy en seis semanas.

Como efectos secundarios (14) pueden provocar náuseas/vómitos transitorios, además de alopecia y pérdida de gusto y olfato (estos efectos son más duraderos). Es de resaltar que más del 50% de los pacientes presentará en los 10 años siguientes insuficiencia de GH, ACTH, TSH o gonadotropinas (por ello deberán realizar seguimiento de por vida).

El riesgo acumulado de presentar un segundo tumor tras la radiación convencional es del 1,3% a los 10 años y del 1,9 a los 20 años.

Médico

Es útil sobre todo en los adenomas funcionantes, ya que se basa en la inhibición de la secreción o, en su defecto, en la inhibición de su acción a nivel de la diana hormonal. Así pues:

—*Prolactinomas*: se utilizan los agonistas de la dopamina: bromocriptina y cabergolina (mejor tolerado este último) que son capaces de normalizar las cifras de PRL sérica en un 75% de forma global, con mejoría sintomática clara.

—*GHomas*: se utilizan análogos de somatostatina (octeotride, lanreotide). Se suelen usar como tratamiento adyuvante de una cirugía inicial o neoadyuvante para disminuir el tamaño de la lesión tumoral.

—*Productor de ACTH*: no existe fármaco eficaz que disminuya la producción de ACTH, pero existen fármacos que evitan su acción: mitotane, ketoconazol y meti-

rapona entre otros. Son fármacos con importantes efectos secundarios que hay que saber manejar.

–*Productores de FSH o LH*: en general responden mal al tratamiento médico, aunque existe un 10% de respuesta con octeotride.

–*Productores de TSH*: análogos de somatostatina normaliza TSH sérica en el 50% de los pacientes. Si no es eficaz se puede utilizar metimazol o propiltiouracilo para disminuir su acción a nivel tiroideo.

CRANEOFARINGIOMAS

Nos referimos a los craneofaringiomas como tumores de bajo grado localizados en la región supraselar (15). Derivan de los remanentes de la bolsa de Rathke y se pueden localizar en otras zonas del neuroeje (pineal, fosa posterior, etc.).

Constituyen cerca del 3% de las neoplasias intracraniales primarias repartiéndose el 50% en niños y el otro 50 en adultos, aunque en niños es el tumor neuroepitelial más frecuente (16). Cada año se diagnostican de 0,5 a 2 casos nuevos por millón de habitantes (15).

Suelen ser tumores epidermoides que, en función de la localización con el diafragma, se les se pueden dividir en supraselares, intraselares o infraselares (17).

Desde el punto de vista macroscópico suelen ser quísticos (aunque en los adultos predominan los sólidos) de un color amarillo denso, rico en colesterol y queratinas.

En cuanto a la clasificación histológica, podemos dividir los craneofaringiomas en 2 tipos: por un lado los adamantomas; son los más clásicos y están constituidos por un epitelio parecido a los tejidos que producen los dientes. El segundo tipo está formado por tumores que presentan un epitelio escamoso estratificado con papilas en los tejidos de alrededor y que se suelen ver, casi exclusivamente, en adultos. Para algunos autores existen entidades mixtas entre estas dos histologías (17).

Hablar de clasificaciones pronósticas en este tipo de tumores es altamente complejo; ha habido algún intento, como el de Yasargil y cols. (18) en el cual la presencia de quistes y calcificaciones otorgaba un mal pronóstico. Sin embargo, en estudios posteriores no se ha podido confirmar la utilidad de dicha clasificación.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

El diagnóstico clínico de estos tumores se centra, como ocurre en cualquier tumor cerebral, en la localización y velocidad de crecimiento; en estos tumores también marca la diferencia el hecho de que estemos ante un niño o un adulto. Los síntomas habituales son: aumento de la presión intracraneal, trastornos endocrinos, alteraciones mentales y afectación de la visión.

De cara a hacer este apartado más práctico dividiremos la sintomatología en función de la edad: niños (19-21) y adultos (22).

Niños

Los síntomas más frecuentes son los asociados a la hipertensión intracraneal (cefaleas 80%, vómitos 70%, papiledema 70%). Los trastornos endocrinos afectan al 50% de los casos, siendo el hipogonadismo el más frecuente, seguido del retraso del crecimiento y la diabetes insípida (no más del 10%). En cuanto al retraso del crecimiento las cifras son muy variadas en función de las series que se analicen, llegando a ser, para algunos autores, de hasta el 90%. Sobre los síntomas visuales debidos a compresión del quiasma son poco frecuentes como síntoma aislado en niños (aunque la mitad de los pacientes los presentan, 30% disminución de la agudeza visual y 20% déficits de campo visual).

Adultos

Al contrario que en los niños, el síntoma más frecuente (75%) es la alteración visual, siendo la presentación más frecuente la hemianopsia bitemporal. En contrapartida sólo aparecen signos de hipertensión intracraneal en el 20% de los enfermos. En relación con los trastornos hormonales, lo más frecuente en hombres es la impotencia y en las mujeres, amenorrea. Finalmente, los aspectos relacionados con los trastornos mentales están recogidos de una manera muy heterogénea en las distintas series tanto en frecuencia (pueden llegar a afectar al 75% de los pacientes) como en intensidad (desde trastornos leves de memoria hasta demencias severas).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Pruebas de imagen

Aunque la RMN es la técnica de elección para el diagnóstico de estos tumores, la radiología simple ayuda también; en los niños, más del 70% de los casos presenta calcificaciones supraselares (23). Suelen tener aspecto granular o dibujar el contorno, total o parcialmente, de la cápsula del tumor. La aparición del TAC con posterioridad mejoró el diagnóstico así como la planificación quirúrgica. Pero, sin lugar a dudas, la prueba radiológica de elección es la RMN cerebral, ya permite definir la situación exacta del tumor así como los aspectos vasculares y estructuras cerebrales contiguas.

Pruebas analíticas

La determinación endocrinológica se realiza a todo paciente sospechoso de presentar un craneofaringioma, independientemente de su edad. Es necesario tener conocimiento de los niveles hormonales precirugía y así poder hacer un diagnóstico diferencial con los tumores hipofisarios. En ocasiones es muy difícil, fundamentalmente en adultos, hacer el diagnóstico diferencial con los adenomas no funcionantes.

TRATAMIENTO

El tratamiento de primera elección de los craneofaringiomas es la cirugía. Lo ideal es realizar una extirpación completa de la lesión, pero esto es, en ocasiones, imposible dada la ubicación y su relación con estructuras hipotalámicas así como vasculares y nerviosas.

Hasta los años sesenta no se tuvo una idea real de las opciones de reseccabilidad de estos tumores gracias a los avances en las técnicas neuroquirúrgicas (magnificación) y el uso de corticoides. Hasta esa fecha la incidencia de morbilidad era altísima (24,25).

Uno de los problemas más importantes a la hora de planificar la cirugía es que, para conseguir una extirpación lo más radical posible, la posibilidad de dejar secuelas endocrinológicas y visuales es muy alta.

En cuanto a los abordajes quirúrgicos el más utilizado es el pterional a través de una craneotomía frontotemporal. En función de la localización en relación con el quiasma se abordará de una manera u otra. Uno de los principales problemas es la disección del tejido hipotalámico el cual puede, en ocasiones, no estar bien diferenciado del tumor. El daño sobre el hipotálamo en estas cirugías suele ser irreparable.

Otros abordajes quirúrgicos que se suelen utilizar son el transcalloso (a veces en combinación con el pterional), el transtemporal (para tumores retroquiasmáticos, ya que permite visualizar la parte más posterior del tumor), la transefenoidal (en los craneofaringiomas intraselares puros es la técnica de elección).

De manera general, los resultados de la cirugía están en relación con el tamaño del tumor, la situación del mismo, la técnica quirúrgica y la experiencia del neurocirujano. Los estudios publicados (26) sobre la frecuencia de efectos secundarios de la cirugía arrojan cifras de mortalidad operatoria de hasta el 12%, y de morbilidad severa de hasta el 30. Estas cifras están haciendo que la mayoría de los cirujanos planteen una cirugía de máxi-

mo esfuerzo preservando las zonas neurológicamente importantes y, el resto tumoral, tratarlo con radioterapia.

En aquellos pacientes en los que se ha conseguido una resección macroscópica total, el riesgo de recaída es del 25%. Por dicho motivo, la radioterapia se plantea en aquellos casos en los que no se ha podido realizar una cirugía completa o en la recurrencia (27-29). La dosis habitualmente utilizada oscila entre los 41 y los 60 Gy. En general, el control tumoral es del 95% a los 5 y 10 años, con un incremento de las toxicidades en aquellos pacientes que reciben más de 60 Gy. Efectos como la radionecrosis (12%) o la neuropatía óptica (30%) en los siguientes 5 años han hecho que no se plantee superar la dosis de 60 Gy (30).

Obviamente, los avances producidos en radioterapia están permitiendo conseguir dosis más altas en el tumor con una reducción significativa de la toxicidad; la radiocirugía estereotáctica o la radioterapia intersticial directa puede ser apropiada en determinados pacientes.

En cuanto a la quimioterapia no parece existir un lugar prevalente en este tumor debido al buen control de la enfermedad con los tratamientos locales; en ocasiones se han realizado inyecciones directas de bleomicina en recurrencias tumorales.

CORRESPONDENCIA:

Pedro Pérez Segura
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Profesor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: pperez.hcsc@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- Gsponer J, De Tribolet N, Demez JP, et al. Diagnosis, treatment, and outcome of pituitary tumors and other abnormal intrasellar masses. Retrospective analysis of 353 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 236.
- Freda PU, Port KD. Differential diagnosis of sellar masses. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 81.
- Saeger W, Ludeck DK, Buchfelder M, et al. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 203.
- Molitch ME, Russell EJ. The pituitary incidentaloma. *Ann Intern Med* 1990; 112: 925.
- Rennert J, Doerfler A. Imaging of sellar and parasellar lesions. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109: 111.
- De Herder WW, Lamberts SW. Somatostatin analogs as radiodiagnostic tools. *Rev Endocr Metab Disord* 2005; 6: 23.
- Bassett JH, Forbes SA, Pannett AA, et al. Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann J Hum Genet* 1998; 62: 232.
- Horvath A, Stratakis CA. Clinical and molecular genetics of acromegaly: MEN1, Carney complex, McCune-Albright syndrome, familiar acromegaly and genetic defects in sporadic tumors. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9: 1-11.
- Sandini F, Stratakis C. Clinical and molecular genetics of Carney complex. *Mol Genet Metab* 2003; 78: 83.
- Harris RI, Schatz NJ, Gennarelli T, et al. Follicle-stimulating hormone-secreting pituitary adenomas: correlation of reduction of adenoma size with reduction of hormonal hypersecretion after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 1288.
- Trautmann JC, Laws ER Jr. Visual status after transsphenoidal surgery at the Mayo Clinic, 1977-1982. *Ann J Ophthalmol* 1983; 96: 200.
- Black PM, Zervas NT, Cardia G. Management of large pituitary adenomas by transsphenoidal surgery. *Surg Neurol* 1988; 29: 443.
- Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, et al. Radiation therapy for pituitary adenoma: treatment outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 557.
- McCord MW, Buatti JM, Fennell EM, et al. Radiotherapy for pituitary adenoma: long-term outcome and sequelae. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 437.

15. Adamson TE, Wiestler OD, Kleihues P. Correlation of clinical and pathological features in craniopharyngiomas, *J Neurosurg* 1990; 73: 12-7.
16. Russell DS, Rubinstein LJ. *Pathology of the Tumours of the Nervous System*. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1989.
17. Miller DC. Pathology of craniopharyngiomas: clinical import of pathological findings. *Pediatr Neurosurg* 1994; 21: 11-7.
18. Yasargil MG, Curcic M, Kis M. Total removal of craniopharyngiomas: approaches and long-term results of 144 patients. *J Neurosurg* 1990; 73: 3-11.
19. Matson DD. Craniopharyngioma. *Clin Neurosurg* 1964; 10: 116-29.
20. Northfield DWC. *The surgery of the central nervous system. A Textbook for Graduate Students*. Oxford: Blackwell; 1973. p. 314-27.
21. Carmel PW, Antunes JL, Chang CH. Craniopharyngiomas in children. *Neurosurgery* 1982; 11: 382-89.
22. Symon L, Sprich WW. Radical excision of craniopharyngioma: results in 20 patients. *J Neurosurg* 1985; 62: 174-81.
23. McKenzie KG, Sosman MC. The roentgenological diagnosis of craniopharyngeal pouch tumours. *Amer J Roentgenol* 1924; 11: 171-6.
24. Sweet WH. Radical surgery treatment of craniopharyngiomas. *Clin Neurosurg* 1976; 23: 52-79.
25. Matson DD, Crigler JF Jr. Management of craniopharyngiomas in childhood. *J Neurosurg* 1969; 30: 377-90.
26. Brada M, Thomas DGT. Craniopharyngiomas revisited. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1993; 27: 461-5.
27. Wara WM, Sneed Pk, Larsson Da. The role of radiation therapy in the treatment of craniopharyngiomas. *Pediatr Neurosurg* 1994; 21: 98-100.
28. Rajan B, Ashley S, Gorman S. Craniopharyngioma-Long term results following limited surgery and radiotherapy. *Radiother Oncol* 1993; 26:1-10.
29. Mark RJ, Lutge WR, Shimizu KT. Craniopharyngioma: treatment in the CT and MR imaging era. *Radiology* 1995; 197: 195-8.
30. Flickinger JC, Lunsford LD, Singer J. Megavoltage external beam radiation of craniopharyngiomas: analysis of tumor control and morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 117-22.

Abordaje quirúrgico de los tumores hipofisarios

E. FERRER, J. ENSEÑAT

Servicio de Neurocirugía. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona

RESUMEN

Los adenomas de hipófisis constituyen el 10-15% de todos los tumores intracraneales. El tratamiento quirúrgico es fundamental en el manejo de estas lesiones, siendo la primera opción de tratamiento en la enfermedad de Cushing, la acromegalia o en los adenomas no secretores. El abordaje transesfenoidal es una de las piedras angulares de la neurocirugía contemporánea en el tratamiento de los tumores hipofisarios y de su región adyacente. Los abordajes transcraneales sólo son utilizados en casos excepcionales. La utilización del endoscopio en el abordaje transesfenoidal ha evolucionado rápidamente en los últimos años y se ha ido estandarizando en muchos centros de EE. UU. y Europa. Dicho abordaje ha permitido mejorar los resultados de aquellos adenomas con invasión parasellar, disminuir la estancia postoperatoria y las complicaciones asociadas a la cirugía.

PALABRAS CLAVE: Adenomas de hipófisis. Abordaje transesfenoidal endoscópico. Abordajes transcraneales.

ABSTRACT

The pituitary macroadenomas constitute 10-15% of all intracranial tumors. The surgical treatment is essential in the management of these lesions, being the first option for Cushing disease, acromegaly and non functioning macroadenomas. The transsphenoidal approach is one of the pillars of the contemporary neurosurgery for the treatment of sellar and parasellar regions. Nowadays the transcranial approaches are used only in special cases. The usefulness of the endoscopy for the transsphenoidal approach developed rapidly in the last few years and became the first option in important Neurosurgical Units around the world. The endoscopic transsphenoidal approach improved the results of the macroadenomas with parasellar extension, diminished the postoperative hospitalization and diminished the surgical complications.

KEY WORDS: Pituitary adenomas. Endoscopic transsphenoidal approach. Transcranial approaches.

ABORDAJES TRANSCRANEALES

En la práctica neuroquirúrgica, y ya desde hace décadas, el tratamiento quirúrgico de las lesiones hipofisarias está basado en el uso de la vía transesfenoidal que representa el acceso de elección. Esta ruta permite acceder a la glándula de una forma más directa y menos invasiva, utilizando el corredor natural de las estructuras rinosinuales. En comparación con el abordaje trans-

craneal, ofrece un menor riesgo de complicaciones, mayor confort post-operatorio y una recuperación visual más rápida, ya que no existe manipulación directa de los nervios ópticos y el quiasma. No obstante, en determinadas situaciones, el abordaje transesfenoidal no deberá ser utilizado. El carácter limitado del acceso impedirá, en ocasiones, conseguir una exéresis adecuada y suficiente de la lesión, o en otros casos, en función de las relaciones anatómicas del tumor, no es factible la

obtención de una descompresión efectiva de la vía óptica, especialmente cuando el componente supraquiasmático sea de una entidad importante.

La vía transcraneal, aún hoy, es una alternativa planteable en diversas circunstancias. La primera será cuando exista una duda sobre la naturaleza de la lesión; la sospecha de un meningioma o un craneofaringioma podría condicionar una ruta superior a través de una craneotomía, que en general permite una mayor exposición y un manejo de las estructuras neurovasculares más segura, permitiendo niveles de demolición más radicales. Ocasionalmente, aun en lesiones tumorales del tipo meningiomas o craneofaringiomas circunscritos al ámbito intrasellar, el acceso transesfenoidal puede ser posible; la introducción de las nuevas técnicas endoscópicas y los abordajes transesfenoidales ampliados permiten cada vez más el abordaje de estas lesiones por esta vía. El fracaso resectivo de la vía transesfenoidal realizado con anterioridad en un paciente, con una extirpación insuficiente, condicionará la necesidad de un segundo tiempo, ahora transcraneal, con una expectativa de mayor efectividad. Esto puede suceder en el manejo de tumores muy fibróticos y por tanto de consistencia muy dura, de difícil manipulación y disección respecto del diafragma sellar o las arterias carótidas. Otras veces el tamaño de la lesión —macroadenomas con una extensión suprasellar, anterior y lateral muy importante— o la topografía de la extensión por encima de la carótida o del nervio óptico, hacen que sea irreseccable. La extensión anterior también dificulta mucho la exéresis a causa de la dificultad que ofrece el ángulo de visión más o menos rectilíneo del acceso y de su situación fuera de la trayectoria visual. Estos tumores suelen requerir abordajes ampliados al *planum* esfenoidal cuando pretendemos abordarlos por vía transesfenoidal. Finalmente, las recidivas de algunos tumores con importantes fenómenos adherenciales secundarios al parénquima cerebral, o en algunos casos de tumores secretores, pueden hacer que se requieran los abordajes combinados.

El objetivo de cualquier cirugía en este tipo de tumores es conseguir una resección completa de la lesión con preservación de la glándula hipofisaria, aliviando además los signos y síntomas producidos por el tumor, evitando causar morbilidad. Cuando se trata de un tumor secretor, el objetivo de una exéresis completa es fundamental para contemplar la curación, mientras que si es un tumor no secretor, ocasionalmente no será preciso obtener una resección completa a costa de un alto riesgo quirúrgico y anestésico para el paciente. En estas circunstancias, la obtención de una descompresión óptica podrá ser suficiente, completando posteriormente el tratamiento con la aplicación de radioterapia o radiocirugía.

Las dos rutas de acceso más frecuentemente utilizadas son la pterional y la subfrontal. La vía pterional es un abordaje más lateral mientras que la vía subfrontal permite acceder al tumor a través de la línea media.

ABORDAJE PTERIONAL

El abordaje pterional se realiza a través de una pequeña craneotomía frontotemporal, que permite la

apertura de un corredor a través de la cisura de Silvio y nos facilita el acceso a las cisternas basales y a los vasos arteriales del polígono de Willis. Es la vía de acceso más corta a la región sellar y parasellar realizada sin lesionar parénquima cerebral normal. La primera decisión a tomar será escoger un lado para el acceso. Optamos por aquel donde el nervio óptico esté más dañado, por tanto, con mejor control de la manipulación quirúrgica dada su mayor vulnerabilidad y el mayor riesgo de incrementar la pérdida de visión. Otro factor a tener en cuenta es la extensión lateral del tumor, que como es lógico, condicionará también el lado de acceso.

Se colocará al paciente en decúbito supino con la cabeza rotada unos 15-20° hacia el lado contrario al del abordaje y unos 10° en hiperextensión. El objetivo es que el zigoma sea el punto más alto del campo quirúrgico. Se fija la cabeza al cabezal de Mayfield-Kees. La incisión se realiza por detrás de la línea del pelo desde 1 cm por delante del trago hasta la línea media. Se realiza una apertura por planos, realizando una disección interfascial del músculo temporal para respetar la rama frontal del nervio facial. Posteriormente se realiza una craneotomía pterional y se abre la dura pediculada a la base craneal (Fig. 1).

Se procede a la apertura de la cisura de Silvio y se localiza la arteria cerebral media, disecando su curso hasta evidenciar la arteria carótida y medialmente el nervio óptico. Una vez localizadas las estructuras anteriores y el par III, podemos proceder a la exéresis tumoral hasta localizar el nervio óptico y la carótida del otro lado (Figs. 2 y 3). Debemos prestar especial atención al contenido intrasellar del tumor y al tallo hipofisario e hipotálamo. Cualquier sangrado venoso del seno cavernoso se puede controlar con un empaquetado de malla hemostática. Una vez realizada la exéresis se procede al cierre dural y reconstructivo de la craneotomía.

ABORDAJE SUBFRONTAL

El abordaje subfrontal se realiza mediante una craneotomía bifrontal media. Por razones cosméticas, se realiza una incisión bicoronal por detrás de la raíz del pelo y se exponen ambos lados del hueso frontal hasta los rebordes orbitarios. Se realiza una craneotomía bifrontal media que nos permite una mejor exposición de ambos lados de forma simultánea. La vía de acceso se realiza por debajo de ambos lóbulos frontales, encontrando en su curso ambos nervios olfatorios, que intentaremos respetar ya que marcan el grado de retracción y movilización de los lóbulos frontales. El acceso hasta la región sellar es más largo que el pterional, pero no precisa del manejo de estructuras vasculares importantes, accediendo a la zona situada entre ambos nervios ópticos en donde se inicia la resección tumoral. Más tarde, en situación lateral a estos, encontramos las arterias carótidas y el resto del polígono de Willis. Aunque muchas veces la elección de uno u otro abordaje viene dada por las preferencias del neurocirujano; este último se utilizaría en grandes tumores de localización subfrontal medial.

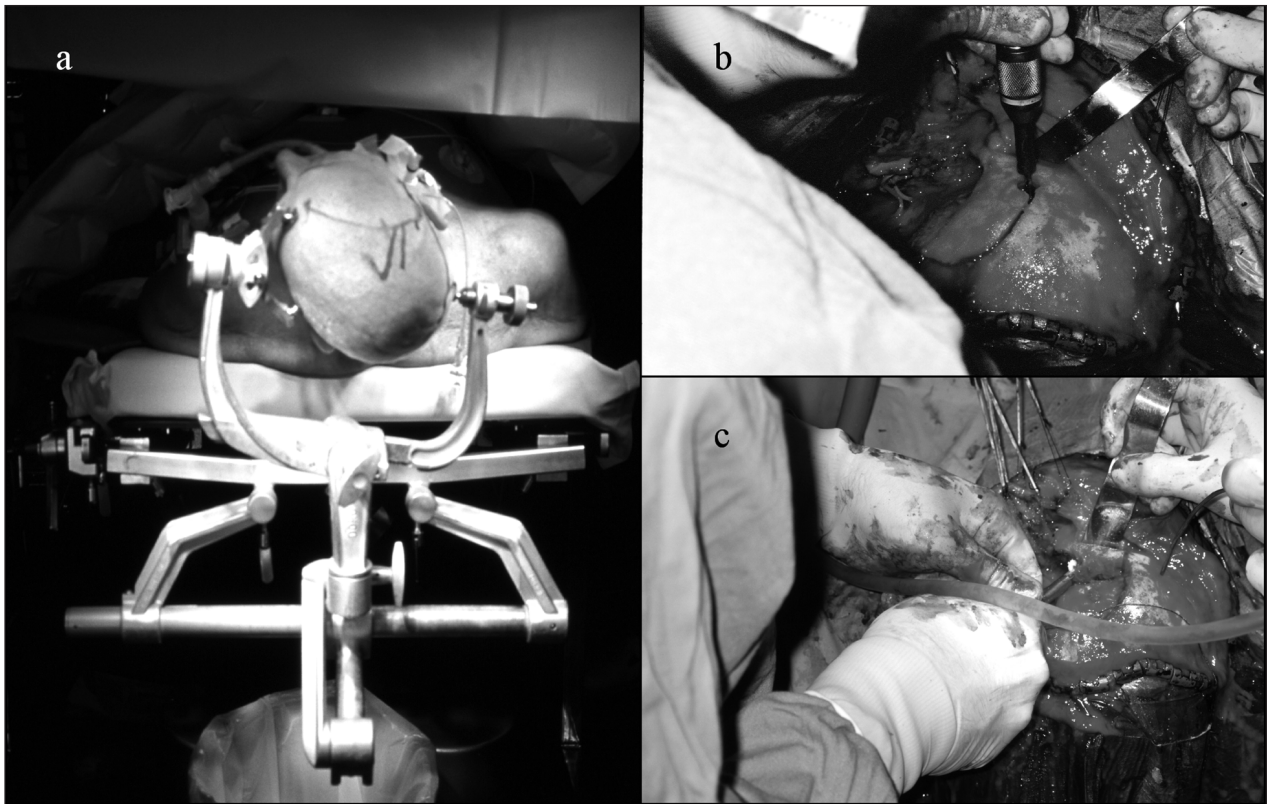


Fig. 1. a. Colocación clásica que se utiliza en el abordaje pterional y en la orbitozygomática. Cabeza rotada unos 15° y extendida permitiendo que el zigoma sea el punto más alto del campo quirúrgico; b. Craneotomía orbitozygomática en dos piezas, craneotomía del colgajo óseo frontal; y c. Craneotomía del techo y cara lateral de la órbita.

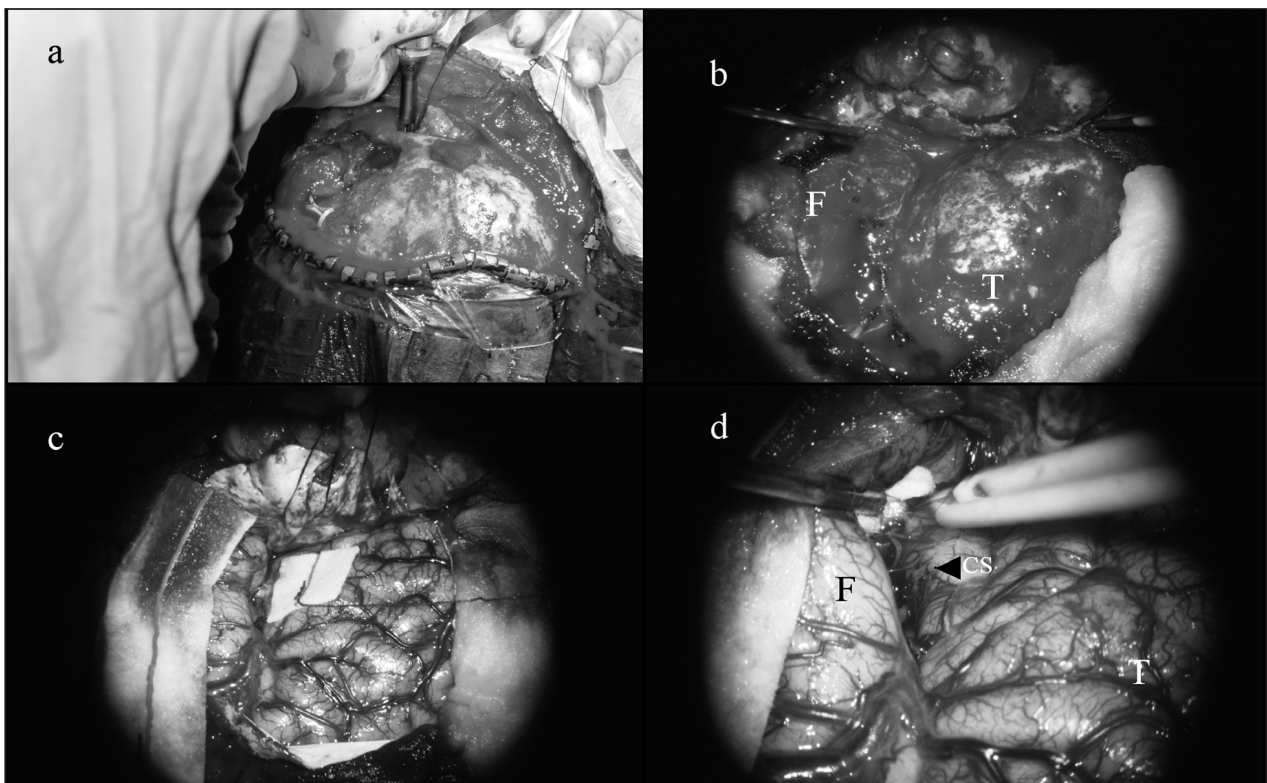


Fig. 2. a. Craneotomía orbitozygomática. El craneótomo está cortando la pared externa orbitaria; b. Exposición de la duramadre y la fascia orbitaria; c. Exposición de la cisura silviana; y d. Se inicia la apertura de la cisura de Silvio para acceder a las estructuras sellares y parasellares. CS: cisura de Silvio. F: Lóbulo frontal. T: Lóbulo temporal.

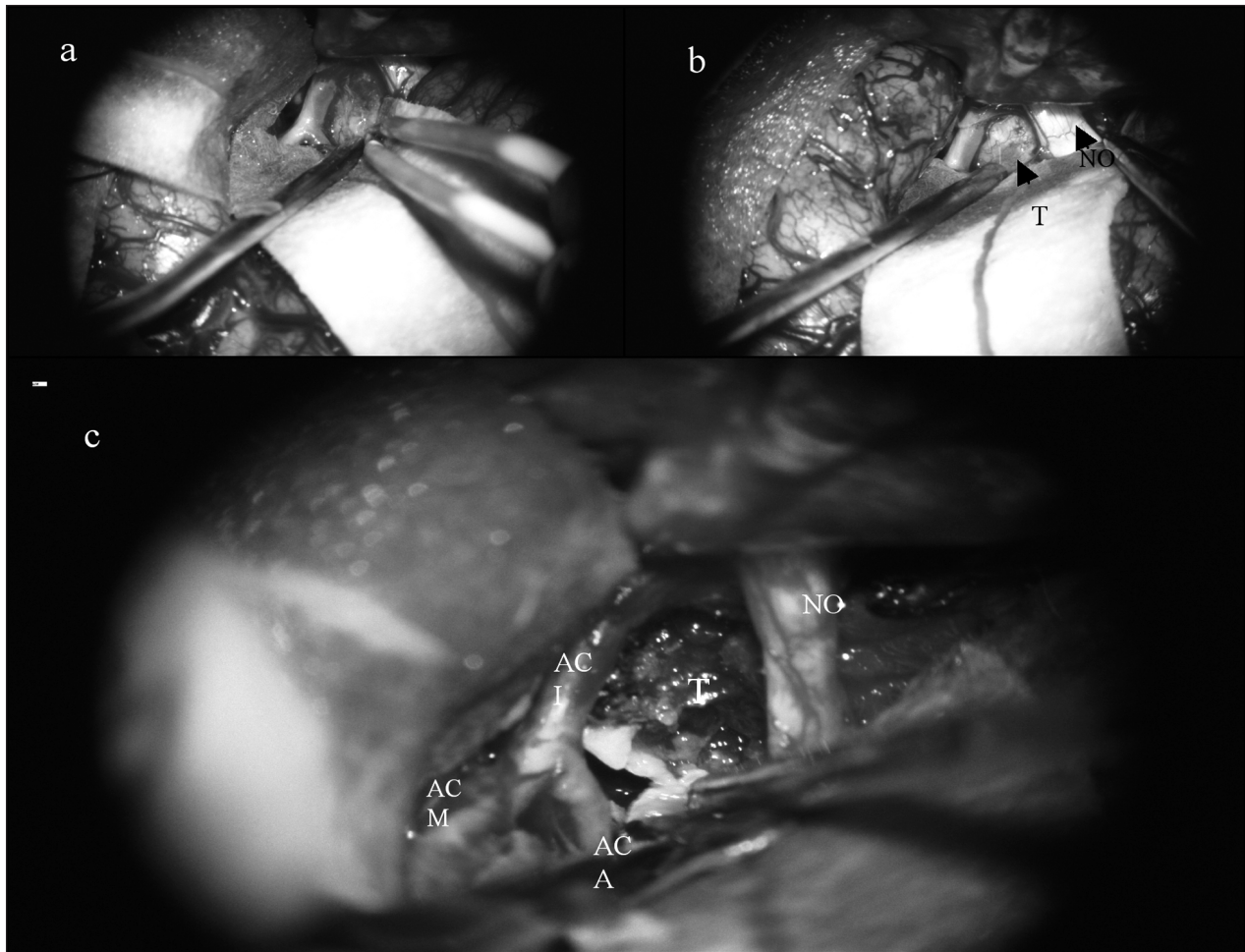


Fig. 3. a. Apertura de la cisura de Silvio. Se evidencia el tumor (T) y la arteria carótida interna (ACI); b. Exposición del nervio óptico (NO); c. Exposición de la ACI y la arteria cerebral media (ACM) y arteria cerebral anterior (ACA) una vez resecado el tumor.

Evidentemente existen en la actualidad variaciones de estos dos abordajes como pueden ser la craneotomía orbitozigomática (Figs. 1 y 2) y el abordaje transbasal. Dichos abordajes son complejos y suelen ser utilizados en lesiones de extirpe meningiomatosa, craneofaringiomas y en tumores con unas características invasivas y de extensión importantes sobre la base de cráneo.

Ocasionalmente podemos realizar un abordaje combinado transcraneal y transesfenoidal realizado de forma simultánea o diferida.

COMPLICACIONES DE LOS ABORDAJES TRANSCRANEALES

Las complicaciones serán las propias de cualquier craneotomía: complicaciones generales que incluyen la infección, sangrado del lecho quirúrgico, epilepsia y fístula LCR; o bien complicaciones específicas de dichos abordajes como: lesión del lóbulo frontal, formación de un quiste a nivel del lóbulo frontal, anosmia, lesión del nervio óptico y otros pares craneales, lesión de arteria carótida interna, arteria cerebrales anteriores y arteria

comunicante anterior, lesión hipotalámica, lesión hipofisaria, diabetes insípida y síndrome "Wast salt".

ABORDAJE TRANSESFENOIDALES

La indicación quirúrgica en un tumor de hipófisis dependerá de muchos factores que intentaremos resumir en este capítulo. Estos factores podrán ser el tipo de tumor, el grado de invasión (6), la preferencia del paciente, su estado de base, la sintomatología y la evolución.

En el caso de los prolactinomas, el tratamiento de elección será médico. El uso de antagonistas como la bromocriptina y la carbergolina son eficaces tanto en lo que hace referencia a la reducción tumoral como en el control de los niveles de prolactina en sangre. El problema del tratamiento médico crónico es que los pacientes deberán aceptarlo indefinidamente; en el caso de rehusarlo, o bien en aquellos que presenten una mala tolerancia, la cirugía se convierte en una alternativa a considerar. También serán candidatos aquellos tumores que

no respondan al tratamiento, y los que debutan con una apoplejía hipofisaria o con una fístula de LCR por erosión del suelo selar. Evidentemente en cuanto al tratamiento quirúrgico, el tamaño del tumor condicionará una mayor probabilidad de éxito. En los tumores invasivos, con niveles de PRL muy altos la expectativa de curación con cirugía será, baja por lo que será preferible iniciar el tratamiento médico. La radioterapia sería una opción de segunda línea cuando la cirugía y el tratamiento médico han sido ineficaces o cuando el paciente no acepta ninguno de los dos anteriores.

En la enfermedad de Cushing la cirugía es la primera opción de base e incluso está indicada una segunda tentativa quirúrgica, cuando no se ha conseguido curación después de la primera intervención. Fármacos como el ketoconazol y la radioterapia tienen su utilidad cuando ha fracasado la cirugía.

En la acromegalia la cirugía es también el tratamiento de primera elección (10), si bien en determinados casos cuando el paciente no quiere operarse o en el caso de macroadenomas invasivos, donde la posibilidad de curación es baja, estaría indicado realizar tratamiento con análogos de la somatostatina. En el resto de situaciones, estos análogos se utilizan como segunda opción terapéutica. Finalmente, en ausencia de respuesta, se realizaría radioterapia o alcanzamos una tercera línea de terapia farmacológica, cada vez más utilizada, como el pegvisomant (antagonistas de los receptores de GH). En todos estos pacientes con tumores secretores el objetivo claro, es conseguir unos niveles hormonales normales (curación completa).

En los adenomas no secretores la cirugía es el tratamiento de elección. Aunque el objetivo es también la exéresis completa de la lesión, frecuentemente lesiones de gran tamaño, ocasionalmente invasivas de estructuras vecinas, impiden realizar extirpaciones radicales. En esos casos, el remanente tumoral puede ser seguido, de forma que en caso de actividad se pueda indicar tratamiento con radioterapia. En los grandes tumores el objetivo prioritario es conseguir una mejoría sintomática, lo que suele traducirse en la realización de una estrategia quirúrgica encaminada a una descompresión de los nervios ópticos.

La apoplejía hipofisaria es la única situación que requiere una cirugía con carácter urgente. La rápida evacuación del hematoma será la clave para la obtención de una recuperación de la función endocrina y de la visión. Conjuntamente a la cirugía, es fundamental conseguir el control y la estabilidad endocrinológica e hidroelectrolítica.

La cirugía transesfenoidal adolece de pocas contraindicaciones. Las principales nacen de la necesidad de la práctica de una anestesia general. La presencia de un bucle medial en la carótida o posiciones anómalas de estas, protuyendo hacia el interior de la silla son otras de las contraindicaciones al procedimiento. Finalmente, la existencia de una sinusitis es una contraindicación relativa y cualquier endocrinopatía grave (insuficiencia adrenal aguda, Cushing o hipertiroidismo mal controlado) requieren un buen control hormonal previo.

TÉCNICA OPERATORIA MICROQUIRÚRGICA

Todos los pacientes reciben una dosis de hidrocortisona previa a la cirugía y profilaxis antibiótica durante la inducción anestésica. Las dos posiciones básicas son la de decúbito supino y la semisentada. La elección de una u otra depende del cirujano. Se puede fijar la cabeza con un cabezal de Mayfield-Kees o bien simplemente apoyarla en un cabezal de herradura para disminuir la cruecia del procedimiento. Tradicionalmente prepara la radioescopia y se comprueba la correcta visualización de la silla turca (13) para seguir el curso del procedimiento bajo imagen radiológica. Las dos grandes variantes son el abordaje sublabial transeptal o bien transnasal-transeptal. Se utiliza un anestésico local con epinefrina a bajas dosis para conseguir vasoconstricción. Dicho anestésico en el abordaje sublabial se inyecta submucoso a nivel del tabique y del labio superior, no así en el transnasal donde no se inyecta en el labio superior.

ABORDAJE TRANSNASAL

Se han descrito cuatro abordajes al seno esfenoidal. La mayoría de los cirujanos en la actualidad utilizan el transnasal o el sublabial. El transantral y el transmaxilar se utilizan más raramente y precisan habitualmente la colaboración de un otorrinolaringólogo. La ventaja del acceso transnasal es que no requiere incisión gingival y el plano de disección submucoso septal se consigue con mayor facilidad.

Una vez el paciente está preparado por el anestesiólogo y colocado en la posición anteriormente descrita, se realiza una incisión de un centímetro a nivel de la columnella en la unión de la mucosa septal con la piel. Con un disector se localiza el plano de clivaje entre la mucosa y el cartílago. Este plano se prolonga hasta encontrar la lámina perpendicular etmoidal; a partir de aquí los dos procedimientos son idénticos.

ABORDAJE SUBLABIAL

Este abordaje fue el que describió Cushing (2,3) y posteriormente popularizaron Guiot (10,11) y Hardy (10,12). Las ventajas respecto al anterior son que permite una mayor apertura del *especulum* o separador transnasal de Norman Dott. Se realiza una incisión bilateral de canino a canino. Se localiza el plano subperióstico hasta llegar a los orificios piriformes que se agrandan con la pinza Kerrison, extirpando la espina nasal inferior. Se localiza la unión inferomedial entre el cartílago septal y el vómer, y se procede igual que en el anterior abordaje hasta la lámina perpendicular del etmoides.

FASE ESFENOIDAL Y ACCESO SELLAR

Una vez localizada la lámina perpendicular etmoidal se prosigue la disección hasta el *rostrum* esfenoidal, entonces es cuando se procede a introducir el *specu-*

lum. La apertura de este se realizará fuera del seno esfenoidal par no producir una fractura de la base craneal. Esta maniobra produce una luxación de todo el tabique, obteniendo una exposición bilateral del *rostrum* sellar. En este tiempo quirúrgico se introduce la visión microscópica. Se procede a la apertura del seno esfenoidal mediante escoplo y martillo y/o pinza de Kerrison o fresa. Se retira toda la mucosa del seno esfenoidal. Una vez identificado el suelo sellar se abre mediante una fresa y/o pinza de Kerrison. Se abre la duramadre en cruz y se procede a la resección del tumor de hipófisis mediante aspiradores, legras y disectores.

FASE DE CIERRE

Una vez finalizada la resección tumoral y comprobado que la hemostasia ha sido completa, se realiza un empaquetado con grasa suprapúbica y un sellado en el que se utilizan desde una malla de titanio a hueso de tabique o plastia dural. Se asegura el cierre hermético con cola biológica (Bioglue®, Tissucol®). Se recoloca el tabique y se cierra la mucosa con sutura reabsorbible de tres ceros. Se coloca un taponamiento compresivo con Merocel® en cada fosa nasal que se retira entre, el primer y tercer día del postoperatorio.

COMPLICACIONES

Las dividiremos en intraoperatorias y postoperatorias. Las complicaciones intraoperatorias durante el abordaje pueden producirse por desorientación en el plano vertical, abriéndose inadvertidamente el *planum* esfenoidal o el clivus. La utilización de radioescopia intraoperatoria o sistemas de neuronavegación ayudan a la orientación durante el abordaje. Una vez introducido el *speculum*, este se deja colocado fuera del seno esfenoidal. La colocación y apertura dentro del seno esfenoidal puede inducir a una fractura de la base craneal con lesión de los nervios ópticos.

Durante la resección del tumor puede producirse sangrado por apertura del seno cavernoso, que suele ceder mediante compresión con Surgicel®, Avitene®, etc. El empaquetado excesivo puede llevar a la lesión de algún par craneal. Otras causas de hemorragia son la lesión de alguna rama que nutre al tumor, ya que provienen directamente de la arteria carótida interna. La lesión de la arteria carótida es una de las complicaciones más graves y es causa de mortalidad intraoperatoria. En esta situación lo ideal es realizar un empaquetado y hacer una arteriografía al paciente para descartar la formación de un pseudoaneurisma y tratarlo posteriormente. Otra complicación es la ceguera por lesión de las arterias perforantes que nutren el quiasma. La lesión de estas arterias se produciría cuando hay un intento de disección de la parte superior de la cápsula tumoral respecto al quiasma. Sin lugar a duda, la complicación más frecuente en este tipo de cirugía, es la fístula de LCR (1) por disrupción del diafragma sellar. Un buen cierre con grasa, plastias durales, *flap* de mucosa y colas biológi-

cas suelen ser suficiente para reducir la incidencia de esta complicación.

Un segundo grupo de complicaciones son las postoperatorias. Las más frecuentes y peligrosas suelen ser por déficit hormonal. Una mala cobertura con mineralocorticoides puede inducir a una insuficiencia suprarrenal. Es fundamental obtener un balance hidroelectrolítico adecuado, dado el riesgo de poliuria e hiponatremia que se produciría por un déficit de ADH. Otras complicaciones son la meningitis, sinusitis, infección de la herida, deformidad en silla de montar de la nariz, perforación de tabique nasal, hipoestesia del labio superior, necrosis de la raíz dental y finalmente una rinorraquia diferida que se haga evidente durante el periodo postoperatorio.

ABORDAJE TRANSESFENOIDAL ENDOSCÓPICO

Las indicaciones quirúrgicas del abordaje transesfenoidal endoscópico son las mismas que para el abordaje transesfenoidal convencional ya comentadas con anterioridad. Teniendo en cuenta que en la actualidad a nuestro juicio, la endoscopia es la técnica de elección, además será especialmente útil en casos de abordaje transesfenoidal, en el que se prevea una segunda intervención ya que respetará perfectamente la anatomía nasal. El carácter menos invasivo de este acceso, ofrece siempre ventajas que se harán especialmente patentes en niños, personas de edad avanzada o en pacientes debilitados por su enfermedad de base. En todos los casos, la endoscopia estará indicada gracias a la menor invasividad de la técnica, lo que permite la rápida recuperación y la ausencia de taponamiento nasal que disminuye las molestias respiratorias posteriores, mejorando el confort y tolerancia postquirúrgica.

La técnica que describimos a continuación es la utilizada por el Dr. Cappabianca (4) que nosotros aplicamos rutinariamente. El paciente bajo anestesia general se coloca en posición supina con la cabeza flexionada 10 grados y apoyada en un cabezal de herradura. Se implanta de forma percutánea en la región frontal, un sistema de referencia con sensores ópticos activos para hacer posible el uso del neuronavegador sin tener que clavar la cabeza del paciente a cabezal de Mayfield (Fig. 4).

FASE NASAL

Se utiliza un endoscopio rígido que es introducido a través de la fosa nasal escogida, habitualmente la derecha. Las primeras estructuras identificadas son medialmente el tabique nasal y lateralmente el cornete inferior. El endoscopio se dirige por el suelo de la cavidad nasal hasta localizar la coana que es una referencia fundamental en la orientación durante esta primera fase. El límite medial de la coana es el vómer que nos confirma que estamos en la línea media, mientras que el límite superior es el borde inferior del seno esfenoidal. Dirigiendo el endoscopio hacia arriba justo por encima del cornete inferior encontramos el cornete superior, que es



Fig. 4. En Las imágenes se muestra la fijación de la estrella del neuronavegador en el paciente, y la distribución del quirófano con las pantallas y el neuronavegador.

desplazado ligeramente lateral para ganar espacio entre el cornete y el tabique. Para luxar el cornete utilizamos una torunda impregnada de anestésico con adrenalina diluida a 1:100.000. Una vez creado este espacio, a 1,5 cm por encima de la coana encontramos el receso esfeno-etmoidal donde se sitúa el ostium esfenoidal que nos servirá de referencia de acceso al interior del seno esfenoidal.

FASE ESFENOIDAL

Una vez localizado el seno esfenoidal se procede a la coagulación del receso esfeno-etmoidal. Con una fresa separaremos la unión del septum nasal con el *rostrum* del seno esfenoidal. Una vez realizada la apertura a nivel del *ostium* comunicaremos los dos *ostiums* (uno de cada lado) y crearemos una apertura anterior, de tamaño suficiente, por donde trabajaremos. Con el seno abierto podremos identificar algún *septum* intrasinusal. La visualización de la anatomía dependerá del grado de pneumatización del seno esfenoidal. Las estructuras reconocibles son la silla turca en el centro del campo, por encima el *planum* esfenoidal, a ambos lados las prominencias carotídeas y las prominencias ópticas súperolateralmente. Entre estas dos últimas estructuras está el receso óptico-carotídeo. Finalmente, caudalmente encontramos el clivus. Hasta esta fase trabajamos con el endoscopio en la mano no dominante y libre de movimiento.

FASE SELLAR

Durante esta fase fijaremos el endoscopio de 0 grados y de 30 cm de longitud a un brazo articulado, con la

idea de que el neurocirujano pueda trabajar con ambas manos. Existen variaciones de la técnica donde el ayudante lleva el endoscopio por una fosa nasal y el cirujano trabaja con ambas manos por la otra fosa. La fase sellar es idéntica a la fase microquirúrgica que se ha explicado con anterioridad. Igualmente la fase de cierre es idéntica a la de la técnica estándar.

Tanto en la técnica microquirúrgica como en la endoscópica existen variaciones de la exposición normal. Dichos abordajes, denominados abordajes transesfenoidales endoscópicos extendidos nos permiten acceso al clivus, al *planum* esfenoidal, o al seno cavernoso. Se utilizan en macroadenomas con extensiones parasellares muy importantes o en tumores de la base craneal. Los abordajes transesfenoidales extendidos descritos son: transesfenoetmoidal (14), transmaxiloesfenoidal (7), transmaxilar (16), transmaxilar-transnasal (15), extradural extranasal combinado con transmaxilar transesfenoidal (16) y el endoscópico etmoido-pterygo-esfenoidal (8).

En nuestra práctica el control de imagen durante el curso de la intervención se realiza mediante el uso de un neuronavegador que utiliza la fusión de las imágenes TAC y RM, realizados antes de la operación. De esta manera, evitamos el uso constante del arco de radioscopia y la exposición prolongada del equipo quirúrgico a las radiaciones. La riqueza en la calidad de la neuroimagen utilizada nos parece más útil como herramienta de localización y control en este entorno de neuronavegación (Fig. 5).

En conclusión, la cirugía ocupa todavía un papel relevante en el manejo de las lesiones tumorales ubicadas en la región hipofisaria. El uso de la técnica endoscópica transnasal, ha optimizado la tolerancia quirúrgica (17), disminuyendo la ya tradicional poca invasividad de la vía, mejorando la calidad de la visión

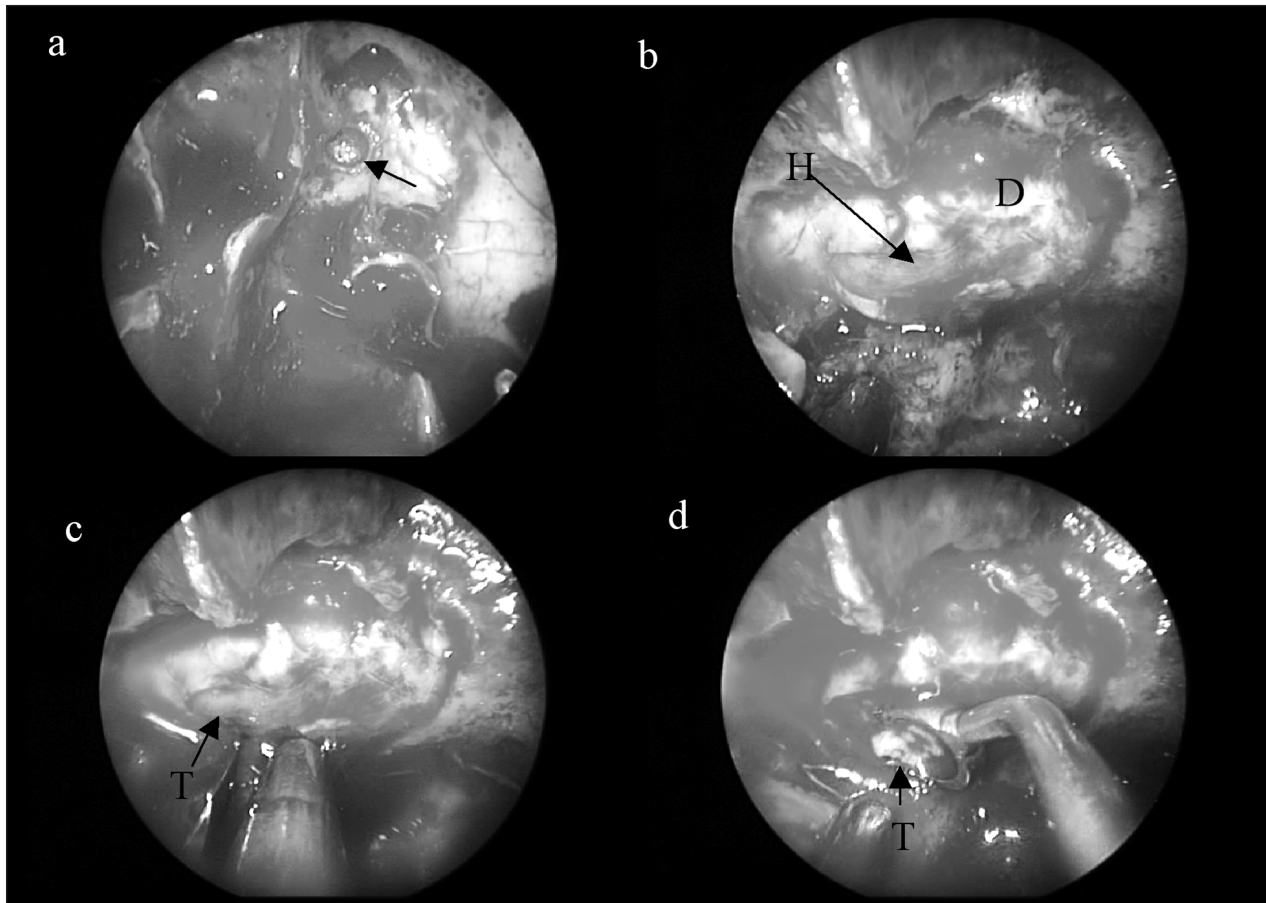


Fig. 5. a. Agujero en el suelo sellar realizado por una fresa (flecha); b. Una vez se ha fresado todo el suelo sellar, se ve la duramadre ya abierta (D), con la glándula hipofisaria (H) subyacente, c. Se empieza a mostrar el tumor (T); y d. Exéresis del tumor con legra.

y permitiendo alcanzar cotas de eficiencia mucho mejores que las descritas hasta hace poco tiempo (5,9). La introducción de ópticas anguladas en el interior de la silla turca y la mayor demolición de la base craneal en los abordajes endoscópicos ampliados, permiten gestos quirúrgicos inalcanzables hasta hoy. Podemos afirmar con rotundidad que las ventajas de la cirugía endoscópica hipofisaria, comienzan allí donde terminan las posibilidades de los accesos microquirúrgicos utilizados durante las últimas décadas.

CORRESPONDENCIA:

Enric Ferrer
 Servicio de Neurocirugía
 Hospital Clínic de Barcelona
 Cr. Villarroel 170
 08036 Barcelona
 e-mail: eferrer@clinic.ub.es

BIBLIOGRAFÍA

- Black PM, Zervas NT, Candia GL. Incidence and management of complications of transsphenoidal operation for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 1997; 20: 920-47.
- Cushing H. *The Pituitary Body and Its Disorders: Clinical States Produced by Disorders of the Hypophysis Cerebri*. Philadelphia Ed. JB Lippincott; 1912.
- Cushing H. The Weir Mitchell Lecture. Surgical experiences with pituitary disorders. *JAMA* 1914; 63: 1515-25.
- De Diviitis E, Cappabianca P, Cavallo LM. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach surgery. *Adv Tech Stand Neurosurg* 2002; 27: 137-77.
- Dusick JR, Esposito F, Mattozo CA, et al. Endonasal transsphenoidal surgery: the patient's perspective-survey results from 259 patients. *Surg Neurol* 2006; 58(5): 857-65.
- Ensenat J, Ortega A, Topcewski Th, et al. Valor predictivo de la clasificación de Knosp en el grado de resección quirúrgica de los macroadenomas invasivos. Estudio prospectivo de una serie de 23 casos. *Neurocirugía* 2006; 17: 519-26.
- Fraioli B, Esposito V, Santoro A, et al. Transmaxillospenoidal approach to tumors invading the medial compartment of the cavernous sinus. *J Neurosurg* 1995; 82: 63-9.
- Frank G, Pasquini E, Calbucci F. Endoscopic approach to the

- cavernous sinus via and ethmoido-pterygo-sphenoidal route. Presented at the 5th European skull base society congress, Copenhagen, Denmark, June 15-17, 2001.
9. Frank G, Pasquini E, Farneti G, et al. The endoscopic versus the traditional approach in pituitary surgery. *Neuroendocrinology* 2006; 83: 240-8.
 10. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurosurg* 1998; 89: 353-8.
 11. Guiot G. *Transsphenoidal Approach in Surgical Treatment of Pituitary Adenomas: General Principles and Indications in Non-functioning Adenomas*. (Reference unverified). New York, 1973.
 12. Hardy J. Surgery of the pituitary gland, using the trans-sphenoidal approach. Comparative study of 2 technical methods. *Union Med Canada* 1967; 96: 702-12.
 13. Hardy J, Wigser SM. Trans-sphenoidal surgery of pituitary fossa tumors with televised radiofluoroscopic control. *J Neurosurg* 1965; 23: 612-9.
 14. Lalwani AK, Kaplan MJ, Gutin PH. The transsphenoid approach to the sphenoid sinus and clivus. *Neurosurgery* 1992; 31: 1008-14.
 15. Rabadan A, Conesa H. Transmaxillary-transnasal approach to the anterior clivus: a microsurgical anatomical model. *Neurosurgery* 1992; 30: 473-81.
 16. Sabit I, Schaefer SD, Couldwell WT. Extradural extranasal combined transmaxillary transsphenoidal approach to the cavernous sinus: a minimally invasive microsurgical model. *Laryngoscope* 2000; 110: 286-91.
 17. Zada G, Kelly DF, Cohan P, et al. Endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas and other sellar lesions. An assessment of efficacy, safety, and patient impressions. *J Neurosurg* 2003; 98: 350-8.

1. Nombre del medicamento. TRANSTEC 35 microgramos/h parche transdérmico. TRANSTEC 52,5 microgramos/h parche transdérmico. TRANSTEC 70 microgramos/h parche transdérmico. **2. Composición cualitativa y cuantitativa.** TRANSTEC 35 microgramos/h parche transdérmico: Un parche transdérmico contiene 20 mg de buprenorfina. Área que contiene el principio activo: 25 cm². Velocidad nominal de liberación: 35 microgramos de buprenorfina por hora (durante un periodo de 96 horas). TRANSTEC 52,5 microgramos/h parche transdérmico: Un parche transdérmico contiene 30 mg de buprenorfina. Área que contiene el principio activo: 37,5 cm². Velocidad nominal de liberación: 52,5 microgramos de buprenorfina por hora (durante un periodo de 96 horas). TRANSTEC 70 microgramos/h parche transdérmico: Un parche transdérmico contiene 40 mg de buprenorfina. Área que contiene el principio activo: 50 cm². Velocidad nominal de liberación: 70 microgramos de buprenorfina por hora (durante un periodo de 96 horas). Ver lista completa de excipientes en el apartado 6.1. **3. Forma farmacéutica.** Parche transdérmico. Parche transdérmico color carne con espumas redondeadas identificado como: TRANSTEC 35 µg/h, buprenorfina 20 mg. TRANSTEC 52,5 µg/h, buprenorfina 30 mg. TRANSTEC 70 µg/h, buprenorfina 40 mg. **4. Datos clínicos.** **4.1 Indicaciones terapéuticas.** Dolor moderado a severo oncológico y dolor severo que no responde a analgésicos no opioides. TRANSTEC no es idóneo para el tratamiento del dolor agudo. **4.2 Posología y forma de administración.** Psicología. Pacientes mayores de 18 años. La dosis de TRANSTEC debe adaptarse a la situación particular de cada paciente (intensidad del dolor, sufrimiento, reacción individual). Debe administrarse la dosis más baja posible que proporcione un alivio adecuado del dolor. Existen parches transdérmicos de tres concentraciones para facilitar la adaptación de este tratamiento: TRANSTEC 35 microgramos/h, TRANSTEC 52,5 microgramos/h y TRANSTEC 70 microgramos/h. Selección de la dosis inicial: los pacientes que no hayan recibido previamente ningún analgésico deberán comenzar con el parche transdérmico de menor concentración (TRANSTEC 35 microgramos/h). Los pacientes a los que se les haya administrado un analgésico (no opioide) incluido en el primer escalón de la OMS o un analgésico (opioide débil) incluido en el segundo escalón de la OMS, deben empezar también con TRANSTEC 35 microgramos/h. Según las recomendaciones de la OMS, dependiendo de la situación médica global del paciente, se puede continuar con la administración de un analgésico no opioide. Cuando se cambie de un analgésico de tercer escalón (opioide fuerte) a TRANSTEC y se haya elevado la concentración inicial del parche transdérmico, debe tenerse en cuenta la naturaleza de la medicación previa, la vía de administración y la dosis diaria media para evitar la recurrencia del dolor. En general, es aconsejable titular la dosis de forma individual, comenzando por la menor dosis disponible del parche transdérmico (TRANSTEC 35 microgramos/h). La experiencia clínica ha mostrado que pacientes que fueron tratados previamente con dosis diarias más altas de un opioide fuerte (en el rango de dosis correspondiente a 120 mg de morfina por vía oral aproximadamente) pueden comenzar el tratamiento con la dosis mayor siguiente del parche transdérmico (ver sección 5.1). Con el fin de permitir la adaptación a la dosis individual en un periodo de tiempo adecuado, deberá disponerse durante la titulación de dosis, de forma suplementaria, de suficientes analgésicos de liberación inmediata. La concentración necesaria de TRANSTEC debe adaptarse a las necesidades individuales de cada paciente, y debe revisarse a intervalos regulares. Después de la aplicación del primer parche transdérmico de TRANSTEC las concentraciones séricas de buprenorfina aumentan lentamente tanto en pacientes que han sido tratados previamente con analgésicos como en los que no. Por lo tanto, es improbable que inicialmente se produzca una aparición rápida del efecto. En consecuencia, sólo debe realizarse una primera evaluación del efecto analgésico después de 24 horas. Durante las primeras 12 horas después de cambiar a TRIQUISIC debe administrarse la misma dosis de la medicación analgésica previa la excepción de los opioides por vía transdérmica. Durante las siguientes 12 horas debe proporcionarse una adecuada medicación de rescate a demanda. Ajuste de la dosis y tratamiento de mantenimiento. TRANSTEC debe reemplazarse como máximo a los 96 horas (4 días). Para facilitar su uso, se puede cambiar el parche transdérmico dos veces a la semana a intervalos regulares, p. ej., siempre los lunes por la mañana y los jueves por la tarde. Debe ajustarse la dosis de forma individual hasta que se otorgue una eficacia analgésica. Si al final del periodo inicial de aplicación la analgesia es insuficiente, debe aumentarse la dosis aplicando más de un parche transdérmico de TRANSTEC de la misma concentración o cambiando a la siguiente concentración de parche transdérmico. No deben aplicarse al mismo tiempo más de dos parches transdérmicos sea cual sea su concentración. Antes de la aplicación de la siguiente concentración de TRANSTEC debe tenerse en consideración la cantidad total de opioides administrados además del parche transdérmico previo, es decir, la cantidad total de opioides necesaria, y ajustar la dosis en consecuencia. Los pacientes que necesiten analgésicos adicionales (por ejemplo para el dolor irruptivo) durante el tratamiento de mantenimiento pueden tomar, por ejemplo, uno o dos comprimidos sublinguales de buprenorfina 0,2 mg cada 24 horas además del parche transdérmico. Si habitualmente es necesario añadir entre 0,4-0,6 mg de buprenorfina sublingual debe utilizarse la siguiente concentración. Pacientes menores de 18 años. Como TRANSTEC no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad, no se recomienda el uso de este medicamento en pacientes menores de esta edad. Ancianos. No es necesario un ajuste de la dosis de TRANSTEC en ancianos. Pacientes con insuficiencia renal. Puede usarse en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo pacientes diálizados, debido a que la farmacocinética de buprenorfina no se ve alterada durante la evolución de la misma. Pacientes con insuficiencia hepática. La buprenorfina se metaboliza en el hígado. La intensidad y la duración de su acción pueden verse afectadas en pacientes con alteración de la función hepática. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática deben ser controlados cuidadosamente durante el tratamiento con TRANSTEC. Método de aplicación. TRANSTEC debe aplicarse en la piel limpia no irritada, sobre una superficie lisa y erenta de vello. No debe aplicarse en ninguna parte de la piel donde haya grandes cicatrices. Los lugares preferibles de la parte superior del cuerpo son: la parte superior de la espalda o sobre el pecho, bajo la clavícula. Debe cortarse el vello que quede con unas tijeras (no afeitador). Si el sitio de aplicación necesita lavarse debe hacerse con agua. No utilizar jabón ni ningún otro agente de limpieza. Deben evitarse los preparados para la piel que puedan afectar la adhesión del parche transdérmico en el área seleccionada para la aplicación de TRANSTEC. La piel debe estar completamente seca antes de la aplicación. Debe aplicarse TRANSTEC inmediatamente después de sacarlo del sobre. Tras retirar la lámina protectora de liberación el parche transdérmico debe presionarse firmemente en el lugar con la palma de la mano durante aproximadamente 30 segundos. El baño, la ducha o la natación no afectan al parche transdérmico pero no debe exponerse a excesivo calor (por ejemplo sauna o radiación infrarroja). TRANSTEC debe llevarse puesto de forma continuada hasta un máximo de 4 días. Al reemplazar el parche transdérmico previo, el nuevo parche transdérmico de TRANSTEC debe aplicarse en un lugar diferente de la piel. Deben transcurrir al menos 1 semana antes de poder aplicar un parche transdérmico nuevo en el mismo área de la piel. Duración del tratamiento. TRANSTEC no debe aplicarse bajo ninguna circunstancia durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si fuera preciso un tratamiento del dolor a largo plazo con TRANSTEC debido a la naturaleza y gravedad de la enfermedad, debe llevarse a cabo un control regular y cuidadoso (si fuera preciso con interrupciones del tratamiento) para establecer si es necesario alargar el tratamiento y en qué medida. Suspensión del tratamiento con el parche TRANSTEC. Después de retirar TRANSTEC las concentraciones séricas de buprenorfina disminuyen gradualmente por lo que el efecto analgésico se mantiene durante algún tiempo. Esto se debe considerar cuando el tratamiento con TRANSTEC vaya a ir seguido de otros opioides. Como regla general, no debe administrarse otro opioide en los 24 horas posteriores a la retirada de TRANSTEC. En estos momentos sólo tenemos cierta información disponible sobre la dosis de inicio de otros opioides administrados después de la suspensión de TRANSTEC. **4.3 Contraindicaciones.** TRANSTEC está contraindicado en las siguientes situaciones: - Hipersensibilidad al principio activo buprenorfina o a cualquiera de los excipientes (para excipientes, ver el apartado 6.1). - En pacientes opioide-dependientes y en el tratamiento de abstinencia de narcóticos. - Alérgicos en las que la función y el centro respiratorio están gravemente dañados o pueden estarlo. - Pacientes que están recibiendo inhibidores de la MAO o que los hayan tomado en las dos últimas semanas (ver apartado 4.5). - Pacientes que padezcan miastenia gravis. - Pacientes que padezcan delirium tremens. - Embarazo (ver apartado 4.6). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** TRANSTEC sólo debe utilizarse con precaución especial en caso de intoxicación etílica aguda, trastornos convulsivos, en pacientes con traumatismo craneoencefálico, shock, disminución del grado de conciencia de origen desconocido, aumento de la presión intracraneal sin posibilidad de ventilación. La buprenorfina produce ocasionalmente depresión respiratoria. Por lo tanto, debe tenerse precaución en el tratamiento de pacientes con alteración de la función respiratoria o en pacientes que estén recibiendo medicamentos que puedan originar depresión respiratoria. La buprenorfina tiene una propensión a la dependencia sustancialmente menor que los agonistas opioides puros. En estudios realizados con TRANSTEC en pacientes y en voluntarios sanos no se han observado reacciones de abstinencia. Sin embargo, después del uso prolongado de TRANSTEC no pueden descartarse síntomas de abstinencia, similares a los producidos por la retirada de opioides (ver apartado 4.8). Estos síntomas son: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblores y alteraciones gastrointestinales. En los pacientes que presentan abuso de opioides la sustitución con buprenorfina puede prevenir los síntomas de abstinencia. A raíz de esto, se ha producido algún caso de abuso de buprenorfina, por lo que debe tenerse precaución a la hora de prescribirlo a pacientes sospechosos de tener problemas de drogodependencia. La buprenorfina se metaboliza en el hígado. La intensidad y la duración del efecto puede verse modificada en alteraciones de la función hepática. Por lo tanto dichos pacientes deben ser controlados cuidadosamente durante el tratamiento con TRANSTEC. Ya que TRANSTEC no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad, no se recomienda el uso de este medicamento en pacientes menores de esta edad. Pacientes con fiebre/calor extremo. La fiebre y la presencia de calor pueden incrementar la permeabilidad de la piel. Irónicamente en dichas situaciones las concentraciones séricas de buprenorfina pueden aumentar durante el tratamiento con TRANSTEC. Por lo tanto, durante el tratamiento con TRANSTEC debe prestarse atención al aumento de la posibilidad de reacciones opioides en pacientes febriles o en aquellos con incremento de temperatura de la piel debido a otras causas. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Cuando se administraron inhibidores de la MAO dentro de los últimos 14 días previos a la administración del opioide petidina se observaron interacciones potencialmente mortales que afectaban al sistema nervioso central y a las funciones respiratoria y cardiovascular. No se pueden descartar las mismas interacciones entre los inhibidores de la MAO y TRANSTEC (ver apartado 4.3). Cuando se aplica TRANSTEC conjuntamente con otros opioides, anestésicos, hipnóticos, sedantes, antidepresivos, neurolepticos y, en general, medicamentos que depriman la respiración y el sistema nervioso central, los efectos sobre éste último pueden verse intensificados. Esto es aplicable también al alcohol. Si se administra conjuntamente con inhibidores o inductores del CYP 3A4 la eficacia de TRANSTEC puede verse intensificada en el caso de los inhibidores, o debilitada en el caso de los inductores. **4.6 Embarazo y lactancia.** Embarazo. No existen datos suficientes sobre el uso de TRANSTEC en mujeres gestantes. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad sobre la reproducción (ver apartado 5.3). No se conoce el riesgo potencial en humanos. Hacia el final del embarazo dosis altas de buprenorfina pueden inducir depresión respiratoria en el neonato incluso después de un periodo corto de administración. La administración prolongada de buprenorfina durante los tres últimos meses de embarazo puede producir síndrome de abstinencia en el neonato. Por lo tanto TRANSTEC está contraindicado durante el embarazo. Lactancia. Buprenorfina se excreta en la leche materna. Se ha observado que en ratas, buprenorfina inhibe la lactancia. TRANSTEC no debe utilizarse durante la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.** Incluso si se utiliza siguiendo las instrucciones, TRANSTEC puede afectar las reacciones del paciente hasta el punto de que la seguridad vial y la capacidad para utilizar maquinaria pueden verse disminuidas. Esto es aplicable especialmente cuando se utiliza junto con otras sustancias que actúan a nivel central incluyendo el alcohol, tranquilizantes, sedantes e hipnóticos. Los pacientes que lleven un parche transdérmico de TRANSTEC no deben conducir ni utilizar maquinaria, por lo menos durante las 24 horas posteriores a la retirada del parche. **4.8 Reacciones adversas.** Se comunicaron las siguientes reacciones adversas tras la administración de TRANSTEC en ensayos clínicos y tras la comercialización. Las frecuencias son las siguientes: Muy frecuentes $\geq 1/10$. Frecuentes $\geq 1/100$, $< 1/100$. Poco frecuentes $\geq 1/1000$, $< 1/1000$. Raras $\geq 1/10000$, $< 1/10000$. Muy raras: $\geq 1/10000$. Desconocidas (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles). a) Las reacciones adversas sistémicas comunicadas más frecuentemente fueron náuseas y vómitos. Las reacciones adversas locales comunicadas más frecuentemente fueron eritema, y prurito. b) **Trastornos del sistema inmune.** Muy raras: reacciones alérgicas graves*. **Trastornos metabólicos y nutricionales.** Raras: pérdida de apetito. **Trastornos psiquiátricos.** Poco frecuentes: confusión, trastornos del sueño, inquietud. Raras: efectos psicofarmacológicos (alucinaciones, ansiedad, pesadillas), disminución de la libido. Muy raras: dependencia, cambios de humor. **Trastornos del sistema nervioso.** Frecuentes: vértigo, dolor de cabeza. Poco frecuentes: sedación, somnolencia. Raras: dificultad en la concentración, trastornos de habla, adormecimiento, parestesia (sensación de calor u hormigueo en la piel). Muy raras: contracción muscular, alteraciones del gusto. **Trastornos oculares:** Raras: alteraciones visuales, visión borrosa, edema palpebral. Muy raras: miosis. **Trastornos del oído y laberinto.** Muy raras: otálgia. **Trastornos cardíacos y vasculares.** Poco frecuentes: trastornos circulatorios (tales como hipotensión o incluso, raramente, colapso circulatorio). Raras: sofocos. **Trastornos respiratorios, del tórax y mediastino.** Frecuentes: disnea. Raras: depresión respiratoria. Muy raras: hiperventilación, hipo. **Trastornos gastrointestinales.** Muy frecuentes: náuseas. Frecuentes: vómitos, estreñimiento. Poco frecuentes: sequedad de boca. Raras: prurito. Muy raras: arcadas. **Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos.** Muy frecuentes: eritema, prurito. Frecuentes: exantema, diátesis. Poco frecuentes: erupciones. Raras: urticaria. Muy raras: pústulas, vesículas. **Trastornos urinarios y renales.** Poco frecuentes: retención urinaria, alteraciones de la micción. **Trastornos del sistema reproductivo y mamas.** Raras: disminución de la erección. **Trastornos generales y condiciones en la zona de administración.** Frecuentes: edema, cansancio. Poco frecuentes: debilidad. Raras: síntomas de abstinencia*, reacciones en el lugar de administración* (Muy raras: dolor torácico.* véase sección c). c) En algunos casos tienen lugar reacciones alérgicas tardías con marcados signos de inflamación. En estos casos se debe retirar el tratamiento con TRANSTEC. Buprenorfina tiene un bajo riesgo de dependencia. Después del tratamiento con TRANSTEC, es improbable que aparezcan síntomas de abstinencia. Este hecho es debido a la muy lenta disociación de buprenorfina de los receptores opioides y a la disminución gradual de las concentraciones séricas de buprenorfina (normalmente durante un periodo de 30 horas después de la eliminación del último parche transdérmico). Sin embargo, después del tratamiento a largo plazo con TRANSTEC no se puede excluir la aparición de síntomas de abstinencia, similares a los que aparecen durante la retirada de un opioide. Estos síntomas incluyen: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y trastornos gastrointestinales. **4.9 Sobredosificación.** La buprenorfina tiene un amplio margen de seguridad. Debido a la tasa de liberación controlada de pequeñas cantidades de buprenorfina en la circulación sanguínea es improbable que se produzcan concentraciones altas de buprenorfina en la sangre. La concentración sérica máxima de buprenorfina tras la aplicación del parche transdérmico de 70 microgramos/h de TRANSTEC es seis veces menor que la concentración alcanzada tras la administración intravenosa de la dosis terapéutica de 0,3 mg de buprenorfina. Síntomas. Principalmente, en la sobredosis de buprenorfina se esperan síntomas similares a los de otros analgésicos que actúan a nivel central (opioide). Estos son: depresión respiratoria, sedación, somnolencia, náuseas, vómitos, colapso cardiovascular y miosis acusada. Tratamiento. Aplicar las medidas de emergencia generales. Mantener las vías aéreas libres (aspiración), mantener la respiración y circulación dependiendo de los síntomas. La naloxona tiene un efecto limitado sobre los efectos depresores respiratorios causados por la buprenorfina. Se necesita la administración de altas dosis, bien en bolos repetidos, o bien en infusión intravenosa (por ejemplo empezando con una administración en bolos de 1-2 mg intravenosa. Una vez se ha conseguido un efecto antagonista adecuado, se recomienda la administración por infusión intravenosa para mantener constantes los niveles plasmáticos de naloxona. Por lo tanto se debe establecer una ventilación adecuada. **5. Datos farmacológicos.** **5.1 Incompatibilidades.** No procede. **5.2 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación (si procede).** No precisa requisitos especiales. **6. Titular de la autorización de comercialización.** Grünenthal, S.A. Doctor Zamenhof, 36 - 28027 Madrid (España). **7. Fecha de la revisión del texto.** Agosto 2007. **PRESENTACIÓN Y PRECIO (PVP y PVP IVA).** TRANSTEC[®] 35 microgramos/h parche transdérmico. Envasado contenido 5 parches precortados individualmente. PVP 38,76 €; PVP IVA 40,31 €. TRANSTEC[®] 52,5 microgramos/h parche transdérmico. Envasado contenido 5 parches precortados individualmente. PVP 56,29 €; PVP IVA 59,17 €. TRANSTEC[®] 70 microgramos/h parche transdérmico. Envasado contenido 5 parches precortados individualmente. PVP 75,10 €; PVP IVA 78,10 €. **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACION.** Con receta médica ordinaria. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Aportación normal.

revisiones en

CANCER

(6 núms. año)

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2008

DIRECCIÓN DE ENVÍO:

Nombre y apellidos.....

Dirección.....

Tel.

E-mail:.....

Población.....

C. Postal..... Provincia.....

Especialidad.....

Centro.....

Cargo.....

revisiones en

CANCER

(6 núms. año)


☐ SUSCRIPCIÓN POR UN AÑO

- MIR/Estudiante*: **46 €**
- Médicos: **69 €**
- Organismos y Empresas: **110 €**
- Extranjeros (zona Euro): **269 €**
- Resto de países: **365 €**

*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

TALÓN N.º QUE ADJUNTO

CONTRA REEMBOLSO

Más información o envíos a:  ediciones s.l.

Castelló, 128 - 28006 Madrid
Telf. 91 745 17 27 - Fax: 91 561 57 87
e-mail: suscripc@grupoaran.com
http://www.grupoaran.com

Dos por semana en días fijos: la vida sin dolor



Transtec[®], único parche analgésico de aplicación en días fijos

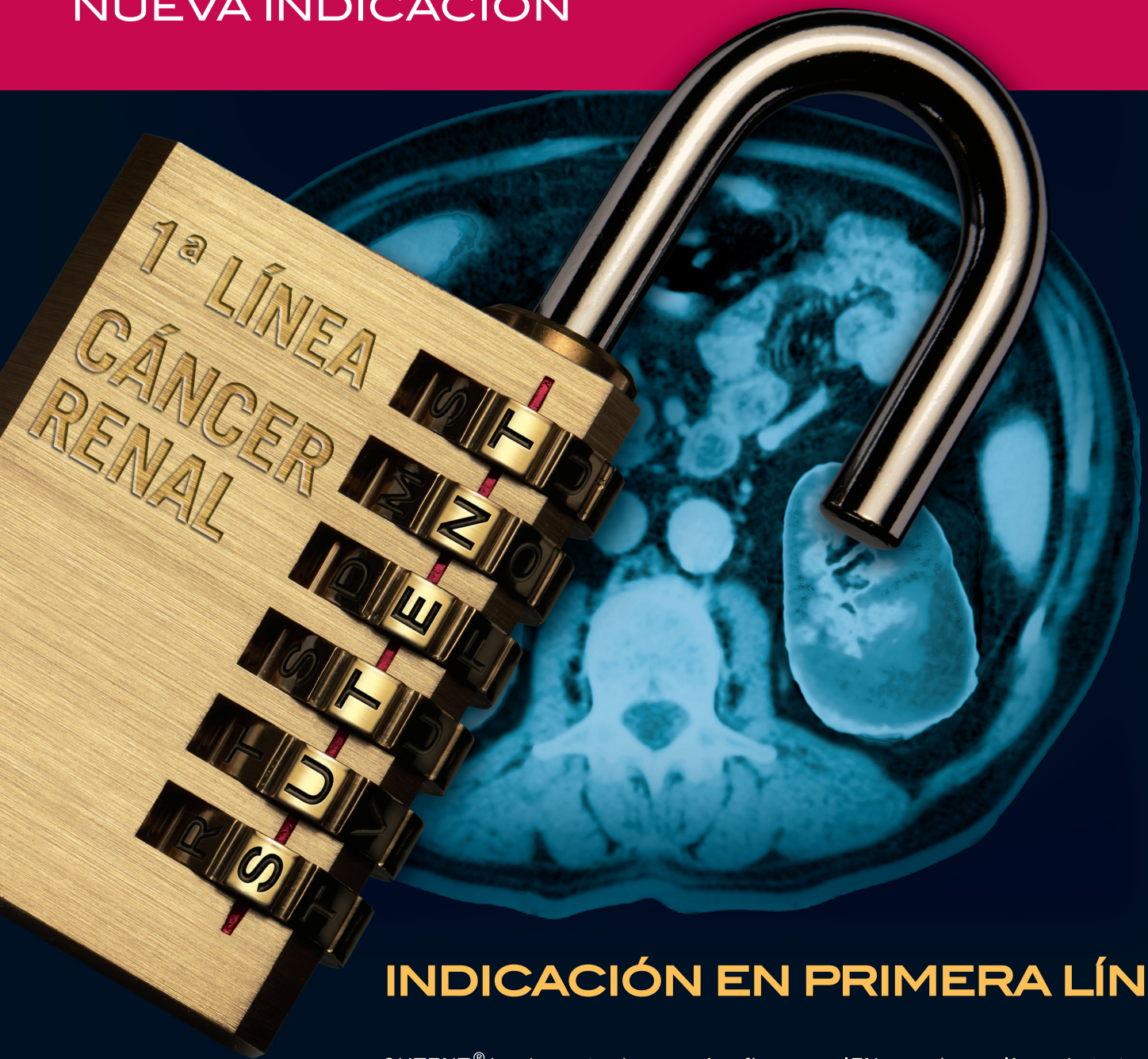
- Eficacia demostrada en dolor crónico de moderado a intenso⁽¹⁾
- Seguro y bien tolerado⁽²⁾
- Mejora la calidad de vida de los pacientes⁽¹⁾



Parche Transdérmico de Buprenorfina

Transtec[®]
Control del dolor crónico

NUEVA INDICACIÓN



INDICACIÓN EN PRIMERA LÍNEA

- SUTENT[®] ha demostrado ser más eficaz que IFN en primera línea de tratamiento de Cáncer Renal avanzado o metastásico, en un ensayo en fase III, aleatorizado, multicéntrico de 750 pacientes¹
- La Supervivencia Libre de Progresión (SLP) fue significativamente superior a la de IFN α (11 meses vs 5 meses; HR = 0,42; 95% IC 0,32-0,54; $p < 0,001$)
- La Tasa de Respuestas Global fue también significativamente superior (31% vs 6%; $p < 0,001$)

ESP 04/08 SU 14



Por un mundo más sano™



NUEVO
SUTENT[®] Cápsulas
Malato de Sunitinib



Inhibición Multiselectiva